



RIESGO CARDIOVASCULAR Y CIRUGÍA BARIÁTRICA
EN PACIENTES CON ALTERACIÓN DEL
METABOLISMO HIDROCARBONADO

TESIS DOCTORAL



Presentada por:
Matilde Rubio Almanza

Dirigida por:
Dr. Juan Francisco Merino Torres



PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD
Escuela de Doctorado de la Universitat Jaume I

**RIESGO CARDIOVASCULAR Y CIRUGÍA BARIÁTRICA EN PACIENTES CON
ALTERACIÓN DEL METABOLISMO HIDROCARBONADO**

Memoria presentada por Matilde Rubio Almanza para optar al grado de doctora por la Universitat Jaume I

Matilde Rubio Almanza	Dr. Juan Francisco Merino Torres
------------------------------	---

Castellón de la Plana, marzo de 2019

Agradecimientos

La presente tesis ha sido posible gracias a la colaboración de muchas personas. Es el momento de agradecer a toda la gente que ha hecho posible la realización de este trabajo:

A mi director de tesis, Juan Francisco Merino, por darme la oportunidad de iniciar el trabajo y por su apoyo durante toda la elaboración del proyecto. Gracias por enseñarme tanto y por su ayuda incondicional.

A Rosa Cámara, por su alta implicación y dedicación en este trabajo. Sin su ayuda esta tesis no habría sido posible. Le considero un modelo a seguir.

A David Hervás Marín, por su ayuda en el análisis estadístico de la tesis y por aconsejarme la realización de un metaanálisis.

A mi familia y amigos. Gracias a mis padres y mis suegros, por apoyarme en todo momento y darme todo el cariño para seguir adelante. Gracias a mi padre por su amor, su generosidad y su sonrisa. Especialmente quería dar las gracias a mi madre, por cuidar de mi y por su apoyo continuo desde siempre. Este trabajo se lo dedico a ella con cariño.

Gracias a Vicente, por quererme tanto y por su apoyo en los momentos más difíciles.

Gracias también por su ayuda técnica, sin la cual no habría sido posible esta tesis.

Por último, gracias a mi hija Sofía, por hacerme tan feliz cada día.

Resumen

La obesidad es una enfermedad crónica asociada a comorbilidades. Es una de las principales causas del aumento de la prevalencia de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en la población. El tratamiento inicial de la obesidad consiste en dieta hipocalórica con aumento de la actividad física y, si se considera necesario, tratamiento farmacológico. Desafortunadamente, el tratamiento médico basado en realizar cambios en el estilo de vida, frecuentemente no es eficaz para obtener una pérdida de peso adecuada ni para obtener la remisión de las comorbilidades.

En la actualidad, nuevas terapias farmacológicas para el abordaje de la obesidad y la diabetes producen tanto reducción ponderal como mejoría del control glucémico y, a su vez, la cirugía bariátrica ha demostrado ser eficaz en la pérdida de peso y en la resolución de sus comorbilidades. Sin embargo, el papel de la cirugía bariátrica en la remisión de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en individuos con índice de masa corporal (IMC) $< 30 \text{ kg/m}^2$, es todavía incierto.

La presente tesis doctoral se basa en un compendio de tres publicaciones científicas. Los artículos están contenidos en capítulos diferentes por abordar diferentes aspectos: nuestro objetivo principal fue establecer si los pacientes con obesidad mórbida y prediabetes se beneficiarían de una reducción del riesgo cardiovascular tras someterse a cirugía bariátrica, de un modo similar a los pacientes con DM2. Además se ha realizado una revisión y comparación del tratamiento farmacológico y quirúrgico en pacientes con obesidad y DM2. Por último, se realizó un metaanálisis de estudios publicados en los últimos diez años y el objetivo fue valorar si la cirugía metabólica en pacientes con IMC $< 30 \text{ kg/m}^2$ produce una tasa de remisión de DM2 similar a la encontrada en los estudios donde se incluyen pacientes con IMC superiores.

Abstract

Morbid obesity is associated with multiple comorbidities and among them, the alterations of glucose metabolism. Initially, all patients with obesity initiate a medical treatment with hypocaloric diet, physical activity and pharmacological treatment for comorbidities, if it is necessary. Unfortunately, medical treatment based on lifestyle changes is often not effective in achieving adequate weight loss or in obtaining the remission of comorbidities. Currently, new pharmacological therapies for the treatment of obesity and diabetes produce both, weight reduction and improvement of glycemic control and similarly, bariatric surgery has been shown to be effective in weight loss and in the resolution of different obesity comorbidities. The role of bariatric surgery in the remission of type 2 diabetes in subjects with BMI < 30 kg/m² is not well known.

The current doctoral thesis includes a compendium of three scientific publications. The articles are contained in different chapters to address different aspects: our main objective was to establish whether patients with morbid obesity and pre-diabetes would benefit from a reduction in cardiovascular risk after undergoing bariatric surgery, in a similar way to patients with type 2 diabetes. In addition, a review and comparison of pharmacological and surgical treatment has been carried out in patients with obesity and type 2 diabetes. Finally, a meta-analysis of studies published in the last ten years was performed. The aim was to assess if metabolic surgery in patients with BMI < 30 kg/m² produces a remission rate of type 2 diabetes similar to that found in the studies with patients with higher BMI.

ÍNDICE

CAPÍTULO 1	9
INTRODUCCIÓN	9
Abreviaturas	11
1.1. Estructura de la tesis	16
1.2. Antecedentes	18
1.2.1. La obesidad	18
1.2.1.1. Definición, prevalencia y clasificación	18
1.2.1.2. Fisiopatología y etiología de la obesidad	21
1.2.1.2.1. Obesidad y desarrollo fetal	21
1.2.1.2.2. Patogénesis de la obesidad	21
1.2.1.3. Comorbilidades asociadas a la obesidad	28
1.2.2. Escalas para el cálculo del riesgo cardiovascular	44
1.2.3. Tratamiento dietético de la obesidad	47
1.2.4. Tratamiento quirúrgico de la obesidad	50
1.2.4.1. Estudio preoperatorio	51
1.2.4.2. Técnicas de cirugía bariátrica	53
1.2.4.3. Descripción de las técnicas	54
1.2.5. Concepto de cirugía metabólica	63
1.2.6. Comparación de la cirugía bariátrica versus tratamiento médico de la obesidad en el gasto sanitario y la mortalidad	64
1.3. Hipótesis de trabajo	66
1.4. Objetivos	67
1.5. Bibliografía	68
CAPÍTULO 2	85
Obesidad y diabetes mellitus tipo 2: también unidas en opciones terapéuticas	85
2.1. Resumen	87
2.2. Introducción	88
2.3. Fármacos para el tratamiento de la diabetes tipo 2 que favorecen la pérdida de peso	89
2.4. Fármacos para la pérdida de peso en obesidad y su uso en pacientes con diabetes tipo 2	92
2.5. Terapias farmacológicas futuras	96
2.6. Cirugía bariátrica /metabólica	98
2.7. Técnicas quirúrgicas futuras	102
2.8. Conclusiones	103

2.9. Conflicto de intereses.....	103
2.10. Bibliografía.....	104
CAPÍTULO 3	115
Cardiovascular risk reduction over time in patients with diabetes or pre-diabetes undergoing bariatric surgery: data from a single-center retrospective observational study.....	115
3.1. Abstract	117
3.2. Background	119
3.3. Subjects and methods	119
3.4. Results.....	123
3.5. Discussion.....	130
3.6. Conclusions	132
3.7. Competing interests.....	132
3.8. References	133
CAPÍTULO 4	137
Does metabolic surgery lead to diabetes remission in patients with BMI < 30/m²: a meta-analysis.....	137
4.1. Abstract	139
4.2. Introduction.....	140
4.3. Materials and Methods	141
4.4. Results.....	144
4.5. Discussion.....	157
4.6. Conclusions	159
4.7. Conflict of interest.....	160
4.8. References	161
Supplementary table	166
CAPÍTULO 5	167
DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	167
Abreviaturas.....	169
5.1. Discusión general de los resultados	171
5.2. Trabajos futuros.....	184
5.3. Conclusiones.....	185
5.4. Bibliografía.....	187
CAPÍTULO 6	197
ANEXOS.....	197
a. Documento de aprobación del comité ético del Hospital Universitari y Politècnic La Fe	199

b. Otras publicaciones científicas.....	205
---	-----

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.1 Capítulos y artículos científicos publicados.....	17
Tabla 1.2 Criterios SEEDO para definir la obesidad en grados según el IMC en adultos. Categoría Valores límite del IMC (kg/m ²).....	20
Tabla 1.3 Modelos de predicción de riesgo en DM2.....	46
Tabla 2.1 Fármacos para la pérdida de peso en obesidad. Mecanismo de acción. Dosis diaria. Efectos secundarios	97
Tabla 2.2 Ensayos clínicos randomizados controlados en cirugía bariátrica/metabólica en pacientes con DM tipo 2	101
Table 3.1 Baseline characteristics in obese morbid patients with type 2 diabetes (<i>DMbaseline</i>) and prediabetes (<i>preDMbaseline</i>).....	124
Table 3.2 Evolution of clinical parameters after bariatric surgery (6, 12, 36, 60 months) in <i>DMbaseline</i> group and <i>preDMbaseline</i> group.....	128
Table 4.1 Baseline characteristics of studies included in the meta-analysis.....	148
Table 4.2 Diabetes remission of the studies included in the meta-analysis	150

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.1 Derivación yeyunoileal.....	54
Figura 1.2 Gastroplastia vertical anillada.....	55
Figura 1.3 Gastrectomía tubular, manga gástrica o sleeve gástrico.....	56
Figura 1.4 Banda gástrica ajustable laparoscópica.....	57
Figura 1.5 Bypass gástrico en Y de Roux	60
Figura 1.6 Derivación biliopancreática de Scopinaro	61
Figura 1.7 Cruce duodenal	62
Figure 3.1 Marginal effects plot of the model explaining the relationship between fasting glucosa levels and CVD risk at baseline an at 12 months.....	126
Figure 3.2 Marginal effects plot of the model explaining the relationship between diabetes/pre-diabetes status and CVD risk at baseline and at 12 months	126
Figure 3.3 Trends over the first 60 months after the intervention for the different parameters studied (BMI, % body fat, fasting glucose, HBA1C, C-peptide, HOMA-IR,	

LDL cholesterol, systolic blood pressure (SBP), and diastolic blood pressure (DBP))	127
Figure 4.1 Flow diagram showing the electronic search strategy for all included databases.....	145
Figure 4.2 Effect of metabolic surgery for T2DM patients with BMI < 30 kg/m ² : diabetes remission. CI: confidence interval.....	151
Figure 4.3 A: Meta-analysis of BMI before metabolic surgery in T2DM patients. B: Meta-analysis of BMI after metabolic surgery in T2DM patients.	152
Figure 4.4 A: Meta-analysis of FBG before metabolic surgery in T2DM patients. B: Meta-analysis of FBG after metabolic surgery in T2DM patients.	154
Figure 4.5 A: Meta-analysis of HbA1c before metabolic surgery in T2DM patients. B: Meta-analysis of HbA1c after metabolic surgery in T2DM patients.	155
Figure 4.6 Funnel plot representing the results of all the included studies for diabetes remission.	156

CAPÍTULO 1

INTRODUCCIÓN

Abreviaturas

A

AACC: American Association of Clinical Endocrinologist.

ACCORD: Action to control Cardiovascular Risk in Diabetes.

ADA: American Diabetes Association.

ADVANCE: Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Controlled Evaluation.

AGLP-1: Análogos de GLP-1.

AgRP: Agouti-related protein.

Apo A1: Apoproteína A1.

ApoB: Apoproteína B.

Apo E: Apoproteína E.

ATP III: Adult Treatment Pannel III.

B

BASCORE: The Basque Country Risk engine.

BDNF: Brain-derived neutrophic factor.

BMI: Body mass index.

C

CT: Colesterol total.

CV: Cardiovascular.

Capítulo 1

D

DM2: Diabetes mellitus tipo 2.

DYSIS: Dyslipidemia International Study.

E

EAP: Enfermedad arterial periférica.

EASD: European Association for the Study of Diabetes.

EC: Enfermedad coronaria.

ECG: Electrocardiograma.

ECV: Enfermedad cardiovascular.

EGIR: European Group for the Study of Insulin Resistance.

ESC: European Society of Cardiology.

F

FG: Filtrado glomerular.

FI: Factor de impacto.

FTO: Fat mass and obesity-associated.

G

GH: Growth hormone.

GIP: Gastric inhibitory polypeptide.

GLP1: Glucagon-like peptide-1.

GMS: The Germano mortality study.

H

HbA1c: Hemoglobina glicosilada.

HDL: High density lipoprotein.

HOMA-IR: Homeostasis Assesment Model of Insulin Resistance.

HTA: Hipertensión arterial.

I

IAM: Infarto agudo de miocardio.

IC: Intervalo de confianza.

IDF: International Diabetes Federation.

IDPP-4: Inhibidores de la dipeptidil peptidasa tipo 4.

IL-1: Interleucina-1.

IL-6: Interleucina-6.

IMC: Índice de masa corporal.

INSIG2: Insulin induced gene 2.

ISGT-2: Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2.

J

JDCS: The Japan diabetes complications study.

J-EDIT: The Japanese elderly Diabetes Intervention trial.

L

LDL: Low density lipoprotein.

Lp a: Lipoproteína a.

Capítulo 1

M

MSH: Melanocyte stimulating hormone.

N

NAFL: Nonalcoholic fatty liver.

NAFLD: Nonalcoholic fatty liver disease.

NASH: Nonalcoholic steatohepatitis.

NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey.

O

OMS: Organización Mundial de la Salud.

P

PCSK1: Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 1.

PPAR: Peroxisome proliferator activated-receptor.

Q

Q: Quartil.

QALY: Quality adjusted life-year.

QUICKI: Quantitative Insulin Sensivity Check Index.

S

SAOS: Síndrome de apnea obstructiva del sueño.

SCORE: Systematic Coronary Risk Evaluation.

SEEDO: Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad.

SNDR: The Swedish National Diabetes Register.

T

TG: Triglicéridos.

TNF- α : Factor de necrosis tumoral alfa.

TSH: Thyroid-Stimulating Hormone.

U

UKPDS: United Kindom Prospective Diabetes Study.

UKPDS-OM: UKPDS Outcomes Model.

V

VADT: Veterans Affairs Diabetes Trial.

VLDL: Very low density lipoprotein.

1.1. Estructura de la tesis

La presente tesis está constituida por un compendio de publicaciones. El listado de artículos científicos junto con su capítulo correspondiente y la referencia donde han sido publicados, se recogen en la tabla 1.1.

Este primer capítulo pretende realizar una introducción sobre la obesidad y las comorbilidades asociadas así como el tratamiento dietético y las técnicas de cirugía bariátrica. Para ello se ha llevado a cabo una revisión de la literatura.

Los capítulos 2 al 4 corresponden a los artículos científicos publicados en revistas científicas. El capítulo 2 ofrece una revisión actualizada de los estudios clínicos publicados sobre el tratamiento farmacológico que presenta un efecto en la pérdida de peso y control glucémico en pacientes con DM2. De igual modo se muestra una revisión de los estudios clínicos actuales sobre cirugía bariátrica/metabólica en esta población. El capítulo 3 incluye un estudio retrospectivo realizado en pacientes con obesidad mórbida y DM2 o prediabetes para evaluar el efecto de la cirugía bariátrica en el riesgo cardiovascular y comprobar la evolución de las diferentes comorbilidades asociadas a la obesidad en este tipo de pacientes. El capítulo 4 muestra un metaanálisis de los estudios clínicos publicados que incluyen pacientes con DM2 e IMC < 30 kg/m² para evaluar el efecto de la cirugía bariátrica en la remisión de la DM2. Por último, el capítulo 5 incluye la discusión general de los resultados obtenidos en cada uno de los trabajos y se exponen las conclusiones finales de la tesis. Se añade además un apartado de anexos, donde se incluye la aprobación del comité ético del Hospital Universitario y Politécnico La Fe para la recogida y el análisis de datos de historias clínicas de pacientes atendidos en el Servicio de Endocrinología y Nutrición de dicho hospital y que han permitido la realización del estudio recogido en el capítulo 3. En el apartado de anexos también se incluye producción científica adicional en forma de posters, que se ha presentado en congresos médicos.

CAPÍTULO	TÍTULO	REVISTA CIENTÍFICA DONDE SE HA PUBLICADO	AUTORES
2	Obesidad y diabetes mellitus tipo 2: también unidas en opciones terapéuticas	Endocrinología, Diabetes y Nutrición. Endocrinol Diabetes Nutr. 2019;66(3):140-149. https://doi.org/10.1016/j.endinu.2018.08.003 . FI: 1.268; Q4.	M. Rubio-Almanza R. Cámara-Gómez JF. Merino-Torres
3	Cardiovascular risk reduction over time in patients with diabetes or pre-diabetes undergoing bariatric surgery: data from a single- center retrospective observational study	BMC Endocrine Disorders. BMC Endocr Disord. 2018;18(1):90. https://doi.org/10.1186/s12902-018-0317-4 . FI: 2.027; Q4.	M. Rubio-Almanza R. Cámara-Gómez D. Hervás-Marín JL. Ponce-Marco JF. Merino-Torres
4	Does metabolic surgery lead to diabetes remission in patients with BMI < 30 kg/m ² ? a meta-analysis	Obesity Surgery. https://doi.org/10.1007/s11695-018-03654-x . FI: 3.895; Q1.	M. Rubio-Almanza. D. Hervás-Marín. R. Cámara-Gómez J. Caudet-Esteban JF. Merino-Torres

Tabla 1.1 Capítulos y artículos científicos publicados

1.2. Antecedentes

1.2.1. La obesidad

1.2.1.1. Definición, prevalencia y clasificación

Definición:

El sobrepeso y la obesidad se caracterizan por el exceso de grasa corporal producida por aumento en el número y/o tamaño de los adipocitos, con un aumento del peso corporal por encima del considerado normal.

Desde el punto de vista del porcentaje de grasa, se podría decir que presentan obesidad aquellos sujetos con porcentaje de grasa mayor a lo considerado como normal. En el caso de los hombres los valores normales oscilan entre 12 y 20% y en el de las mujeres entre 20 y 30% [1] .

En los últimos años se dispone cada vez más evidencia que demuestra que la obesidad se asocia a diversas enfermedades crónicas (enfermedades cardiovasculares, artrosis, diabetes, enfermedades psicológicas y algunos tipos de cáncer como el de mama, endometrio y colon) [2]. Sin duda, la obesidad tiene un gran impacto sobre el gasto sanitario y la calidad de vida por lo que el aumento de la prevalencia de la misma constituye un preocupante problema de salud pública [3].

Prevalencia:

A nivel mundial la prevalencia del sobrepeso y la obesidad ha aumentado en un 27,5% en adultos y un 47,1% en los niños entre los años 1980 y 2013. De 1980 a 2013 se observó un aumento importante en la proporción de adultos con IMC ≥ 25 kg/m². Dicho incremento se distribuye de forma diferente según la zona geográfica y el sexo. En países desarrollados los hombres presentan tasas más elevadas de obesidad mientras que en países en vías de desarrollo son las mujeres [4] .

En Estados Unidos, considerando los datos obtenidos de la National Health and Nutrition Survey (NHANES) en 2009-2010 a partir de mediciones individuales en

población mayor de 20 años, estimaron la prevalencia de obesidad en el 35,7% y la obesidad extrema en el 6,3% [5, 6].

En España, según los datos obtenidos de las bases de datos del estudio DORICA [7], la prevalencia de obesidad entre 25 y 60 años fue del 15,5%, siendo más elevada en mujeres (17,5%) que en hombres (13,2%). En los estudios analizados por Aranceta et al. [8] en edades más avanzadas, la prevalencia de obesidad en mayores de 65 años fue del 35% (39,8% en mujeres y 30,9% en hombres). Concretamente, era mayor si la población anciana era no institucionalizada (36% frente al 21% en la población anciana institucionalizada). Como factores determinantes de la obesidad se observó el sedentarismo, la dieta rica en grasa, el abandono del tabaco, ser mujer mayor de 45 años y el mayor número de hijos en mujeres. También, el bajo nivel cultural y económico y nacer en regiones del sureste, noreste de España o Canarias. En el análisis comparativo con otros países, España se encontraba en un lugar intermedio entre los países que tienen menor tasa de obesidad (Austria, Francia y países del norte de Europa) y los países con mayor prevalencia (EEUU y países del este europeo).

Los datos de la Encuesta Nacional de Salud (2011-2012) y los obtenidos de las mediciones individuales del estudio ENRICA (2008-2010) sugieren un posible cambio en la distribución de la obesidad por sexo en España con mayor prevalencia de obesidad en hombres que en mujeres excepto en las personas mayores de 65 años, en los que se observó lo contrario. En el estudio ENRICA se estimó que la prevalencia de obesidad con IMC entre 35 y 39,9 kg/m² era del 4,2% (IC 95%: 3,8-4,6%), 3,8% en hombres y 4,5% en mujeres. En cuanto a la obesidad mórbida, se estimó una prevalencia del 1,2% (IC 95%: 1,0-1,5%), 0,6% en hombres y 1,8% en mujeres. Los datos anteriores nos muestran que la prevalencia de obesidad en España se ha duplicado en ambos sexos en los últimos 10 años [9].

El estudio EXENERT (2008-2009), realizado en población española de 65 o más años, estimó la prevalencia de obesidad del 40,9% en mujeres y del 26,6% en hombres [10].

Capítulo 1

Un estudio realizado en la Comunidad Valenciana de 2010 encontró una tasa de obesidad (IMC>30 kg/m²) del 25% y de Obesidad Mórbida (IMC>40 kg/m²) del 1.8% [11].

Clasificación:

El IMC es un índice utilizado para clasificar la obesidad. Se obtiene dividiendo el peso del paciente en kilogramos por la talla al cuadrado expresado en metros. La fórmula es la siguiente: $IMC = \text{Peso (kg)} / \text{Talla (m}^2\text{)}$. Se considera normopeso un IMC entre 18,5 y 24,9 kg/m², sobrepeso entre 25 y 29,9 kg/m² y obesidad entre 30-39,9 kg/m². El IMC > 40 kg/m² define la obesidad mórbida. La Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso inicialmente una clasificación del peso [12]. Posteriormente la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO) publicó un consenso en 2016 para la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de la obesidad. La tabla 1.2 recoge los criterios de la SEEDO para definir la obesidad en función del IMC. Además del IMC, es necesario tener en cuenta el porcentaje de masa grasa, ya que se considera obesidad si supera el 25% en hombres y el 33% en mujeres [13].

Categoría	IMC (kg/m ²)
Peso insuficiente	< 18,5
Normopeso	18,5-24,9
Sobrepeso grado I	25,0-26,9
Sobrepeso grado II (preobesidad)	27,0-29,9
Obesidad de tipo I	30,0-34,9
Obesidad de tipo II	35,0-39,9
Obesidad de tipo III (mórbida)	40,0-49,9
Obesidad de tipo IV (extrema)	≥ 50

Tabla 1.2 Criterios SEEDO para definir la obesidad en grados según el IMC en adultos.
Categoría Valores límite del IMC (kg/m²)

1.2.1.2. Fisiopatología y etiología de la obesidad

1.2.1.2.1. Obesidad y desarrollo fetal

Existe cada vez más evidencia de que la influencia ambiental y nutricional durante los periodos de desarrollo relevantes como el desarrollo fetal, pueden tener efectos permanentes sobre la predisposición a presentar enfermedades metabólicas y obesidad [14]. En su inicio, el genoma está prácticamente desmetilado y durante la gestación y los primeros meses de vida van quedando marcas epigenéticas que modifican la expresión de los genes, generando su represión o su activación. La nutrición materna, el perfil endocrino durante la gestación e incluso el ambiente uterino pueden modificar la expresión genética y tener influencia en la programación metabólica en el feto [15, 16]. Otros factores influyentes serían el IMC elevado de la madre, el exceso de ganancia de peso durante la gestación, la exposición prenatal al tabaco y la diabetes gestacional. Todo ello se asocia a mayor riesgo de obesidad durante la vida adulta. Por el contrario, la lactancia materna se relaciona con menor riesgo de sobrepeso [17].

1.2.1.2.2. Patogénesis de la obesidad

1) Factores genéticos:

Se han identificado diferentes polimorfismos asociados con riesgo de obesidad. Los estudios sobre el genoma han demostrado que la región FTO presenta la mayor influencia sobre la asociación con la obesidad. El bloqueo de este gen tanto en ratones como en humanos implica un aumento del gasto energético. Una variante del gen FTO en el cromosoma 16 produce efectos sobre el IMC y predispone a un mayor riesgo de DM2 [18]. Sin embargo, la explicación de la relación entre la variante FTO y la obesidad permanece poco clara en la actualidad. Uno de los mecanismos que lo explicaría sería el cambio en la actividad de los adipocitos, desde la forma de utilización de energía (grasa beige) hacia la forma de almacenamiento (grasa blanca) y la disminución de la termogénesis mitocondrial [19].

Capítulo 1

El gen PPAR gamma 2 (peroxisome-proliferator-activated receptor gamma 2 gene) interviene en la diferenciación del adipocito. Mutaciones en este gen producen la aceleración en la diferenciación de los adipocitos que se asocia a un mayor IMC. En algunos casos puede afectar a la sensibilidad a la insulina.

La haploinsuficiencia del gen BDNF (Brain-derived neurotrophic factor) se ha asociado con la obesidad infantil [20, 21] y tiene papel en el balance energético. Una variante de este gen (INSIG2: Insulin induced gene 2) [22] se relacionó con mayor riesgo de obesidad, aunque este hallazgo no se ha detectado en todas las poblaciones estudiadas [23].

Mutaciones en el gen PCSK1 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 1) se asocian a obesidad monogénica y poligénica [24, 25].

Otros defectos genéticos como el del gen Agouti, produce obesidad y da un color amarillento en ratones. La proteína señalizadora Agouti se encuentra sobreexpresada en estos ratones y tiene dos funciones: inhibe la unión de la Hormona estimulante de melanocitos (MSH) a su receptor en la piel (receptor de la melacortina-1), reduciendo la pigmentación por la melanina [26] y compite con la MSH por el receptor de la melancortina-4 en el hipotálamo. En el hipotálamo, la MSH inhibe la ingesta alimentaria y la proteína relacionada con el gen Agouti la estimula. En los humanos existe el péptido relacionado Agouti (AgRP) que tiene una función similar en el hipotálamo.

La leptina es producida por el gen ob que se expresa en los adipocitos. La proteína se une al receptor de la leptina que está ampliamente distribuido dados sus efectos en la función neuroendocrina, la homeostasis de la energía y la función inmunitaria [27]. La leptina fue descubierta en los estudios con ratones ob/ob (ratones con hiperfagia) que conseguían perder peso tras la unión de su circulación con la de los ratones normales (parabiosis) [28].

En humanos el gen de la leptina se localiza en el cromosoma 7q32. El gen codifica una proteína de 167 aminoácidos. La leptina se secreta en varios lugares del organismo,

entre ellos la placenta, los adipocitos y en el estómago. A través de este último se libera hacia intestino y se absorbe [29, 30] . Esta hormona se une a su receptor, del cual existen al menos 5 formas distintas [31]. La cantidad de leptina en sangre se correlaciona con el porcentaje de grasa en los seres humanos. Disminuye durante los periodos de hambre, lo que sugiere que envía ordenes al sistema nervioso central sobre el almacenamiento de la grasa en el organismo y la sobrealimentación aumenta los niveles de leptina [29].

El déficit de leptina congénito produce obesidad masiva, hiperfagia, hiperinsulinemia, edad ósea avanzada [32], hipogonadismo hipogonadotropo [33] y también reduce la pulsatilidad de la hormona TSH [34]. En el caso de defectos en el receptor de la leptina se ha descrito obesidad, hiperfagia, alteración de la inmunidad, reducción de la talla en adultos y pubertad retrasada [35].

En la obesidad, en la mayoría de los casos, existen niveles elevados de leptina circulantes en sangre tanto en humanos como en ratones. Se ha hipotetizado la existencia de la resistencia a la leptina, donde la falta de resupuesta a esta hormona puede afectar a la absorción de nutrientes intestinales, a la ingesta alimentaria y a la sensibilidad a la insulina, generando un desbalance energético. Existen múltiples factores que pueden favorecer la resistencia a la leptina como los procesos oxidativos, la inflamación y el tipo de dieta [36].

Se ha demostrado también que la leptina juega un papel importante en la regulación del metabolismo de la glucosa. El papel hipoglucemiante de la leptina estaría en relación con los mecanismos de regulación de los niveles plasmáticos de glucagón en los estados de déficit de insulina en la diabetes. Además, a nivel del sistema nervioso central, las neuronas del núcleo ventromedial hipotalámico presentan receptores de la leptina que son activados por esta hormona. La destrucción de estos receptores en el núcleo ventromedial produce obesidad y resistencia a la insulina en ratones y la adición de leptina en estas zona provoca un aumento de la recaptación de glucosa en los tejidos periféricos. El núcleo ventromedial también se ha implicado en la regulación del glucagón. Sin embargo, se han observado ratones en los que los receptores de leptina en el sistema nervioso central están dañados, pero mantienen

Capítulo 1

el efecto hipoglucemiante de la leptina, poniendo de manifiesto que el núcleo ventromedial forma parte de un complejo mecanismo de regulación, donde la leptina puede producir su efecto hipoglucemiante sin depender de la insulina [37].

2) *Microbiota intestinal:*

La microbiota intestinal humana la componen bacterias, virus y eucariotas. Estos organismos están implicados en múltiples funciones como la absorción de electrolitos y minerales, fermentación y absorción de los hidratos de carbono, regulación de la motilidad intestinal y síntesis de micronutrientes. Existe una gran variabilidad interpersonal, pero los principales grupos de bacterias son los Firmicutes (*Clostridium*, *Lactobacillus*, *Enterococcus* y *Ruminococcus*), Actinobacterias (bacterias grampositivas como *Bifidobacterium*) y Bacteroides (bacterias gramnegativas como *Prevotella* y otros Bacteroides). Otras colonias que existen en la flora intestinal son las Proteobacterias [38]. La microbiota intestinal varía a lo largo de la vida, siendo estéril en el feto hasta el nacimiento. El feto adquiere al nacer un tipo de microbiota u otra en función de si el parto es por vía vaginal o por cesárea. Posteriormente la diversidad de las especies varía durante la infancia hasta la edad adulta, donde se estabiliza hasta la senectud. [39].

La disbiosis es un estado que se caracteriza por la alteración de la composición de la microbiota intestinal. Los primeros estudios para determinar la relación entre la obesidad y la microbiota intestinal se realizaron en ratones. Turnbaugh et al. [40] demostraron que el trasplante de microbiota de ratones genéticamente obesos a ratones sin gérmenes producía un aumento del peso en estos últimos, en comparación con aquellos ratones libres de gérmenes a los que se les trasplantaba microbiota de ratones delgados. La dieta constituye uno de los factores fundamentales en la modulación y regulación de dicha microbiota.

En humanos se ha observado un descenso de bacterias Bacteroidetes y un aumento de las bacterias Firmicutes en personas obesas en comparación con los que eran delgados. Además, cuando se aportaba una dieta baja en calorías en pacientes obesos se conseguía aumentar la proporción de Bacteroidetes y un descenso de la de

Firmicutes [41]. El cambio en estas especies supone un aumento de inflamación. Las bacterias Firmicutes pueden aumentar la capacidad de digerir algunos polisacáridos no digeribles, produciendo monosacáridos y ácidos grasos de cadena corta que son absorbidos por el huésped, obteniendo una mayor cantidad de energía con la misma ingesta calórica.

La DM2 es una enfermedad metabólica que se caracteriza por un estado inflamatorio y por la resistencia a la insulina. La disbiosis se considera un proceso importante, ya que juega un papel determinante en la fisiopatología en esta enfermedad. El aumento del peso es uno de los factores que favorecen el estado inflamatorio, caracterizado por la producción de citoquinas como IL-1, IL-6 o TNF- α , que contribuyen a la resistencia a la insulina. Existen algunos trabajos que indican la existencia de un cambio en la microbiota intestinal en sujetos con DM2 y que el tratamiento con prebióticos y probióticos influyen en la microbiota intestinal y el metabolismo hidrocarbonado [42].

Los pacientes sometidos a cirugía bariátrica presentan cambios en la diversidad de la microbiota intestinal, aunque los resultados son distintos según diferentes estudios realizados [43].

3) La distribución de la grasa corporal:

Las mujeres presentan mayor proporción de grasa respecto a los hombres. Esta diferencia comienza en la pubertad y persiste a lo largo de la vida pero con el envejecimiento, los esteroides gonadales y la hormona de crecimiento disminuyen y en consecuencia se produce un aumento de grasa visceral en hombres y mujeres. La grasa visceral está asociada a mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares [44].

4) El gasto energético:

El gasto energético se compone del gasto energético basal (60-70%), la actividad física (15-30%) y el efecto de la termogénesis de los alimentos (5-15%). La actividad física es el componente con mayor posibilidad de modificación. En la obesidad, el gasto energético basal está aumentado, aunque si se corrige por la masa magra del paciente, el consumo puede ser equivalente al de un paciente en normopeso. Ello

Capítulo 1

podría ser explicado porque el tejido adiposo se comporta como un tejido metabólicamente activo. La termogénesis de los alimentos se encuentra disminuida en los pacientes con obesidad [45].

5) El sistema central de control alimentario:

La homeostasis nutricional consiste en los procesos celulares para el gasto de energía, digestión, absorción, transporte, almacenamiento de los nutrientes y su posterior uso como energía [46]. Todos estos procesos quedan interconectados a través de señales nerviosas periféricas, moléculas y mediadores de acción endocrina que a su vez se integran en el sistema nervioso central. En el sistema nervioso central existen diferentes regiones que procesan la información sobre la alimentación [47]:

- El núcleo del tracto solitario, donde el sistema nervioso vagal y otros sistemas nerviosos están integrados.
- El núcleo paraventricular recibe señales del núcleo arcuato. Presenta un papel importante en la regulación de la ingesta.
- El núcleo ventromedial del hipotálamo. Su daño produce aumento de la ingesta y obesidad.
- El núcleo arcuato, situado en la base del hipotálamo, integra las señales de la leptina y libera otros péptidos como el neuropéptido Y y el péptido relacionado Agouti (que favorecen la ingesta) y el péptido relacionado con la cocaína -anfetamina (que reduce la ingesta de la dieta).
- El núcleo lateral del hipotálamo cuyo daño puede disminuir la ingesta y el peso.
- Algunas regiones de la amígdala modulan la alimentación a través del núcleo ventromedial.

Desde la grasa corporal y el sistema gastrointestinal se emiten señales aferentes que llegan al sistema nervioso central donde se integra la información. Dos ejemplos de estas señales son la leptina y la ghrelina. La leptina se relaciona con la masa grasa

corporal y su función es aumentar la actividad del sistema nervioso simpático así como reducir la ingesta de alimentos. La ghrelina se secreta en estómago y duodeno y su función es estimular la producción de GH y aumentar la ingesta en humanos. La concentración sérica de ghrelina aumenta tras realizar dietas para perder peso sugiriendo que actúa en los cambios compensatorios sobre el gasto de energía y el apetito, lo que hace más difícil mantener la pérdida de peso conseguida con la dieta. Por el contrario, en un estudio el *bypass* gástrico fue asociado con concentraciones séricas bajas de ghrelina, sugiriendo que su ausencia influye en la pérdida de peso mantenida a lo largo del tiempo tras la realización de la cirugía [48]. No todos los estudios sobre el *bypass* gástrico muestran niveles bajos de ghrelina [49].

Uno de los componentes de los sistemas eferentes que envían la información desde el sistema nervioso central es el sistema nervioso simpático que se encarga de mantener la presión arterial e interviene en el gasto energético. El sistema nervioso simpático activa los tejidos termogénicos reduciendo la ingesta de los alimentos. Otro componente que compone el sistema nervioso eferente son los glucocorticoides, que estimulan la ingesta de la dieta y contribuyen al aumento de peso [50].

Las hormonas que estimulan la ingesta de los alimentos son el neuropéptido Y, la ghrelina, la hormona concentradora de melanina, la hormona liberadora de GH, la norepinefrina, la orexina -A y orexina -B. Por el contrario, las hormonas que inhiben la ingesta de alimentos son la colecistokinina, la enteroostatina y el GLP-1 (Glucagon-like peptide-1).

1.2.1.3. Comorbilidades asociadas a la obesidad

1) *Diabetes mellitus:*

La DM2 está fuertemente asociada a la obesidad. La grasa visceral se ha relacionado con un aumento de incidencia de diabetes. En el estudio de NHANES III el perímetro de cintura >102 cm en hombres y > 88 cm en mujeres se asoció con un aumento de probabilidad de diabetes, hipertensión y dislipemia, comparado con los pacientes que tenían valores normales de perímetro de cintura [51].

Otros factores de riesgo relacionados con la DM2 es el IMC y el aumento de peso. En el Nurses' Health Study [52] un IMC >35 kg/m² en mujeres aumentaba el riesgo relativo de diabetes. El menor riesgo se atribuía a IMC menor de 22 kg/m². También el aumento de peso después de la edad de 18 años en mujeres y de los 20 años en hombres, se ha relacionado con el aumento de riesgo de padecer diabetes.

La DM2 constituye el 90-95% de las diabetes. La resistencia a la insulina es característica de la DM2 y es resultado probable de la combinación de la obesidad y factores genéticos. La resistencia a la insulina se ha asociado al aumento de riesgo cardiovascular, que se considera la primera causa de muerte en pacientes con diabetes. Es bien conocido que la hiperglucemia puede causar afectación de las células endoteliales a través de mecanismos como el estrés oxidativo, incluso en estado iniciales, como la prediabetes [53].

Los mecanismos fisiopatológicos que explican la relación entre la obesidad, la resistencia a la insulina y la enfermedad cardiovascular no se conocen completamente.

La elevación de la glucemia produce una alteración en la secreción de insulina por parte de las células pancreáticas. En el hígado se produce un aumento de la gluconeogénesis [54] y un descenso de la síntesis de glucógeno por parte del músculo esquelético. En diversos estudios se ha indicado que los ácidos grasos producen resistencia a la insulina al inactivar el transportador de glucosa en el músculo. Al evaluar los lípidos intracelulares en la célula muscular se ha hallado que a mayor

cantidad de TG (triglicéridos), menor actividad del enzima glucógeno sintetasa inducida por la insulina [55]. Con todo ello, el transporte de glucosa mediado por la insulina se encuentra deprimido en pacientes con obesidad. En el hígado se produce también resistencia a la insulina. Otro órgano importante en la patogénesis de la resistencia a la insulina es el sistema gastrointestinal donde se sintetizan incretinas GLP-1 y GIP (Gastric Inhibitory Peptide) que facilitan la secreción de insulina. Una hipótesis que explicaría la generación de la resistencia a la insulina es la acumulación de ácidos grasos. Esto último se ve reforzado porque cuando los pacientes con DM2 pierden peso, mejora la sensibilidad a la insulina a nivel hepático y desciende el contenido de lípidos en este órgano [56], consecuencia del descenso en la gluconeogénesis. Otros estudios formulan que un descenso en la actividad mitocondrial producido en edades avanzadas favorece la acumulación de lípidos a nivel de la célula muscular y hepática [57]. Por tanto, se considera importante el hecho de cómo se distribuyen la grasas, y no tanto la cantidad de grasa corporal total. Así la obesidad central, favorece el depósito intracelular de lípidos en hígado y músculo.

1.1 Parámetros de medición de la resistencia a la insulina:

Existen diversos índices para medir la resistencia a la insulina. Uno de los más utilizados es el HOMA-IR (*Homeostasis Assesment Model of Insulin Resistance*) [58]. Para ello tiene en cuenta el nivel de glucosa e insulina en sangre en ayunas. La fórmula para calcularlo sería la siguiente:

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{Glucemia en ayunas } \left(\frac{mg}{dl}\right) \times \text{insulina en ayunas } \left(\frac{\mu U}{ml}\right)}{405}$$

También se puede expresar con la siguiente fórmula cuando la glucosa se expresa en mmol/L:

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{Insulina en ayunas } \left(\frac{\mu U}{L}\right) \times \text{glucosa en ayunas } \left(\frac{mmol}{L}\right)}{22,5}$$

Capítulo 1

Existen otros parámetros propuestos para el cálculo de la resistencia a la insulina. Uno de ellos es el índice QUICKI (*Quantitative Insulin Sensivity Check Index*) [59] basado en una fórmula matemática con transformación logarítmica:

$$\text{QUICKI} = \frac{1}{\log(\text{insulin}) + \log(\text{glycemia} (\text{mg/dl}))}$$

Por último el índice descrito por McAuley et al. [60] que tiene en cuenta el incremento en plasma de los triglicéridos y la insulina para calcular la sensibilidad periférica a la insulina. Utiliza la ecuación siguiente:

$$\text{McA} = \exp \left[2.63 - 0.28 \ln \left(\text{insulin} (\text{mU/l}) \right) \right] - 0.31 \ln \left[\text{triglycerides} (\text{mmol/l}) \right]$$

1.2 Prevalencia de la DM2 y factores asociados:

Actualmente la DM2 es considerada como un problema de salud internacional de gran calibre. La IDF (*International Diabetes Federation*) y la OMS (Organización Mundial de la Salud) han realizado predicciones sobre la magnitud de la diabetes desde hace años.

Según la OMS, la carga global de diabetes aumentó desde 108 millones de personas en el año 1980 hasta 422 millones en 2014. La prevalencia aumentó del 4,7% al 8,5% [61].

En cuanto a la incidencia de la diabetes, un informe de 2015 del *Framingham Heart Study* cohort informó que la incidencia de la diabetes no había cambiado de forma significativa en el año 2000 comparado con la de 1990. Uno de los factores que podrían haber contribuido a la estabilización de la incidencia sería la cirugía bariátrica (el número de cirugías realizadas en Estado Unidos aumentó de 16.200 en 1994 hasta 171.000 en el año 2000), pero finalmente los autores del informe concluyeron que la estabilización de la incidencia no podría ser explicada sólo por este factor [62].

La IDF estimó una prevalencia de 425 millones de personas adultas (8,8%) con diabetes en 2017. Se estima que el en año 2045, el número aproximado de adultos con diabetes será de 629 millones [63].

En España, la prevalencia de la DM2 es del 13,8% en todo el territorio nacional, según el estudio di@bet.es. En personas mayores de 18 años se hallaron los siguientes porcentajes: diabetes conocida (7,8%), diabetes desconocida (6%), tolerancia anormal a la glucosa (9,2%) y glucemia basal alterada (3,4%) [64]. Una actualización de los datos del estudio di@bet.es. entre 2016 y 2017, mostró una incidencia de diabetes de 11,58 casos por 1000 personas-año, lo que se traduce en 386003 casos nuevos en España por año [65].

Son diversos los factores de riesgo que se asocian a la aparición de la DM2. Entre ellos cabe destacar la obesidad y el sobrepeso ya que, a mayor IMC, mayor probabilidad de padecer la enfermedad. Otro de los factores asociados es el tipo de alimentación. La dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva o frutos secos se ha asociado a una mejoría del riesgo cardiovascular según el estudio PREDIMED [66]. Por otra parte, la susceptibilidad genética juega un papel importante en la aparición de la diabetes.

1.3 Criterios diagnósticos de la diabetes tipo 2:

Para el diagnóstico de la diabetes según la ADA (*American Diabetes Association*) es necesario presentar uno de los siguientes criterios:

- Glucemia plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dL (7,0 mmol/l). El ayuno se define como ningún aporte calórico durante al menos 8 horas.
- Glucemia plasmática a las 2 horas ≥ 200 mg/dL (11,1mmol/l) durante la realización de una sobrecarga oral de glucosa (con una carga de glucosa equivalente a 75 g de glucosa anhidra disueltos en agua).
- HbA1c $\geq 6,5\%$ (48 mmol/mol).

Capítulo 1

- En un paciente con síntomas clásicos de hiperglucemia o una crisis hiperglucémica, una glucosa plasmática al azar ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l).

Si no hay hiperglucemia inequívoca, los resultados deben confirmarse repitiendo el análisis en el caso de los 3 primeros criterios.

Se considera normal una glucemia plasmática en ayunas <100 mg/dl. La prediabetes se considera si paciente presenta glucemia plasmática en ayunas entre 100 y 125 mg/dl o el paciente presenta intolerancia a la glucosa (aquellos a los que se les ha realizado una prueba de sobrecarga oral de glucosa y presenta valores de glucosa plasmática entre 140 y 199 mg/dl). También aquellos pacientes que presentan HbA1c entre 5,7 y 6,4% [67].

1.4 Objetivos terapéuticos en DM2:

En el ensayo clínico UKPDS se observó una disminución del 16% en los eventos cardiovasculares en los pacientes con control intensivo de la glucemia, aunque dicha diferencia no fue estadísticamente significativa [68]. Posteriormente, los participantes que habían sido aleatorizados a la rama de control intensivo de la glucemia presentaron una disminución significativa del riesgo microvascular, del riesgo de infarto de miocardio y de la mortalidad por cualquier causa [69]. Otros estudios como el ACCORD, ADVANCE y el VADT no sugirieron una disminución significativa en la enfermedad cardiovascular en el grupo de control intensivo de la glucemia. Los pacientes que participaron en estos estudios presentaban DM2 de mayor evolución que los que participaron en el ensayo UKPDS [68]. Es importante destacar que la rama de comparación del control glucémico en el estudio ACCORD se suspendió de forma prematura debido a un aumento de mortalidad en el grupo de control glucémico intensivo respecto a la convencional (1,41% vs 1,14% por año; cociente de riesgo de 1,22 con IC del 95% 1,01-1,46). En el análisis no se encontró una explicación clara a la mayor mortalidad en la rama intensiva [70].

Un seguimiento a largo plazo en el estudio ADVANCE [71] no demostró beneficio cardiovascular pero el seguimiento a diez años del estudio VADT [72] sí mostró una disminución de eventos cardiovasculares.

El análisis de mortalidad del estudio ACCORD [70] y el estudio VADT [73] muestran que el riesgo de un control glucémico intensivo puede ser mayor que los beneficios en pacientes de alto riesgo. Por tanto, en pacientes con edad avanzada, fragilidad, con comorbilidades, mayor duración de la diabetes, arteriosclerosis o hipoglucemias graves, los objetivos de control deben ser menos estrictos [74].

Según la ADA el objetivo glucémico para la población adulta con diabetes (excepto embarazadas y pacientes con elevada comorbilidad) es alcanzar una HbA1c < 7%. En algunos pacientes con poca comorbilidad, corta duración de la diabetes, sin hipoglucemias o sin enfermedad cardiovascular significativa, el objetivo puede ser más estricto (HbA1c <6,5%). Por el contrario, en los pacientes con elevada comorbilidad, el objetivo puede ser una HbA1c <8% [75].

1.5 Tratamiento de la DM2:

Según las recomendaciones de la ADA, la primera opción terapéutica para los pacientes se basa en los cambios en el estilo de vida. Ello consiste en aumentar la actividad física (al menos 150 min de actividad física a la semana), una pérdida de peso >5% y cambios a una alimentación saludable [76].

Si con los cambios en el estilo de vida no son suficientes, recomienda añadir metformina como primera opción de tratamiento. Si no se alcanza el objetivo glucémico, se procede a la combinación de fármacos.

En el último consenso actualizado publicado conjuntamente por la ADA y la EASD (European Association for the Study of Diabetes), recomiendan valorar primero la presencia o no de enfermedad cardiovascular o enfermedad renal crónica. Si en el paciente predomina enfermedad cardiovascular, se aconseja el uso de AGLP-1 (Análogos de GLP-1) y si es la enfermedad renal el factor más importante, recomiendan el uso de ISGLT-2 (Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo

Capítulo 1

2). Si no existen las características anteriores, el abordaje se orientaría de manera que si lo que más prevalece es evitar la hipoglucemia en el paciente, se recomienda el tratamiento con IDPP-4 (Inhibidores de la dipeptidil peptidasa tipo 4), AGLP-1, ISGLT-2 y tiazolidinedionas. Si lo más importante es la reducción del peso, usaríamos AGLP-1 o ISGLT-2 o si el abordaje se realiza desde el punto de vista económico, recomendarían el uso de sulfonilureas o tiazolidinedionas como segundo escalón de tratamiento. Se podría añadir un tercer fármaco según los aspectos anteriores. Si fracasa la triple terapia y no se alcanza el objetivo terapéutico adecuado o el paciente no tolera los fármacos, se podría añadir al tratamiento insulina basal [77].

Según la ADA en 2018, la cirugía metabólica se debe considerar en adultos con IMC a partir de 30 kg/m² (27,5 kg/m²) con DM2 no controlada, además de la indicación en pacientes con IMC ≥ 35 kg/m² (32,5 kg/m² en población asiática) con hiperglucemia no controlada u otras comorbilidades como HTA (Hipertensión arterial), dislipemia o SAOS (Síndrome de apnea obstructiva del sueño), o en pacientes con IMC ≥ 40 kg/m² (37,5 kg/m² en asiáticos) [78].

2) Dislipemia:

La dislipemia se caracteriza por el aumento de los lípidos en sangre: triglicéridos o colesterol en sus fracciones LDL (*Low density lipoprotein*) y VLDL (*Very low density lipoprotein*). De forma general se considera hipercolesterolemia cuando el nivel de CT (colesterol total) es mayor de 200 mg/dl o cuando los niveles de LDL colesterol son superiores a 160 mg/dl. Se considera hipertrigliceridemia cuando los niveles de TG son mayores a 150 mg/dl. Los niveles bajos de colesterol HDL (*High density lipoprotein*) se consideran cuando son inferiores a 40 mg/dl en hombres y menores a 50 mg/dl en mujeres [79].

Según el estudio ENRICA [80], el 50,5% de la población adulta presenta hipercolesterolemia sin existir diferencias significativas entre ambos sexos y el 49,9% tiene el colesterol LDL elevado. En el estudio DYSIS (*Dyslipidemia International Study*) [81], de los 3710 pacientes españoles estudiados, el 68% no alcanzaba objetivos de

control de colesterol total y el 63,1% no alcanzaban objetivos de control de colesterol LDL a pesar de llevar tratamiento con estatinas.

Según la etiología la dislipemia se puede clasificar en:

Primarias: Son las dislipemias de causa genética y se generan por la mutación de uno o varios genes que intervienen en la síntesis y/o metabolismo de las lipoproteínas. Las dislipemias primarias se caracterizan por aparecer en más de un familiar, suele asociarse a niveles elevados de lípidos y lipoproteínas respecto a los valores de referencia, pueden presentar características clínicas consecuencia del depósito de lípidos en zonas atípicas y suelen asociarse a enfermedad vascular prematura.

Adquiridas: producidas por los hábitos higiénico-dietéticos del paciente (hábitos dietéticos ricos en grasas, inactividad física, tabaquismo, obesidad, sobrepeso, etc).

Secundarias: Consecuencia de otra patología de base.

En el caso de los pacientes con obesidad mórbida, la mayoría presenta dislipemia de etiología secundaria o adquirida. Existen múltiples estudios sobre la dislipemia y el riesgo cardiovascular. Se ha evidenciado en diferentes ensayos clínicos que la disminución de las cifras de colesterol total y colesterol LDL se asocia a una disminución de enfermedades cardiovasculares [80].

Se emplea el término de dislipemia aterogénica a la combinación del descenso de colesterol HDL, aumento de triglicéridos y aumento VLDL. También se puede caracterizar por el aumento del colesterol no HDL o de Apo B (apoproteína B). La evidencia clínica (*Helsinki Heart Study*) [82], muestra que la dislipemia aterogénica constituye un factor de riesgo cardiovascular con una importancia similar a la que presenta la hipercolesterolemia aislada y que es independiente y adicional al riesgo relacionado con el colesterol LDL. La dislipemia aterogénica es especialmente frecuente en el síndrome metabólico y en la DM2, ya que ambas presentan resistencia a la insulina y obesidad central. En los pacientes con obesidad, la distribución de la grasa intraabdominal constituye un factor de gran importancia. Se ha demostrado que la distribución de la grasa abdominal presenta mayor influencia en la salud que la

Capítulo 1

cantidad total de grasa corporal. De este modo, una distribución de la grasa central (también llamada centrípeta, visceral o androide) se ha relacionado con diversas patologías como cardiopatía isquémica, DM2, accidente cerebrovascular, HTA, hiperlipoproteinemia, litiasis biliar, esteatosis hepática, SAOS y algunos tipos de neoplasias como el de próstata y colorrectal (en hombres) y mama, endometrio, vesícula biliar y ovario (en mujeres) [83]. Además la obesidad androide se ha asociado a mayor riesgo cardiovascular por la aparición de hiperinsulinismo [84]. Por tanto, para la prevención de la enfermedad cardiovascular es necesario el tratamiento de la dislipemia.

2.1 Evaluación de los lípidos y apolipoproteínas:

Según las guías europeas sobre prevención de enfermedad cardiovascular [85], se debería realizar una evaluación cardiovascular sistemática a partir de 40 años en hombres y a partir de los 50 años en mujeres o postmenopáusicas en las que el riesgo cardiovascular es desconocido. La evaluación de la dislipemia debería realizarse considerando el riesgo cardiovascular, en pacientes con perímetro abdominal aumentado (>102 cm en hombres y > 88 cm en mujeres) y en pacientes con IMC >30 kg/m², midiendo CT, colesterol LDL, colesterol HDL, colesterol VLDL y TG.

El CT es el parámetro lipídico primordial para la valoración del riesgo cardiovascular. Es necesario que se acompañe de la medición de otros parámetros lipídicos ya que puede encontrarse falsamente elevado cuando los niveles de HDL son altos o falsamente bajos cuando por el contrario los niveles de HDL están descendidos. El CT se utiliza en las tablas de riesgo para predecir el riesgo cardiovascular de los pacientes.

El descenso de los niveles de colesterol LDL es el objetivo primario de tratamiento en la mayoría de las guías sobre el tratamiento de la dislipemia. Sus niveles elevados se han asociado a un aumento del riesgo cardiovascular. El colesterol LDL se calcula habitualmente mediante la fórmula de Friedewald [86]. Esta fórmula no se puede emplear cuando los triglicéridos superan los 400 mg/dl, situación nada excepcional, ni tampoco cuando existe una disbetalipoproteinemia, ya que las partículas beta-VLDL contienen más colesterol que las VLDL normales, o si el paciente es homocigoto para la

Apo E (apoproteína E). La elevación de los triglicéridos se suele asociar con descenso del colesterol HDL y aumento de LDL.

Apolipoproteínas:

Las apolipoproteínas son los componentes proteicos de las lipoproteínas plasmáticas cuya función principal es la de transportar lípidos y la de estabilizar la estructura de las lipoproteínas. Otras funciones son reconocer los receptores endoteliales asociados a vías de señalización inflamatoria y activar enzimas que intervienen en el metabolismo de lipoproteínas [87]. Existen varias especies y continuación se describen las más importantes:

La Apo B constituye una de las lipoproteínas aterogénicas de colesterol. Su concentración se relaciona con el número de partículas en plasma. Algunos estudios postulan que la Apo B constituye un parámetro similar al colesterol total o colesterol HDL para la evaluación de la enfermedad cardiovascular [88].

La Lipoproteína α (Lp α) comparte ciertas propiedades con colesterol LDL. Puede interferir en la fibrinólisis y favorecer el riesgo trombótico. Se ha considerado como marcador de riesgo cardiovascular. Puede ser utilizada en pacientes con moderado riesgo cardiovascular para definir mejor el riesgo o en pacientes con antecedente de enfermedad cardiovascular precoz. La Lipoproteína α se puede considerar un factor de riesgo cardiovascular con efecto modesto respecto a otros factores como el colesterol no HDL [89].

La Apo A1 (apolipoproteína A1) da una estimación de los niveles de colesterol HDL. El cociente Apo B/Apo A1 unido al colesterol no HDL puede constituir un parámetro predictor de enfermedad coronaria [90].

2.2 Objetivos de tratamiento de la dislipemia:

Existen diversas guías clínicas utilizadas para el tratamiento de la dislipemia.

Capítulo 1

La ADA [91] recomienda tratamiento con estatinas de moderada potencia en pacientes con diabetes < 40 años y con factores de riesgo cardiovascular. En pacientes de 40-75 años y > 75 con diabetes sin enfermedad cardiovascular, se recomienda tratamiento con estatinas de potencia moderada. Se recomienda el uso de estatina de alta potencia en pacientes de cualquier edad que ya han presentado un evento cardiovascular. En aquellos pacientes que no alcancen el objetivo de colesterol LDL <70 mg/dl, se pueden añadir otras terapias hipolipemiantes como ezetimiba o inhibidores de PCSK9.

En el caso de los pacientes con diabetes y niveles de triglicéridos > 500 mg/dl, se debe considerar causas de hipertrigliceridemia secundarias y se debe considerar iniciar tratamiento médico para reducir el riesgo de pancreatitis.

La Sociedad Europea de Cardiología (*Joint ESC Guidelines*) [85] también aporta recomendaciones para el tratamiento estableciendo objetivos según el riesgo del paciente:

- Pacientes de muy alto riesgo (pacientes con diabetes con órgano diana dañado o con un factor de riesgo mayor, enfermedad cardiovascular, cerebrovascular o enfermedad arterial periférica, insuficiencia renal crónica con FG (filtrado glomerular) >30 ml/min, SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) \geq al 10%): el objetivo del colesterol LDL debe ser < 70 mg/dl u obtener una reducción al menos del 50 % si el colesterol basal se encuentra entre 70 y 135 mg/dl.
- Pacientes de alto riesgo (La mayoría de pacientes con diabetes mellitus salvo la diabetes tipo 1 sin factores de riesgo, pacientes con un factor de riesgo mayor como HTA o hipercolesterolemia marcada, insuficiencia renal crónica moderada con FG entre 30-50 ml/min, SCORE \geq 5% y < 10%): el objetivo de colesterol LDL deber ser <100 mg/dl o una reducción al menos del 50% si el colesterol basal se encuentra entre 100 y 200 mg/dl.
- Pacientes de bajo (SCORE <1%) a moderado riesgo (SCORE \geq 1% y < 5%): el objetivo de colesterol LDL debe ser < 115 mg/dl.

En todas las guías clínicas se aconsejan modificaciones en el estilo de vida que se basa en cambios en la alimentación y la actividad física.

3) Hipertensión arterial:

Son múltiples los mecanismos implicados en la aparición de la HTA en la obesidad, como un aumento de la actividad del sistema nervioso simpático, del sistema renina-angiotensina-aldosterona y la resistencia a la insulina [92].

Se considera HTA cuando la presión arterial sistólica es ≥ 140 mmHg y la presión arterial diastólica es ≥ 90 mmHg en población con o sin diabetes [91, 93].

El riesgo de HTA es mayor en los pacientes con obesidad corporal y abdominal. Por cada kilogramo de pérdida de peso, la presión arterial sistólica y diastólica disminuye 1 mmHg [94]. En una revisión del estudio Framingham [95], los pacientes fueron seguidos prospectivamente durante un periodo de 44 años y se estimó que el exceso de peso podía justificar el 26% de los casos de HTA en hombres y el 28% en mujeres. Otro estudio donde se observó que la obesidad estaba relacionada con la HTA es el *Swedish Obesity Study* [96] donde la hipertensión era una patología de base presente en aproximadamente la mitad de los pacientes.

4) Síndrome de apnea obstructiva del sueño:

El síndrome de apnea obstructiva del sueño se caracteriza por la presencia de apneas, hipopneas y los despertares relacionados con el esfuerzo respiratorio. También por la presencia de signos de sueño alterado como los ronquidos y síntomas diurnos como la astenia, falta de concentración, somnolencia, etc. La prevalencia de esta enfermedad es del 15% en los hombres y del 5% en mujeres en Estados Unidos [97].

Uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de SAOS es la obesidad. Además, el SAOS parece exacerbar el riesgo cardiovascular y el síndrome metabólico en pacientes con obesidad [98].

Capítulo 1

5) *Cardiopatía Isquémica e insuficiencia cardíaca:*

En el análisis del estudio Framingham [95] se observó un aumento de riesgo cardiovascular y mortalidad cardiovascular en pacientes con obesidad. Igualmente, en este estudio donde fueron seguidos 6000 pacientes durante un periodo de 14 años, 496 individuos desarrollaron insuficiencia cardíaca. Se observó un riesgo dos veces mayor en paciente con $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$. Otros como el *Swedish Obese Study* [96], mostró que los pacientes con obesidad presentaban un elevado riesgo cardiovascular en probable relación con la asociación de la obesidad con otros factores de riesgo, como la dislipemia y la DM2.

6) *Ictus:*

El *Global Burden of Metabolic Risk Factors for Chronic Diseases Collaboration* [99] analizó los datos de 97 estudios prospectivos donde se observó que el sobrepeso y la obesidad junto con la HTA, la dislipemia y la hiperglucemia, estaban asociados a un aumento de riesgo de ictus.

Otros, como el *Nurses' Health Study* y *Women's Health Study* [100] encontraron que la ganancia de peso a partir de la edad de 18 años y un $IMC \geq 27 \text{ kg/m}^2$, estaban asociados a un aumento de riesgo de ictus.

7) *Cáncer:*

La relación entre el cáncer y la obesidad ha sido analizada en diversos estudios. Un estudio prospectivo realizado por *United Kingdom Clinical Practice Research Datalink* estudió una cohorte de aproximadamente 5 millones de adultos y los siguió durante una media de 7,5 años para el estudio de la relación entre el IMC y 22 de los cánceres más frecuentes. Se observó asociación entre el IMC elevado y un aumento de riesgo de determinados tipos de cáncer como ovario, endometrio, tiroides, vejiga, cervical, leucemia y riñón [101].

8) Enfermedad hepatobiliar:

La obesidad se asocia al aumento de lípidos en el hígado (esteatosis hepática). En la fisiopatología de esta enfermedad, la grasa visceral drena directamente al sistema portal, produciendo una exposición excesiva de ácidos grasos libres al hígado que deben ser oxidados o almacenados en forma de triglicéridos y colesterol. Además, se inhibe la enzima piruvato kinasa y aumenta la gluconeogénesis, lo que aumenta el flujo de glucosa y estimulación de la producción de insulina [102]. Se dificulta además la sensibilidad periférica a la insulina. Todo ello favorece la toxicidad de la célula beta del páncreas y la aparición de DM2. La esteatosis, por tanto, se produce por un depósito de triglicéridos en los hepatocitos. Cuando la tasa de síntesis de triglicéridos es superior a la tasa de eliminación, el exceso se acumula en el hígado.

Se denomina NAFLD (*Nonalcoholic fatty liver disease*) a un conjunto de alteraciones hepáticas que presentan en común la histología de esteatosis macrovesicular hepática que excede del 5 al 10%, en ausencia de un exceso de consumo de alcohol [103]. NAFLD está subdividido en NAFL (*Nonalcoholic fatty liver*: hígado graso no alcohólico) y NASH (*Nonalcoholic steatohepatitis*: esteatohepatitis no alcohólica). La prevalencia global de NAFLD se encuentra entorno al 24% [104]. Se encuentra aumentada en pacientes con obesidad y DM tipo 2 (prevalencia del 91% y del 70% respectivamente) y es una patología que puede progresar a cirrosis con el paso del tiempo, en función del estadio de afectación histológica del hígado [105].

Para la detección de NAFLD se puede utilizar la ecografía, debido al fácil acceso a la prueba y su bajo coste [106]. Pero no en todos los casos constituye la mejor prueba diagnóstica. En un estudio con 187 pacientes intervenidos de cirugía bariátrica, la esteatosis estaba presente en un 95% de los pacientes, sin embargo, sólo fue detectada por ecografía en el 49% [107]. Por este motivo, la biopsia hepática constituye la prueba *gold standard* para el diagnóstico de NAFLD.

Capítulo 1

9) Síndrome metabólico:

Es también llamado síndrome X o síndrome de resistencia a la insulina. El síndrome metabólico se asocia a la obesidad. De igual modo es un factor de riesgo importante para el desarrollo de DM2 y enfermedad cardiovascular. Existen diferentes definiciones del síndrome metabólico que utilizan diferentes criterios. La primera definición fue propuesta por la OMS en 1999 [108]. La definición más conocida y utilizada en la propuesta por *The National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (ATP III)* [109] en el año 2001 y actualizada por la *American Heart Association (AHA)* en el año 2005 [110]:

Los criterios que definen el síndrome metabólico son los siguientes (se deben cumplir 3 de 5 criterios):

- Obesidad abdominal definida con un perímetro de cintura ≥ 102 cm en hombres y mayor o igual a 88 en mujeres.
- Colesterol HDL en plasma < 40 mg/dl en hombres o < 50 mg/dl en mujeres o tomar tratamiento hipolipemiente por colesterol HDL bajo.
- Triglicéridos en plasma >150 mg/dl o tratamiento farmacológico para la hipertrigliceridemia.
- Glucosa plasmática en ayunas ≥ 100 mg/dl o tomar tratamiento para la hiperglucemia.
- Presión arterial $\geq 130/85$ mmHg o tomar tratamiento antihipertensivo.

Otras definiciones de síndrome metabólico son las propuestas por la AACC (*American Association of Clinical Endocrinologist*) en el año 2002 [111], que tiene en cuenta el IMC y propone realizar una sobrecarga oral de glucosa, y la definición propuesta por la *International Diabetes Federation (IDF)* en el año 2005 [112], donde se tiene en cuenta como criterio la obesidad abdominal según las diferentes etnias. Otros criterios menos utilizados son los propuestos por el EGIR (*European Group for the Study of Insulin*

Resistance) [113], donde es imprescindible demostrar la presencia de resistencia a la insulina.

10) Otras patologías:

La obesidad también se ha asociado a:

- Trombosis venosa profunda y embolia pulmonar [114, 115].
- Demencia [116].
- Enfermedad por reflujo gastroesofágico y esofagitis [117].
- Osteoartritis [118].
- Infección de piel y tejidos blandos [119].
- Infertilidad [120].
- Colelitiasis [121].
- Enfermedad renal crónica [122].
- Incontinencia urinaria en mujeres [123].
- Problemas psicológicos [124].

1.2.2. Escalas para el cálculo del riesgo cardiovascular

A) Escalas para el cálculo de riesgo cardiovascular basados en población general:

- Escala SCORE [125]: Es la escala propuesta por la Sociedad Europea de Cardiología. Este modelo estima el riesgo de muerte cardiovascular a 10 años en función de la edad, sexo, presión arterial sistólica, colesterol total y tabaquismo. Existen dos modelos para países de alto y bajo riesgo.

La función del riesgo SCORE se estima el riesgo mortal de todas las manifestaciones aterotrombóticas cardiovasculares y no solo la enfermedad coronaria. Los pacientes con diabetes se consideran individuos con riesgo alto o muy alto de enfermedad cardiovascular.

- Escala Framingham: deriva del estudio Framingham y existen varias versiones :

1) Tabla Framingham “clásica” (Anderson 1991) [126]:

Se considera la escala clásica del estudio Framingham aunque no es la primera derivada del estudio. Calcula el riesgo coronario global a 10 años. Tiene en cuenta variables como la edad, sexo, presencia de diabetes, tabaquismo, colesterol total, colesterol HDL, presión arterial sistólica e hipertrofia ventricular izquierda visualizada en el ECG (electrocardiograma).

2) Tablas de riesgo de Framingham por categorías de Wilson (1998) y de Grundy (1999) [127]:

Utiliza las variables de sexo, edad, tabaquismo, colesterol total, colesterol HDL, presión arterial sistólica y diastólica y la presencia o no de diabetes.

3) Tablas de Framingham-Regicor (2003):

Consiste en la adaptación de la ecuación de Framingham en la tasa de acontecimientos y la prevalencia de factores de riesgo de la población de Girona. Los datos del estudio

REGICOR han servido para describir la situación de las enfermedades cardiovasculares en Cataluña.

Las tablas de Wilson han sobreestimado en un 80% el riesgo de padecer un evento coronario en pacientes con diabetes y las de REGICOR lo infraestimó en un 37% [128].

4) Tablas de Framingham (D'Agostino RB 2008) [129]:

Son posteriores a las publicadas en el año 2000 por el mismo autor. Proporcionan un algoritmo multivariable para la evaluación del riesgo de enfermedad cardiovascular general y el riesgo de eventos cardiovasculares individuales (coronario, cerebrovascular, enfermedad arterial periférica y fallo cardíaco). Tiene en cuenta variables como la edad, sexo, colesterol HDL, tabaquismo, presión arterial sistólica, tratamiento para la hipertensión y la presencia o no de diabetes.

B) Escalas para el cálculo de riesgo cardiovascular basados en población con diabetes tipo 2:

Existen múltiples escalas desarrolladas para la evaluación del riesgo cardiovascular en pacientes con DM2. A continuación mostramos una tabla resumen de las mismas:

Tipo de modelo	Número de pacientes estudiados	Población en la que se realiza el estudio	Tipo de estudio	Predicción a (años)	Evento que predice	Año de desarrollo
UKPDS« <i>risk engine</i> »	5.000	Recién diagnosticada	Intervención	10	IAM e ictus fatal/no fatal	2001
UKPDS-OM1	3.642	Recién diagnosticada	Intervención	A lo largo de la vida	7 complicaciones micro- y macrovasculares y mortalidad	2004
UKPDS-OM2	4.031	Recién diagnosticada	Intervención	25	8 complicaciones micro- y macrovasculares y mortalidad	2013
ADVANCE « <i>risk engine</i> »	7.168	Alto riesgo 8 años de evolución	Intervención	4	IAM e ictus fatal/no fatal y mortalidad CV	2011
JDCSJ-EDIT	1.748	DM tipo 2 mal controlada	Intervención	5	IAM e ictus fatal/no fatal, mortalidad no CV, nefropatía y progresión de retinopatía	2013
GMS	679	8 años de evolución	Observacional	6	Mortalidad total	2013
SNDR	1.1646	8 años de evolución	Observacional/poblacional	5	ECV fatal/no fatal	2012
BASCORE	777	Recién diagnosticada	Observacional/poblacional	5	EC fatal/no fatal y ECV (EC, ictus, EAP) fatal/no fatal	2014

Tabla 1.3 Modelos de predicción de riesgo en DM2 (Adaptada de Piniés JA)¹²⁸

ADVANCE: The Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation; BASCORE: The Basque Country Risk engine; CV: cardiovascular; DM: diabetes mellitus; EAP: enfermedad arterial periférica; EC: enfermedad coronaria; ECV: enfermedad cardiovascular; GMS: The Garnano mortality study; IAM: infarto agudo de miocardio; JDCS: The Japan diabetes complications study; J-EDIT: The Japanese elderly Diabetes Intervention trial; SNDR: The Swedish National Diabetes Register; UKPDS: estudio prospectivo de diabetes del Reino Unido (United Kingdom Prospective Diabetes Study); UKPDS-OM1: UKPDS Outcomes Model 1; UKPS-OM2: UKPDS Outcomes Model 2.

1.2.3. Tratamiento dietético de la obesidad

La pérdida de peso está relacionada estrechamente con la diferencia que existe entre la ingesta de energía y los requerimientos energéticos de un paciente. Para conseguir la pérdida de peso sería necesario una restricción de 500 kcal/día en la ingesta alimentaria, lo que llevaría inicialmente a una pérdida aproximada de 0,5 kg por semana. Tras el paso de 3-6 meses de pérdida de peso, existe una adaptación del gasto energético lo que supone una estabilización en la pérdida de peso y mayor lentitud de la misma [130]. El mantenimiento de la pérdida de peso está dificultado por diferentes motivos, entre ellos la modificación en los niveles de hormonas intestinales (ghrelina, leptina, péptido YY, etc.) y por la reducción del gasto energético producido por la pérdida de peso [131].

Se denominan dietas convencionales a aquellas cuyo aporte energético es mayor de 800 kcal/día [132].

Se pueden clasificar en:

- Dieta baja en grasas.
- Dieta baja en hidratos de carbono.
- Dieta hipocalórica equilibrada.
- Dieta Mediterránea.

Dieta baja en grasas:

Son dietas en las que el porcentaje de grasas es menor del 30% de la ingesta energética. En un estudio reciente, no se encontraron diferencias en pérdida de peso en pacientes que siguieron una dieta baja de grasas comparado con los pacientes que siguieron una dieta baja en hidratos de carbono, tras doce meses de seguimiento [133].

Capítulo 1

Dieta baja en hidratos de carbono:

Se clasifican en dietas bajas en hidratos de carbono (de 60 a 130 g de carbohidratos) y en dietas muy bajas en hidratos de carbono (de 0 a 60 g). Cuando los hidratos de carbono son menores de 20 g se consideran dieta cetogénicas puras. Las dietas bajas en hidratos de carbono se obtienen bien, reduciendo la cantidad de carbohidratos, bien, ingiriendo alimentos con índice glucémico bajo. Se ha observado un incremento de los niveles de colesterol LDL con las dietas bajas de hidratos de carbono comparado con las dietas bajas en grasas [134]. Este aspecto se ha vuelto a confirmar en un estudio posterior [133]. Cuando el aporte de hidratos de carbono baja, se tiende a aumentar el aporte de grasa y proteínas. Debe controlarse el tipo de grasa que se consume, para que sea grasa mono y poliinsaturada y no grasa saturada.

Dieta hipocalórica equilibrada:

Es la dieta más empleada para el tratamiento de la obesidad. El porcentaje de nutrientes sería aproximadamente 55% de hidratos de carbono, 15% de proteínas y 30% de grasas.

Este tipo de dietas producen una reducción de los niveles de colesterol LDL, triglicéridos y mejora la relación triglicéridos/HDL colesterol. Además, también favorece la reducción de niveles de presión arterial.

Dieta Mediterránea:

Se basa en el consumo elevado de ácidos grasos monoinsaturados, verduras y legumbres, y un consumo moderado de vino tinto y productos lácteos. Se caracteriza además por un menor consumo de productos cárnicos. Su composición es la recomendada por el consenso de la SEEDO [13]. El estudio PREDIMED [135] presentó una reducción de la incidencia de DM2. Se observó además una menor incidencia de eventos cardiovasculares mayores en los pacientes que consumían este tipo de dieta [136].

Otros tipos de dieta:

Dieta hiperproteica:

El porcentaje de aporte proteico se encuentra entre el 20 y el 30% del contenido calórico. Las dietas hiperproteicas producen una mayor pérdida de peso en los 6 primeros meses, pero al analizar el efecto a largo plazo esta diferencia desaparece. Comparadas con otras dietas, como la dieta baja en grasas, a largo plazo no existe diferencias en cuanto a los niveles de lípidos, perímetro de cintura, presión arterial y pérdida de peso [137].

Las dietas hiperproteicas favorecen la eliminación de calcio por la orina con el consiguiente riesgo de pérdida de masa ósea y de nefrolitiasis.

Dieta de muy bajo contenido calórico:

Son aquellas dietas que aportan menos de 800 kcal. Este tipo de dietas no han demostrado que sean superiores a las dietas convencionales bajas en calorías en lo que se refiere a la pérdida de peso a largo plazo [138]. No deben mantenerse nunca más de 16 semanas y se suelen usar en pacientes con obesidad mórbida o extrema para la pérdida de peso con un objetivo específico, como por ejemplo una cirugía. La pérdida de peso favorece la mejora de las comorbilidades relacionadas con la obesidad. Como efectos producidos por este tipo de dieta hay que destacar la mejoría del control glucémico en pacientes con DM2 y de la esteatosis hepática, incluso puede revertir la DM2 en pacientes jóvenes [139].

1.2.4. Tratamiento quirúrgico de la obesidad

La SEEDO elaboró un consenso donde se establecieron los criterios de selección de pacientes para cirugía bariátrica [140]:

- Edad: 18-55 años
- IMC ≥ 40 o ≥ 35 kg/m² con comorbilidades mayores asociadas susceptibles de mejorar tras la pérdida ponderal.
- Obesidad establecida al menos 5 años.
- Ausencia de trastornos endocrinos que sean causa de la obesidad.
- Fracaso continuado de tratamientos conservadores supervisados.
- Estabilidad psicológica: Ausencia de abuso de alcohol y drogas y ausencia de alteraciones psiquiátricas mayores, retraso mental y trastornos del comportamiento alimentario.
- Comprender que el objetivo de la cirugía no es conseguir el peso ideal.
- Capacidad para comprender los mecanismos por los que se pierde peso con la cirugía y entender que no siempre se obtienen buenos resultados.
- Compromiso de adhesión a las normas de seguimiento tras la cirugía.
- Las mujeres en edad fértil deberían evitar la gestación al menos durante el primer año tras la cirugía.
- Consentimiento informado después de haber recibido la información oral y escrita.

1.2.4.1. Estudio preoperatorio

El protocolo del Hospital Universitario y Politécnico la Fe incluye los siguientes aspectos a valorar previamente a la realización de la cirugía bariátrica:

-Evaluación médica:

En primer lugar, se debe realizar la evaluación de las comorbilidades asociadas a la obesidad (DM2, SAOS, factores de riesgo cardiovascular, etc), tratamientos y dietas previas, edad de comienzo de la obesidad, variaciones en el peso y antecedentes quirúrgicos del paciente.

Se debe realizar una exploración física completa que incluya parámetros antropométricos (peso, talla, IMC y perímetro de la cintura). También se realizará medición de la composición corporal mediante bioimpedancia eléctrica.

Se solicitará un análisis de sangre con bioquímica, hemograma, hemostasia y parámetros nutricionales. Además, se solicitarán pruebas radiológicas, (radiografía de tórax, densitometría ósea), electrocardiograma, tránsito gastrointestinal o endoscopia gástrica para detectar hernia de hiato o úlceras y una ecografía hepática para descartar esteatohepatitis o litiasis biliar (a criterio del médico cirujano). En pacientes donde se vaya a excluir la cámara gástrica se solicitará detección de *Helicobacter pylori*. Para la detección de SAOS se realizan pruebas de función respiratoria.

-Evaluación psicológica:

Valoración por especialista en psiquiatría: es importante detectar patología psiquiátrica que contraindique la intervención (ejemplo: trastornos de conducta alimentaria).

-Evaluación nutricional:

El paciente debe recibir educación nutricional prequirúrgica por especialista en nutrición clínica para la obtención de buenos hábitos alimentarios y conseguir la mayor pérdida de peso posible previo a la intervención.

Capítulo 1

- Evaluación anestésica-quirúrgica.

-Consentimiento informado: se debe proporcionar información detallada al paciente sobre la técnica quirúrgica y complicaciones posibles que pueden aparecer con la cirugía.

1.2.4.2. Técnicas de cirugía bariátrica

Las técnicas de cirugía bariátrica [141] se basan en los mecanismos de restricción, malabsorción y la combinación de estos últimos (técnicas mixtas).

Técnicas restrictivas:

Consiste en reducir la capacidad del estómago realizando una resección, *bypass* o remanente gástrico. Las técnicas puramente restrictivas son la gastroplastia vertical anillada, gastrectomía tubular (*sleeve gástrico*) y la banda gástrica ajustable laparoscópica.

Técnicas malabsortivas:

El mecanismo de acción consiste en el acortamiento de la longitud del intestino delgado funcional. La técnica que se considera malbasortiva pura es el *bypass* yeyunoileal.

Las técnicas quirúrgicas mixtas son el *bypass* gástrico en Y de Roux, la derivación biliopancreática de Scopinaro y el cruce duodenal.

1.2.4.3. Descripción de las técnicas

Técnicas malabsortivas:

- Derivación yeyunoileal [141]:

Es la primera técnica que se realizó. Consiste en limitar la absorción de los alimentos que pasan a la circulación portal y se elimina el resto a través de las heces. Esta técnica es eficaz pero, dado los efectos secundarios y complicaciones asociadas a ella (insuficiencia renal, lesiones hepáticas, déficit de micronutrientes y trastornos hidroelectrolíticos), no es una técnica de primera elección.

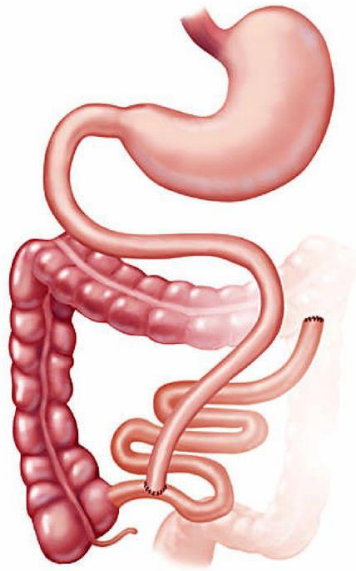


Figura 1.1 Derivación yeyunoileal [142]

Técnicas restrictivas:

Las técnicas restrictivas tienen como objetivo limitar la cavidad gástrica, reduciendo su volumen. Su indicación es en pacientes con escasa morbilidad asociada, IMC menor de 45 y edad menor de 40 años.

Existen principalmente tres técnicas:

- Gastroplastia vertical anillada [140]: Consiste en crear un reservorio proximal verticalizado para la confección del estómago. El reservorio (15-45 ml) se encuentra a pocos centímetros por debajo del cardias, aislado del resto de la cavidad gástrica mediante suturas mecánicas y un canal estrecho que limita el paso de los alimentos mediante una banda de propileno. Entre sus ventajas destaca que presenta mínimos efectos sobre la digestión y la absorción alimentaria. Además presenta escasas deficiencias nutricionales y un bajo riesgo quirúrgico.

El inconveniente principal es que los pacientes pueden ingerir alimentos con poco volumen y alto contenido calórico y por tanto pierde eficacia. En la actualidad la gastroplastia vertical anillada se encuentra en desuso por las complicaciones y el elevado número de fracasos, siendo sustituida por técnicas más eficaces y seguras a largo plazo.

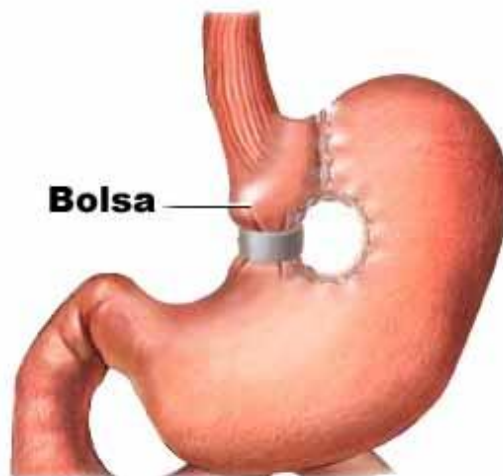


Figura 1.2 Gastroplastia vertical anillada [143]

- Gastrectomía vertical o tubular, manga gástrica o sleeve gástrico:

Esta técnica quirúrgica consiste en crear un estómago tubular con la realización de una gastrectomía y eliminando la mayoría de la curvatura mayor. Se produce además una

Capítulo 1

disminución del apetito por descenso de la ghrelina [141]. Esta técnica se indicó en pacientes con superobesidad (IMC > 60) [144] en un primer tiempo quirúrgico, antes de la realización de otras técnicas de cirugía cuando existe un elevado riesgo por comorbilidades asociadas al paciente, como por ejemplo la patología cardiopulmonar severa. El objetivo era la pérdida de peso para reducir el riesgo quirúrgico y así realizar posteriormente otra intervención. En la actualidad, la gastrectomía tubular se realiza también de forma aislada, sin necesidad de ser complementada con otras técnicas bariátricas y constituye una de las técnicas quirúrgicas más usadas junto con el *bypass* gástrico en Y de Roux [145].

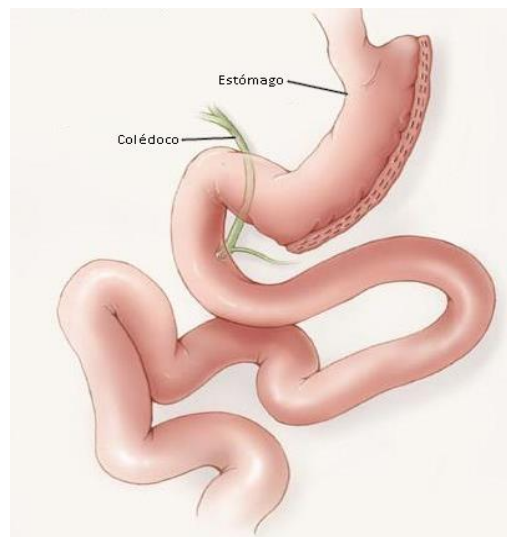


Figura 1.3 Gastrectomía tubular, manga gástrica o sleeve gástrico [146]

- Banda gástrica ajustable laparoscópica:

Esta técnica consiste en la colocación de un anillo de silicona que provoca el estrechamiento gástrico, creando una pequeña bolsa y un orificio de salida, añadida a una porción ajustable. Esta porción permite regular el tamaño del orificio desde un reservorio colocado a nivel subcutáneo, en el cual se inyecta una cantidad de salino con una aguja para la regulación del diámetro de la banda o anillo. La banda se coloca por vía laparoscópica. En cuanto a sus ventajas destacaremos:

La banda gástrica presenta menor mortalidad por no precisar resección de tubo digestivo. Se trata de una intervención con una duración corta y en la que el paciente puede deambular a las pocas horas de la intervención. La manipulación del reservorio permite ajustar la banda según las necesidades del paciente.

Los inconvenientes de esta técnica son los mismos que aparecen en la gastroplastia vertical y además aquellos derivados de la posibilidad de la manipulación del reservorio por parte del paciente. La banda gástrica ajustable estaría indicada [139] (aunque no suele ser una técnica seleccionada como primera opción) en pacientes con IMC < 50 (35-45), colaboradores, jóvenes, con un nivel cultural adecuado para comprender el funcionamiento de la restricción y en pacientes con patrón alimentario de gran comedor (no es adecuada en pacientes que tienden al picoteo). Está contraindicada en pacientes con patología motora o reflujo gastroesofágico. Como complicaciones puede aparecer la dilatación o herniación gástrica por encima de la banda, los problemas del reservorio, los trastornos motores esofágicos y la erosión o inclusión gástrica de la banda. La banda gástrica ajustable produce un porcentaje medio de exceso de peso perdido del 47% tras 15 años de seguimiento [147].

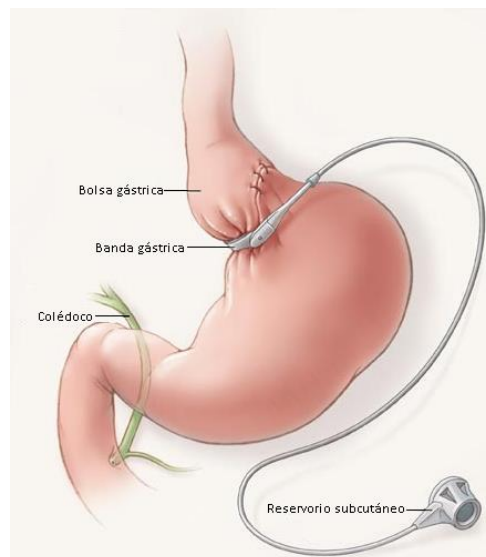


Figura 1.4 Banda gástrica ajustable laparoscópica [148]

Capítulo 1

Técnicas quirúrgicas mixtas:

- Técnicas mixtas con mayor componente restrictivo:

○ *Bypass gástrico en Y de Roux :*

Esta técnica consiste en la realización de un reservorio gástrico de 15 a 30 cc, tubular a expensas de la curvatura menor del estómago, que se separa del estómago distal. El reservorio se encuentra anastomosado al yeyuno mediante la técnica en Y de Roux con brazos de longitudes variables. El intestino delgado se divide a una distancia de 30-50 cm distalmente al ligamento de Treitz, creando el asa biliopancreática (que transporta las secreciones procedentes del remanente gástrico, hígado y páncreas) y el asa de Roux (llamada “asa alimentaria”) que es anastomosada al reservorio gástrico y conduce los alimentos ingeridos. Los extremos cortados del asa biliopancreática y el asa de Roux se conectan a 50-150 cm distalmente de la gastroyeyunostomía. El llamado *bypass* gástrico distal (asa común 50-100 cm y asa de Roux larga) produce un componente malabsortivo que lo sitúa entre la derivación biliopancreática y el *bypass* gástrico [140]. La digestión y absorción de los nutrientes se producen en la vía común donde la bilis y las enzimas pancreáticas se mezclan con la comida ingerida. La técnica se puede realizar por vía laparoscópica o por vía abierta dependiendo de la experiencia del equipo quirúrgico. El *bypass* gástrico en Y de Roux es la técnica quirúrgica más utilizada de todas las técnicas de cirugía bariátrica. En el año 2011, supuso el 47% de las cirugías bariátricas llevadas a cabo globalmente [149].

Los mecanismos por los cuales la técnica del *bypass* gástrico produce la pérdida de peso son:

- Síndrome de dumping [150]: se caracteriza por náuseas, dolor abdominal, diaforesis y diarrea cuando el paciente ingiere alimentos azucarados. Es debido a la gastroyeyunostomía. Este efecto supone un estímulo negativo (dolor abdominal, diarrea, náusea, etc) para el paciente y puede favorecer que no consuma este tipo de alimentos, con la consiguiente pérdida de peso.

- La longitud del asa de Roux. Su longitud es fundamental para que exista equilibrio entre los efectos no deseados de la malabsorción y la pérdida de peso. Si se aumenta la longitud del asa de Roux, se acorta el canal común donde se realiza la digestión y absorción de los alimentos con lo que se produciría mayor efecto malabsortivo y complicaciones metabólicas. Se tiende a no realizar un asa de Roux mayor de 150 cm.
- La ghrelina es una hormona orexígena secretada por el estómago y el duodeno. Esta hormona se encuentra inhibida con el *bypass* gástrico y produce una pérdida de apetito en el paciente [48]. Otras hormonas que pueden contribuir al estado anorexígeno es la hormona GLP-1 y la colecistoquinina.

Comparado con otras técnicas como la gastroplastia vertical anillada, el *bypass* gástrico en Y de Roux ofrece ventajas como la mayor pérdida de peso, produce menor apetito, minimiza los vómitos a largo plazo y el riesgo de fistulización.

Como inconvenientes de la técnica destacaríamos la falta de estandarización en la medida de los brazos de Y de Roux, la dificultad de acceso diagnóstico al estómago excluido, la falta de eficacia en pacientes con superobesidad (en los que es necesario de entrada una técnica malabsortiva) y el aumento de riesgo de producción de úlceras.

Por tanto, las indicaciones del *bypass* gástrico laparoscópico son [140]:

- Pacientes con IMC > 50: En estos casos, las técnicas restrictivas fallan con mayor frecuencia. En pacientes con superobesidad (IMC de 55-60 kg/m²) se deben utilizar técnicas con predominio del componente malabsortivo.
- Fracaso en la realización de procedimientos restrictivos previos.
- Pacientes golosos o con trastornos de los hábitos alimentarios como el por ejemplo el picoteo: el *bypass* gástrico produce un rechazo inicial a los dulces por el síndrome de dumping y el resultado de la técnica no depende tanto de los hábitos alimentarios del paciente.
- Enfermedades metabólicas: El *bypass* gástrico ha demostrado mejoría en diversas alteraciones metabólicas como la dislipemia, HTA y DM2.

Capítulo 1

La pérdida de peso esperada con la técnica del *bypass* gástrico es entorno al 70% [151] a los dos años de la intervención quirúrgica. Las complicaciones quirúrgicas más importantes asociadas a esta cirugía y que constituyen las principales causas de mortalidad son el tromboembolismo pulmonar que afecta al 0,5-2% de los pacientes intervenidos y la dehiscencia de sutura (0,5-1,5% en cirugía abierta y 2,5% en laparoscópica) [140].

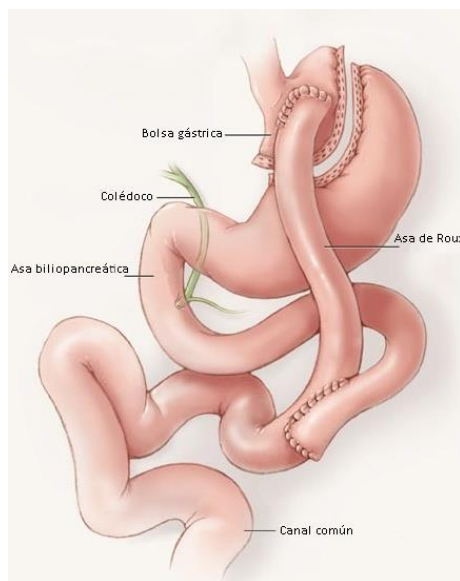


Figura 1.5 Bypass gástrico en Y de Roux [152]

Técnicas mixtas con mayor componente malabsortivo:

- Derivación biliopancreática:

Se basa en dos técnicas: La derivación biliopancreática de Scopinaro y el cruce duodenal.

- La derivación biliopancreática de Scopinaro [153]:

Esta técnica surge de la combinación de una gastrectomía transversa con una anastomosis yeyunoileal realizada a una distancia menor de 100 cm de la válvula ileocecal. La sección gástrica se realiza horizontalmente de manera que el fundus

gástrico se puede distender y tiene menor componente de restricción. Es una técnica fundamentalmente malabsortiva. Es útil en pacientes con IMC >45 kg/m² y permite mantener el peso perdido con mayor durabilidad que otras técnicas.

Como inconvenientes, destacar las complicaciones nutricionales derivadas de la malabsorción (diarrea). Otras complicaciones son la anemia, la úlcera de la boca anastomótica, la desmineralización ósea, las complicaciones neurológicas y la malnutrición proteica.

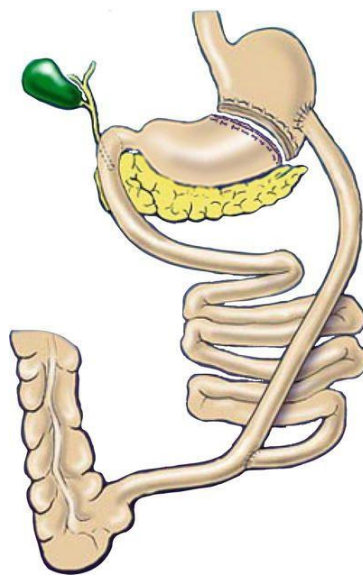


Figura 1.6 Derivación biliopancreática de Scopinaro [154]

- El cruce duodenal:

Esta técnica fue llevada a cabo por Hess-Marceau-Baltasar [155]. Es una técnica similar a la desarrollada por Scopinaro, en la que se realiza una gastrectomía vertical con preservación del píloro y alarga el canal común en 50 cm más, evitando el vaciamiento rápido y la posibilidad de úlcera marginal. El tránsito se restablece mediante una anastomosis del duodeno con el intestino delgado distal, creando un canal alimentario mediante una anastomosis duodeno-ileal de 200 cm de longitud y realizando la ileo-ileostomía (canal común) a 100 cm de la válvula ileocecal. Las indicaciones de este tipo de técnica sería la obesidad con IMC > 60, en las que fracasan otros tipos de técnicas. Las cirugías malabsortivas son las que mejores resultados obtienen en cuanto

Capítulo 1

a pérdida de peso y resolución de comorbilidades como la dislipemia, DM2 y otras comorbilidades. El cruce duodenal produce a largo plazo un descenso del exceso de peso del 73%, con un 87% de pacientes que mantienen la pérdida superior al 50%. El porcentaje de exceso de sobrepeso perdido de ambas técnicas se encuentra entre el 70 y el 80% [151]. Por el contrario, son las que presentan mayor porcentaje de complicaciones y mortalidad lo que ha provocado que se empleen con poca frecuencia. Se han publicado cifras de mortalidad del 0,7% en cirugía laparoscópica y 0,9% en cirugía abierta durante el primer mes [156]. La cifra asciende al 1,7% si se tiene en cuenta la mortalidad global durante los dos primeros años postoperatorios.

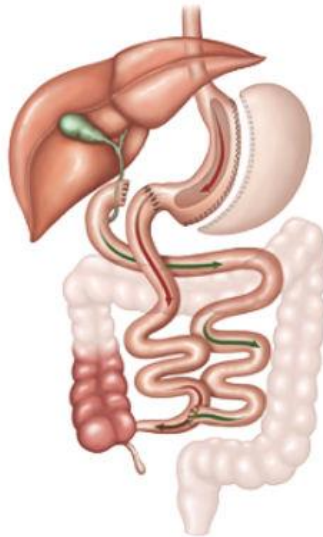


Figura 1.7 Cruce duodenal [157]

1.2.5. Concepto de cirugía metabólica

Se denomina cirugía metabólica a las intervenciones quirúrgicas del tracto gastrointestinal que se emplean para el tratamiento de la DM2. Las indicaciones de cirugía metabólica son [78]:

- Pacientes con DM2 e IMC ≥ 40 kg/m² (IMC $\geq 37,5$ en estadounidenses de origen asiático), independientemente del nivel de control de glucemia y de la complejidad del tratamiento médico para la disminución de la glucosa.
- Pacientes con DM2 e IMC entre 35 y 39,9 kg/m² (32,5-37,4 kg/m² en estadounidenses de origen asiático) en el caso de que la hiperglucemia no se controle con el tratamiento médico óptimo y los cambios de estilo de vida.
- En pacientes con diabetes tipo 2 e IMC entre 30-34.9 kg/m² (27,5-32,4 en estadounidenses de origen asiático) si la hiperglucemia no está controlada con el tratamiento médico, se podría considerar la cirugía metabólica.

En la actualidad no existen recomendaciones en las guías clínicas que indiquen cirugía metabólica en DM2 e IMC <30.

1.2.6. Comparación de la cirugía bariátrica versus tratamiento médico de la obesidad en el gasto sanitario y la mortalidad

Reducción del gasto sanitario:

La obesidad y sus comorbilidades asociadas son patologías crónicas y generan un alto coste económico. La cirugía bariátrica ha demostrado ser un tratamiento que reduce el gasto sanitario. Un ejemplo de ello es el estudio de Craig et al. [158], que concluye que la técnica más coste-efectiva es el bypass gástrico pero, las técnicas como la banda gástrica y gastroplastia vertical también son coste efectivas cuando se comparan con el tratamiento médico conservador. El estudio de Sampalis JS et al. [159] demuestra que la cirugía bariátrica es coste efectiva desde el primer año de la intervención quirúrgica, en el ámbito de los gastos sanitarios directos. Tras 5 años de seguimiento, el ahorro global es de 5700000 dólares por cada 1000 habitantes. Keating C et al. [160] demuestran la coste efectividad de la cirugía bariátrica/metabólica en pacientes con DM2. EL índice QALY (*Quality adjusted life-year*) para la cirugía bariátrica es entre 3200 y 6300 dólares, cifra muy inferior a la de 50000 dólares/QALY considerada para su cobertura. Por último, la revisión sistemática llevada a cabo por Lopes et al. [161] en 2015, que incluye una revisión de 11 estudios con un total de 37.720 pacientes, concluye que la cirugía bariátrica es efectiva para la resolución de las comorbilidades y reduce de forma significativa el número de medicaciones y costes.

Reducción de la mortalidad:

Son varios los estudios publicados sobre la reducción de la mortalidad producida por la cirugía bariátrica. En el *Swedish Obese Subjects Study* [162] se observó una disminución de la mortalidad por cáncer en la cohorte de pacientes que se les había realizado cirugía. Al estratificarse los resultados se observó una disminución de la mortalidad por cáncer en mujeres, pero no en hombres. En otro estudio donde se evaluó a los pacientes tras 5 años de seguimiento tras la cirugía bariátrica, se demostró una disminución de la mortalidad en pacientes con obesidad intervenidos frente a la cohorte de pacientes no sometidos a cirugía (0,67 % vs 6,8%) [163]. Por último, una revisión reciente estimó la tasa de mortalidad de la cirugía bariátrica/metabólica entre

0,1% y 0,5% [164], siendo similar a las de otras intervenciones quirúrgicas como la histerectomía o colecistectomía. También las tasas de morbilidad han disminuido con la técnica laparoscópica.

1.3. Hipótesis de trabajo

La obesidad mórbida se asocia a múltiples comorbilidades. Inicialmente, todos los pacientes reciben tratamiento médico que consiste en el seguimiento de dieta hipocalórica, actividad física y tratamiento farmacológico para las comorbilidades si se considera necesario. Desafortunadamente, el tratamiento médico en múltiples ocasiones no es eficaz para obtener una pérdida de peso adecuada ni para obtener la remisión de las comorbilidades. El tratamiento quirúrgico ha demostrado ser eficaz en la pérdida de peso, así como en la resolución de las diferentes patologías crónicas asociadas a la obesidad. Por otro lado, en la actualidad existen nuevas terapias farmacológicas para el tratamiento de la obesidad, que a su vez producen efecto sobre el control glucémico de los pacientes con DM2.

Es conocido que los pacientes con obesidad y DM2 presentan elevado riesgo cardiovascular que disminuye tras someterse la cirugía bariátrica. Los pacientes con prediabetes, presentan un estado glucémico intermedio entre la normalidad y la DM2. La prediabetes presenta diversos mecanismos como el estrés oxidativo y afectación de las células endoteliales y por tanto podría comportarse como una entidad de elevado riesgo cardiovascular.

Nuestra hipótesis de trabajo es: “Los pacientes con obesidad mórbida y prediabetes se beneficiarían de una reducción del riesgo cardiovascular tras someterse a cirugía bariátrica, de un modo similar a los pacientes con obesidad mórbida y DM2”.

1.4. Objetivos

Objetivo principal:

1. Evaluar, en pacientes sometidos a cirugía bariátrica y con un seguimiento de 5 años, si existen diferencias en el riesgo cardiovascular entre pacientes con obesidad mórbida y DM2 y pacientes con obesidad mórbida y prediabetes, antes y después de la cirugía bariátrica.

Objetivos secundarios:

1. Estudiar durante el seguimiento de 5 años tras la cirugía bariátrica, la evolución de las comorbilidades asociadas a la obesidad mórbida (hipertensión arterial, dislipemia, SAOS) en pacientes con DM2 o prediabetes, así como la propia evolución del control glucémico.
2. Realizar una revisión actualizada sobre el tratamiento farmacológico y quirúrgico de la obesidad con especial atención a su efecto sobre la pérdida de peso y control glucémico en pacientes con DM2.
3. Realizar una revisión sistemática y un metaanálisis sobre el efecto de la cirugía metabólica en la remisión de la DM2 en pacientes con IMC < 30 kg/m².

1.5. Bibliografía

1. Bray G, Bouchard C, James WPT. Definitions and proposed current classifications of obesity. En: Bray G, Bouchard C, James WPT, editors. Handbook of obesity. Nueva York: Marcek Dekker, 1998; p. 31-40.
2. Hu G, Tuomilehto J, Silventoinen K, Barengo NC, Peltonen M, Jousilahti P. The effects of physical activity and body mass index on cardiovascular, cancer and all-cause mortality among 47 212 middle-aged Finnish men and women. *Int J Obes (Lond)*. 2005; 29(8): 894-902.
3. WHO. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Report of a Joint FAO/ WHO Expert consultation. Geneva: WHO; 2003. WHO Technical report series 916.
4. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014; 384(9945): 766–81.
5. Main ML, Rao SC, O’Keefe JH. Trends in Obesity and Extreme Obesity among US Adults. *JAMA*. 2010; 303(17): 1695.
6. Flegal KM, Carroll MD, Kit BK, Ogden CL. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999-2010. *JAMA*. 2012; 307(5): 491-97.
7. Aranceta J, Pérez Rodrigo C, Serra Majem L, Vioque J, Tur Marí JA, Mataix Verdú J, et al. Estudio DORICA: dislipemia, obesidad y riesgo cardiovascular. En: Aranceta J, Foz M, Gil B, Jover E, Mantilla T, Millán J, et al, editores. *Obesidad y riesgo cardiovascular, Estudio Dorica*. 1º ed. Madrid: Editorial médica Panamericana; 2004. p.125-56.
8. Aranceta-Bartrina J, Serra-Majem L, Foz-Salac M, Moreno-Esteban B y Grupo Colaborativo SEEDO. Prevalencia de la obesidad en España. *Med Clin (Barc)*. 2005;125(12): 460-6.
9. Goday Arnó A, Casanueva Freijo F. Epidemiología de la Obesidad. En: Bellido Guerrero D, García Alemida JM, López de la Torre M, Rubio Herrera MA,

- editores. *Sobrepeso y Obesidad*. 1º ed. Madrid: TRAMA solutions S.L; 2015. p. 47-59.
10. Gomez-Cabello A, Pedrero- Chamizo R, Olivares PR, Luzardo L, Juez-Bengoechea A, Mata E et al. Prevalence of overweight and obesity in non institutionalized people aged 65 or over from Spain : the elderly EXERNET multicentre-study. *Obes Rev* 2011; 12(8): 583-92.
 11. Catalá Bauset M, Girbes Borrás J, Bataller Vicent A. Estudio Valencia: Investigación de la prevalencia de diabetes mellitus y síndrome metabólico. Plan de diabetes de la Comunidad Valenciana 2006-2010. Valencia: Generalitat Valenciana; 2010. p. 1-161.
 12. WHO. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Geneva: WHO; 1997. WHO/NUT/NCD/98.1.
 13. Lecube A, Monereo S, Rubio MÁ, Martínez-de-Icaya P, Martí A, Salvador J et al. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la obesidad. Posicionamiento de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad de 2016. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2017; 64 Suppl. 1: 15-22.
 14. Ozanne SE. Epigenetic signatures of obesity . *N Eng J Med.* 2015; 372 (10): 973-4.
 15. Desai M, Ross MG. Fetal programming of adipose tissue: effects of intrauterine growth restriction and maternal obesity/high-fat diet. *Semin Reprod Med.* 2011; 29(3): 237-45.
 16. Heerwagen MJ, Miller MR, Barbour LA, Friedman JE. Maternal obesity and fetal metabolic programming: a fértil epigenetic soil. *Am J Physiol Regul Intergr Comp Physiol.* 2010; 299(3): R711-22.
 17. Ludwig DS, Currie J. The association between pregnancy weight gain and birthweight: a within-family comparison. *Lancet* 2010; 376(9745): 984-90.
 18. Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, Zeggini E, Freathy RM, Lindgren CM et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science* 2007; 316(5826): 889-94.
 19. Claussnitzer M, Dankel SN, Kim KH, Quon G, Meuleman W, Haugen C et al. FTO obesity Variant Circuitry and Adipocyte Browning in Humans. *N Engl J Med.* 2015; 373(10): 895-907.

Capítulo 1

20. Han JC, Liu QR, Jones M, Levinn RL, Menzie CM, Jefferson-George KS et al. Brain-derived neurotrophic factor and obesity in the WAGR síndrome. *N Eng J Med.* 2008; 359(9): 918- 27.
21. El-Gharbawy AH, Adler-Wailes DC; Mirch MC, Theim KR, Ranzenhofer L, Tanofsky-Kraff M, et al. Serum brain -derived neurotrophic factor concentration in lean and overweight children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(9): 3548-52.
22. Herbert A, Gerry NP, McQueen MB, Heid IM, Pfeufer A, Illig T, et al. A common genetic variant is associated with adult and childhood obesity. *Science* 2006; 312 (5771): 279-83.
23. Lyon HN, Emilsson V, Hinney A, Heid IM, Lasky-Su J, Zhu X, et al. The association of a SNP upstream of INSIG2 with body mass index is reproduced in several but not all cohorts. *PLoS Genet.* 2007; 3(4): e61.
24. Meyre D, Delplanque J , Chèvre JC, Lecoeur C, Lobbens S, Gallina S et al. Genome-wide association study for early-onset and morbid adult obesity identifies three new risk loci in European populations. *Nat Genet.* 2009; 41(2): 157-9.
25. Benzinou M, Creemers JW, Choquet H, Lobbens S, Dina C, Durand E, et al. Common nonsynonymous variants in PCSK1 confer risk of obesity. *Nat Genet* 2008; 40(8): 943-5.
26. Mountjoy kG. Functions for pro-opiomelanocortin-derived peptides in obesity and diabetes. *Biochem J.* 2010; 428(3): 305-24.
27. Procaccini C, Jirillo E; Matarese G. Leptin as an immunomodulator. *Mol Aspects Med.* 2012; 33(1): 35-45.
28. Coleman DL. Effects of parabiosis of obese with diabetes and normal mice. *Diabetologia.* 1973; 9(4): 294-8.
29. Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical aspects of leptin , ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clin Chem.* 2004; 50(9): 1511-9.
30. Cammisotto P, Bendayan M. A review on gastric leptin: the exocrine secretion of a gastric hormone. *Anat Cell Biol.* 2012; 45(1): 1-16.

31. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, Devos R et al. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell* 1995; 83(7): 1263-71.
32. Ducy P, Amling M, Takeda S, Priemel M, Schilling AF, Beil FT et al. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. *Cell*. 2000; 100(2): 197-207.
33. Farooqi IS, Matarese G, Lord GM, Keogh JM, Lawrence E, Agwu C et al. Beneficial effects of leptin on obesity. T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *J Clin Invest*. 2002; 110(8): 1093-103.
34. Mantzoros CS, Ozata M, Negrao AB, Suchard MA, Ziotopoulou M, Caglayan S, et al. Synchronicity of frequently sampled thyrotropin (TSH) and leptin concentrations in healthy adults and leptin-deficient subjects: evidence for possible partial TSH regulation by leptin in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86(7): 3284-9.
35. Farooqi IS, Wangensteen T, Collins S, Kimber W, Matarese G, Keogh JM et al. Clinical and molecular genetic spectrum of congenital deficiency of the leptin receptor. *N Engl J Med*. 2007; 356(3): 237-47.
36. Sáinz N, Barrenetxe J, Moreno-Aliaga MJ, Martínez JA. Leptin resistance and diet-induced obesity: central and peripheral actions of leptin. *Metabolism*. 2015; 64(1): 35-46.
37. Meek TH, Morton GJ. The role of leptin in diabetes: metabolic effects. *Diabetologia*. 2016; 59(5): 928-32.
38. Garaulet Aza M, Gómez Abellán P, López Mínguez J, Portillo Baquedano M. Mecanismos etiopatogénicos de la obesidad. En: Bellido Guerrero D, García Alemida JM, López de la Torre M, Rubio Herrera MA, editores. *Sobrepeso y Obesidad*. 1ª ed. Madrid: TRAMA solutions S.L; 2015. p. 85-109.
39. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010; 107(26): 11971-5
40. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An

- obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006; 444(7122): 1027-31.
41. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature*. 2006; 444(7122): 1022-3.
 42. Amar J, Chabo C, Waget A, Klopp P, Vachoux C, Bermúdez-Humarán LG, et al. Intestinal mucosal adherence and translocation of commensal bacteria at the early onset of type 2 diabetes: molecular mechanisms and probiotic treatment. *EMBO Mol Med*. 2011; 3(9): 559–72.
 43. Castaner O , Goday A, Park YM, Lee SH , Magkos F, Shioh STE, et al. The Gut Microbiome Profile in Obesity: A Systematic Review. *Int J Endocrinol*. 2018; 2018: 4095789.
 44. Alexopoulos N, Katritsis D, Raggi P. Visceral adipose tissue as a source of inflammation and promoter of atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2014; 233(1): 104-12.
 45. Bellido Castañeda V, López Gómez JJ, Bellido Guerrero D. Metabolismo energético y composición corporal. En: Bellido Guerrero D, García Alemida JM, López de la Torre M, Rubio Herrera MA, editores. *Sobrepeso y Obesidad*. 1º ed. Madrid: TRAMA solutions S.L; 2015. p. 63-80.
 46. González-Jiménez E, Schmidt Río-Valle J. Regulación de la ingesta alimentaria y del balance energético; factores y mecanismos implicados. *Nutr Hosp*. 2012; 27(6): 1850-9.
 47. Berthoud HR. Multiple neural systems controlling food intake and body weight. *Neurosci Biohev Rev* 2002; 26(4): 393-428.
 48. Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, Breen PA, Ma MK, Dellinger EP, et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med*. 2002; 346 (21): 1623-30.
 49. Holdstock C, Engström BE, Ohrvall M, Lind L, Sundbom M, Karlsson FA. Ghrelin and adipose tissue regulatory peptides: effect of gastric bypass surgery in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88(7): 3177-83.
 50. Feillet CA. Food for thoughts: feeding time and hormonal secretion. *J Neuroendocrinol*. 2010; 22(6): 620-8.

51. Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Body mass index, waist circumference, and health risk: evidence in support of current National Institutes of Health guidelines. *Arch Intern Med.* 2002; 162(18): 2074-9.
52. Colditz GA, Willet WC, Rotnitzky A, Manson JE. Weight gain as risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med.* 1995; 122(7): 481-6.
53. Ceriello A. Hyperglycaemia and the wessel wall: the pathophysiological aspects on the atherosclerotic burden in patients with diabetes. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2010; 17 Suppl 1: S15-9.
54. Magnusson I, Rothman DL, Katz LD, Shulman RG, Shulman GI. Increased rate of gluconeogenesis in type II diabetes mellitus. A ¹³C nuclear magnetic resonance study. *J Clin Invest.* 1992; 90(4): 1323-7.
55. Phillips DI, Caddy S, Ilic V, Fielding BA, Frayn KN, Borthwick AC, et al. Intramuscular triglyceride and muscle insulin sensitivity: evidence for a relationship in nondiabetic subjects. *Metabolism.* 1996; 45(8): 947-50.
56. Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Lehrke M, Hendler RE, Shulman GI. Reversal of nonalcoholic hepatic steatosis, hepatic insulin resistance, and hyperglycemia by moderate weight reduction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2005; 54(3): 603-8.
57. Petersen KF, Befroy D, Dufour S, Dziura J, Ariyan C, Rothman DL, et al. Mitochondrial dysfunction in the elderly: possible role in insulin resistance. *Science.* 2003; 300(5622): 1140-2.
58. García-Fuentes E, Garrido -Sánchez L, Tinahones JF. Homeostatic Model Assessment (HOMA). Aplicaciones prácticas. *Av Diabetol.* 2008; 24(4): 291-95
59. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follman DA, Sullivan G, et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85(7): 2402-10.
60. McAuley KA, Williams SM, Mann JI, Walker RJ, Ledwis-Barned NJ, Temple LA, et al. Diagnosing insulin resistance in the general population. *Diabetes Care.* 2001; 24(3): 460-64.
61. Centro de prensa del a Organización Mundial de la Salud [Internet]. Diabetes, datos y cifras. [Consultado 1 Dic 2018]. Recuperado a partir de: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>.

Capítulo 1

62. Zimmet ZP, Aberti KG. Epidemiology of Diabetes-Status of a Pandemic and Issues Around Metabolic Surgery. *Diabetes Care*. 2016; 39(6): 878-83.
63. IDF Atlas 8ª Edición [Internet]. Resources, 2017 Atlas. [Consultado 5 Dic 2018]. Recuperado a partir de: <http://diabetesatlas.org/resources/2017-atlas.html>.
64. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012; 55(1): 88-93.
65. Estudio di@bet.es: Cerca de 400000 personas desarrollan diabetes cada año. [Internet]. Ciberisciii. Centro de Investigación Biomédica en Red. [Consultado 1 Ene 2019]. Recuperado a partir de: <https://www.ciberisciii.es/noticias/estudio-di-betes-cerca-de-400000-personas-desarrollan-diabetes-cada-ano-en-espana>.
66. Martínez-González MA, Salas-Salavado J, Estruch R, Corella D, Fitó M, Ros E; PREDIMED INVESTIGATORS. Benefits of the Mediterranean Diet: Insights From the PREDIMED Study. *Prog Cardiovasc Dis*. 2015; 58(1): 50-60.
67. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018; 41(Suppl. 1): S12-27.
68. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale EA et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events implications of the ACCORD, ADVANCE and VA Diabetes Trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Diabetes Care* 2009; 32(1): 187-92.
69. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Mathews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 359(15): 1577-89.
70. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358(24): 2545-59.
71. Zoungas S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Li Q, Hirakawa Y, et al. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2014; 371(15): 1392-1406.

72. Hayward RA, Reaven PD, Witalia WL, Bahn GD, Reda DJ, Ge L et al. Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Eng J Med*. 2015; 372(23): 2197-206.
73. Duckworth WC, Abraira C, Moritz TE, Davis SN, Emanuele N, Goldman S, et al. The duration of diabetes affects the response to intensive glucose control in type 2 subjects: the VA Diabetes Trial. *J Diabetes Complications*. 2011; 25(6): 355-61.
74. Lipska KJ, Ross JS, Miao Y; Shah ND, Lee SJ, Steinman MA. Potential overtreatment of diabetes mellitus in older adults with tight glycemic control. *JAMA Intern Med*. 2015; 175(3): 356-62.
75. American Diabetes Association. Glycemic targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018; 41(Suppl. 1): S55-64.
76. American Diabetes Association. Lifestyle Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018; 41(Suppl. 1): S38-50.
77. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018;41(12): 2669-701.
78. American Diabetes Association. Obesity Management for the Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018; 41(Suppl. 1): S65-72.
79. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third report of the National Cholesterol Education Program (NECP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002; 106(25): 3143-421.
80. Guallar-Castillón P, Gil-Montero M, León-Muñoz LM, Graciani A, Bayán-Bravo A, Taboada JM, et al. Magnitude and management of hypercholesterolemia in the adult population of Spain, 2008-2010: The ENRICA Study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2012; 65(6): 551-8.
81. González-Juanatey JR, Millán J, Alegría E, Guijarro C, Lozano JV, Vitale GC. Prevalence and characteristics of lipid abnormalities in patients treated with

- statins in primary and secondary prevention in Spain. DYSIS-Spain Study. *Rev Esp Cardiol.* 2011; 64(4): 286-94.
82. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med.* 1987; 317(20): 1237-45.
83. Björntorp P. Classification of obese patients and complications related to the distribution of surplus fat. *Am J Clin Nutr.* 1987; 45(5 Suppl): 1120-25.
84. Dowling HJ, Fried SK, Pi-Sunyer F. Insulin resistance in adipocytes of obese women: effects of body fat distribution and race. *Metabolism.* 1995; 44(8): 987-95.
85. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2016; 37(29): 2315-81.
86. Wu AH, Contois JH, Cole TG. Reflex testing I: algorithm for lipid and lipoprotein measurement in coronary heart disease risk assessment. *Clin Chem Acta.* 1999; 280(1-2): 181-93.
87. Zhang P, Gao J, Pu C, Zhang Y. Apolipoprotein status in type 2 diabetes mellitus and its complications (Review). *Mol Med Rep.* 2017; 16(6): 9279-86.
88. Emerging Risk Factors Collaboration. Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, Kaptoge S, Ray KK, Thompson A, et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA.* 2009; 302(18): 1993-2000.
89. Emerging Risk Factors Collaboration. Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, Di Angelantonio E, Thompson A, White IR, et al. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA.* 2009; 302(4): 412-23.

90. Liting P, Guoping L, Zhenyue C. Apolipoprotein B/apolipoprotein A1 ratio and non-high-density lipoprotein cholesterol. Predictive value for CHD severity and prognostic utility in CHD patients. *Herz*. 2015; 40 Suppl. 1: 1-7.
91. American Diabetes Association. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018; 41(Suppl. 1): S86-104.
92. kurukulasuyira LR, Stas S, Lastra G, Manrique C, Sowers jR. Hypertension in obesity. *Med Clin North Am*. 2011; 95(5): 903-17.
93. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018; 39(33): 3021-104.
94. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension*. 2003; 42(5): 878-84.
95. Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch Intern Med*. 2002; 162(16): 1867-82.
96. Sjöstrom L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Eng J Med*. 2004; 351(26): 2683-93.
97. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol* 2013; 177(9): 1006-14.
98. Drager LF, Togeiro SM, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: a cardiometabolic risk in obesity and the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62(7): 569-76.
99. Global Burden of Metabolic Risk Factors for Chronic Diseases Collaboration (BMI Mediated Effects). Lu Y, Hajifathalian K, Ezzati M, Woodward M, Rimm EB, Danaei G. Metabolic mediators of the effects of body mass index, overweight, and obesity on coronary heart disease and stroke: a pooled analysis of 97 prospective cohorts with 1-8 million participants. *Lancet* 2014; 383(9921): 970-83.

Capítulo 1

100. Kurth T, Gaziano JM, Rexrode KM, Kase CS, Cook NR, Manson JE et al. Prospective study of body mass index and risk of stroke in apparently healthy women. *Circulation*. 2005; 111(15): 1992-8.
101. Bhaskaran K, Douglas I, Forbes H, dos-Santos-Silva I, Leon DA, Smeeth L. Body-mass index and risk of 22 specific cancers: a population-based cohort study of 5.24 million UK adults. *Lancet*. 2014; 384(9945): 755–65.
102. Junior WS, dos Santos JS, Sankarankutty AK, e Silva ODC. Nonalcoholic fatty liver disease and obesity. *Acta Cirúrgica Brasileira*. 2006; 21 Suppl 1: 72-8.
103. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD single topic conference. *Hepatology*. 2003; 37(5): 1202-19.
104. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease — meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016; 64(1): 73-84.
105. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018; 15(1): 11-20
106. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, Kamel I, Brancati FL, Guallar E et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. *Hepatology*. 2011; 54(3): 1082-90.
107. Mottin CC, Moretto M, Padoin AV, Swarowsky AM, Toneto MG, Glock L et al. The role of ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis in morbidly obese patients. *Obes Surg* 2004; 14(5): 635-7.
108. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Geneva: WHO; 1999.
109. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation And Treatment of High Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) *JAMA* 2001; 285(19): 2486-97.
110. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart

- Association/NationalHeart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005; 112(17): 2735-52.
111. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, Ford E, Ganda OP, Handelsman Y, et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocrinology Practice* 2003; 9(3): 237-52.
 112. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome: a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabetic Medicine*. 2006; 23(5): 469-80.
 113. Balkau B, Charles MA, Drivsholm T, Borch-Johnsen K, Wareham N, Yudkin JS et al. Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes Metabolism* 2002; 28(5): 364-76.
 114. Davies HO, Popplewell M, Singhal R, Smith N, Bradbury AW. Obesity and lower limb venous disease - The epidemic of phlebesity. *Phlebology*. 2017; 32(4): 227-33.
 115. Drife J. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism in obese women. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015; 29(3): 365-76.
 116. Kiliaan AJ, Arnoldussen IA, Gustafson DR. Adipokines: a link between obesity and dementia? *Lancet Neurol*. 2014; 13(9): 913-23.
 117. Chang P, FriedenberG F. Obesity and GERD. *Gastroenterol Clin North Am*. 2014; 43(1): 161-73.
 118. Grotle M, Hagen KB, Natvig B, Dahl FA, Kvien TK. Obesity and osteoarthritis in knee, hip and/or hand: an epidemiological study in the general population with 10 years follow-up. *BMC Musculoskelet Disord*. 2008; 9: 132.
 119. Huttunen R, Syrjänen J. Obesity and the risk and outcome of infection. *Int J Obes (Lond)*. 2013; 37(3): 333-40.
 120. Broughton DE, Moley KH. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. *Fertil Steril*. 2017; 107(4): 840-47.
 121. Banim PJ, Luben RN, Bulluck H, Sharp SJ, Wareham NJ, Khaw KT, et al. The aetiology of symptomatic gallstones quantification of the effects of obesity, alcohol and serum lipids on risk. Epidemiological and biomarker data from a UK

- prospective cohort study (EPIC-Norfolk). *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011; 23(8): 733-40.
122. Lew QJ, Jafar TH, Talaei M, Jin A, Chow KY, Yuan JM et al. Increased body mass index is a risk factor for end-stage renal disease in the Chinese Singapore population. *Kidney Int*. 2017; 92(4): 979-87.
123. Gordon B, Shorter B, Isoldi KK, Moldwin RM. Obesity with Comorbid Stress Urinary Incontinence in Women: A Narrative Review to Inform Dietetics Practice. *J Acad Nutr Diet*. 2017; 117(6): 889-907.
124. Mannan M, Mamun A, Doi S, Clavarino A. Prospective Associations between Depression and Obesity for Adolescent Males and Females- A Systematic Review and Meta-Analysis of Longitudinal Studies. *PLoS One*. 2016; 11(6): e0157240.
125. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003; 24(11): 987-1003.
126. Anderson KM, Wilson PWF, Odell PM, Kannel WB. An Updated coronary risk profile. A Statement for health professionals. *Circulation*. 1991; 83(1): 356-62.
127. Cuende-Melero JI. Cuantificación del riesgo cardiovascular. Escalas de estratificación de riesgo. En: Sociedad Española de Medicina Interna, editores. *Protocolos de riesgo vascular*. 2ª ed. Madrid: Elsevier; 2006. p. 39-56.
128. Piniés JA, González-Carril F, Arteagoitia JM. Escalas de cálculo del riesgo cardiovascular para pacientes con diabetes. ¿Qué son y de qué nos sirven?. *Av Diabetol*. 2015; 31(3): 81-146.
129. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008; 117(6): 743-53.
130. Hall KD, Sacks G, Chandramohan D, Chow CC, Wang YC, Gortmaker SL, et al. Quantification of the effect of energy imbalance on bodyweight. *Lancet* 2011; 378(9793): 826-37.
131. Sumithran P, Prendergast LA, Delbridge E, Purcell K, Shulkes A, Kriketos A et al. Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss. *N Engl J Med*. 2011; 365(17): 1597-604.

132. Freedman MR, King J, Kennedy E. Popular diets: a scientific review. *Obes Res.* 2001; 9 Suppl 1: 1S-40S.
133. Gardner CD, Trepanowski JF, Del Gobbo LC, Hauser ME, Rigdon J, Ioannidis JPA et al. Effect of Low-Fat vs Low-Carbohydrate Diet on 12-Month Weight Loss in Overweight Adults and the Association With Genotype Pattern or Insulin Secretion: The DIETFITS Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018; 319(7): 667-79.
134. Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, Keller U, Yancy WS Jr, Brehm BJ, et al. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2006; 166(3): 285-93.
135. Salas-Salvadó J, Bulló M, Babio N, Martínez-González MÁ, Ibarrola-Jurado N, Basora J, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the Mediterranean diet: results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial. *Diabetes Care.* 2011; 34(1): 14-9.
136. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *N Engl J Med* 2018; 378 (25): e34.
137. Schwingshalckl L, Hoffmann G. Long-term effects of low-fat diets either low or high in protein on cardiovascular and metabolic risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Nutr J.* 2013; 12: 48.
138. Tsai AG, Wadden TA. The evolution of very-low-calorie diets: an update and meta-analysis. *Obesity (Silver Spring).* 2006; 14(8): 1283-93.
139. Gow ML, Baur LA, Johnson NA, Cowell CT, Garnett SP. Reversal of type 2 diabetes in youth who adhere to a very-low-energy diet: a pilot study. *Diabetologia.* 2017; 60(3): 406-15.
140. Rubio MA, Martínez C, Vidal O, Larrad A, Salas-Salvadó J, Pujol J, et al. Documento de consenso sobre cirugía bariátrica. *Rev Esp Obes.* 2004; 4: 223-49.
141. Zugasti Murillo A, Bretón Lesmes I, Jiménez Millán AI. Tratamiento quirúrgico de la obesidad : tipos de técnicas, indicaciones, estudio preoperatorio. En: Guerrero D, García Alemida JM, López de la Torre M, Rubio Herrera MA, editores. *Sobrepeso y Obesidad.* 1ª ed. Madrid: TRAMA solutions S.L; 2015. p. 563-80.

Capítulo 1

142. Miren Koro Villar Ezeiza. Servicio Urgencias Generales Hospital Universitario de Donostia [Internet]. Complicaciones de cirugía bariátrica. [Citado 1 de Ene de 2019]. Recuperado a partir de: <https://docplayer.es/5382783-Complicaciones-de-cirugia-bariatrica.html>
143. Cirugías de la Obesidad/Gastroplastia vertical con Banda [Internet]. Adelgace.cl. [Citado 29 de Dic de 2018]. Recuperado a partir de: <http://www.adelgace.cl/htm/obesologia/grapas.htm>.
144. Almogy G, Crookes PF, Anthone GJ. Longitudinal gastrectomy as a treatment for the high-risk super-obese patient. *Obes Surg.* 2004; 14(4): 492-7.
145. Cummings DE, Rubino F. Metabolic surgery for treatment of type 2 diabetes in obese individuals. *Diabetologia.* 2018; 61(2): 257-64.
146. Bariatric surgery procedures. Vertical sleeve gastrectomy [Internet]. Penn Medicine. [Citado 29 de Dic de 2018]. Recuperado a partir de: <https://www.pennmedicine.org/for-patients-and-visitors/find-a-program-or-service/bariatric-surgery/procedures/roux-en-y-gastric-bypass-rgb>.
147. O'Brien PE, MacDonald L Anderson M, Brennan L, Brown WA. Long-term outcomes after bariatric surgery: fifteen-year follow-up of adjustable gastric banding and a systematic review of the bariatric surgical literature. *Ann Surg.* 2013; 257(1): 87-94.
148. Bariatric surgery procedures. Adjustable gastric band [Internet]. Penn Medicine. [Citado el 29 de Dic de 2018]. Recuperado a partir de: <https://www.pennmedicine.org/for-patients-and-visitors/find-a-program-or-service/bariatric-surgery/procedures/roux-en-y-gastric-bypass-rgb>.
149. Buchwald H, Olen DM. Metabolic/bariatric surgery worldwide 2011. *Obes Surg.* 2013; 23(4): 427-36.
150. Kellum JM, Kuemmerle JF, O'Dorisio TM, Rayford P, Martin D, Engle K, et al. Gastrointestinal hormones responses to meals before and after gastric bypass and vertical banded gastroplasty. *Ann Surg.* 1990; 211(6): 763-70.
151. Nelson DW, Blair KS, Martin MJ. Analysis of obesity-related outcomes and bariatric failure rates with the duodenal switch vs gastric bypass for morbid obesity. *Arch Surg.* 2012; 147(9): 847-54.

152. Bariatric surgery procedures. Gastric Bypass Surgery (Roux-en-Y-Gastric Bypass) [Internet]. Penn Medicine. [Citado 29 de Dic de 2018]. Recuperado a partir de: <https://www.pennmedicine.org/for-patients-and-visitors/find-a-program-or-service/bariatric-surgery/procedures/roux-en-y-gastric-bypass-rgb>.
153. Scopinaro N, Adami GF, Marinari GM, Gianetta E, Traverso E, Friedman E, et al. Biliopancreatic diversion. *World J Surg*. 1998; 22(9): 936-46.
154. Tachino RM. Laparoscopic Biliopancreatic Diversion (BDP) Surgery. In: Agarwal Sanjay (eds). *Obesity, Bariatric and Metabolic Surgery*. ebook edition. London: Springer Cham; 2016. p. 437-45.
155. Hess DS, Hess DW. Bilio-pancreatic diversión with a duodenal switch. *Obes Surg*. 1998; 8(2): 267-82.
156. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, Banel D, Sledge I. Trends in mortality in bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Surgery*. 2007; 142(4): 621-32.
157. Reducción de estómago. Cruce duodenal [Internet]. Insituto Jesús Lago. [Citado 29 de Dic de 2018]. Recuperado a partir de: <http://www.reduccion-estomago.es/>.
158. Craig BM, Tseng DS. Cost-effectiveness of gastric bypass for severe obesity. *Am J Med*. 2002; 113(6): 491-8.
159. Sampalis JS, Liberman M, Auger S, Christou NV. The impact of weight reduction surgery on health-care costs in morbidly obese patients. *Obes Surg*. 2008; 14(7): 939-47.
160. Keating C, Neovius M, Sjöholm K, Peltonen M, Narbro K, Eriksson JK et al. Health care costs over 15 years after bariatric surgery for patients with different baseline glucose status: results from a Swedish Obese Subjects study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3(11): 855-65.
161. Lopes, EC, Heineck, I, Athaydes, G, Meinhardt NG, Souto KE, Stein AT. Is Bariatric Surgery Effective in Reducing Comorbidities and Drugs Costs? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Obes Surg*. 2015; 25(9): 1741-9.
162. Sjöström L, Gummesson A, Sjöström CD, Narbro K, Peltonen M, Wedel H, et al. Effects of bariatric surgery on cancer incidence in obese patients in Sweden

Capítulo 1

(Swedish Obese Subjects Study): a prospective, controlled intervention trial.

Lancet Oncol. 2009; 10(7): 653-62.

163. Christou NV, Sampalis JS, Liberman M, Look D, Auger S, McLean AP, et al. Surgery decreases long-term mortality, morbidity, and health care use in morbidly obese patients. *Ann Surg.* 2004; 240(3): 416-23.
164. Rubino F, Nathan DM, Eckel RH, Schauer PR, Alberti KG, Zimmet PZ, et al. Metabolic Surgery in the Treatment Algorithm for Type 2 Diabetes: A Joint Statement by International Diabetes Organizations. *Diabetes Care.* 2016; 39(6): 861-77.

CAPÍTULO 2

**Obesidad y diabetes
mellitus tipo 2: también
unidas en opciones
terapéuticas**

Artículo publicado en la revista de Endocrinología, Diabetes y Nutrición.

Endocrinol Diabetes Nutr. 2019;66(3):140-149.

<https://doi.org/10.1016/j.endinu.2018.08.003>

Matilde Rubio-Almanza^{a, b}, **Rosa Cámara-Gómez**^{a, b} y **Juan Francisco Merino-Torres**^{a, b}

^a Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España.

^b Unidad Mixta de Investigación en Endocrinología, Nutrición y Dietética Clínica. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia, España.

2.1. Resumen

La prevalencia de la obesidad se ha incrementado a nivel mundial en las últimas décadas. La obesidad se asocia a múltiples comorbilidades, como la diabetes tipo 2, que generan un gran impacto en salud y economía. La pérdida de peso en este colectivo favorece el control glucémico por lo que es uno objetivo a lograr. Los cambios en el estilo de vida son poco efectivos por si solos y en los últimos años se han desarrollado otras opciones terapéuticas como la cirugía bariátrica/metabólica, así como fármacos para la diabetes tipo 2 y fármacos para reducir peso en la obesidad. El objetivo de la revisión es la comparación de los resultados en reducción de peso y control glucémico de los distintos tipos de fármacos con los resultados de la cirugía bariátrica/metabólica en diabetes tipo 2.

Abstract

The prevalence of obesity has increased worldwide over the past decades. Obesity is associated with multiple comorbidities, such as type 2 diabetes, that generates a great impact on health and economy. Weight loss in these patients leads to glycemic control so it is a target to achieve. Lifestyle changes are not effective enough and recently

Capítulo 2

other treatments have been developed such as bariatric / metabolic surgery, as well as drugs for type 2 diabetes and antiobesity drugs. The aim of this review is to compare the results in weight reduction and glycemic control of the different kinds of drugs with bariatric / metabolic surgery's results in type 2 diabetes.

Palabras clave

Diabetes tipo 2; Obesidad; Cirugía bariátrica; Cirugía metabólica; Fármacos para obesidad; Ensayos clínicos.

Keywords

Type 2 diabetes; Obesity; Bariatric surgery; Metabolic surgery; Antiobesity drugs; Clinical trials.

2.2. Introducción

Habitualmente el exceso de peso se clasifica atendiendo al índice de masa corporal (IMC) pero es importante considerar además la presencia o no de comorbilidades como factor pronóstico¹. En algunas personas, el sobrepeso ($IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$) y la obesidad ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) tienen un impacto negativo por su asociación con alteraciones psicológicas, limitación funcional, comorbilidades como diabetes mellitus tipo 2 (DM2), enfermedades cardiovasculares², y mayor mortalidad^{1,3}. Incluso, las personas en las que aparentemente producen pocos efectos ("metabólicamente sanos"), tienen a largo plazo mayor riesgo de eventos cardiovasculares y más mortalidad al comparar con población con IMC normal⁴.

Según la OMS, en 2016 más de 1,9 billones de adultos presentaban sobrepeso y, de ellos, 650 millones eran obesos⁵. El aumento de incidencia de la obesidad y la gravedad de la misma conlleva mayor prevalencia de DM2 y favorece el desarrollo de complicaciones en este colectivo. Los pacientes con diabetes tipo 2 alcanzan una reducción menor de pérdida de peso que las personas sin diabetes, en parte favorecido por algunos tipos de tratamientos hipoglucemiantes, como el tratamiento

con insulina. El tratamiento dietético y los cambios en el estilo de vida son pilares fundamentales en el manejo de la obesidad y la DM2 (pérdidas de peso $\geq 3\%$ en pacientes con DM2 mejoran el control glucémico)⁶, pero con frecuencia los resultados son pobres y difíciles de mantener en el tiempo⁷.

Recientemente se ha aprobado el uso de diferentes fármacos⁸ para el tratamiento de la obesidad que contribuyen a mejorar el control de la DM2 favoreciendo la pérdida ponderal. Así mismo, existen fármacos para el tratamiento de la DM2 que tienen efecto beneficioso sobre el peso como los ISGLT-2 y los análogos de GLP1. La cirugía bariátrica ha mostrado ser eficaz en la pérdida de peso y en la resolución de las comorbilidades, especialmente la DM2⁹⁻¹³.

El objetivo de esta revisión es analizar el efecto sobre el control metabólico en DM2 del tratamiento farmacológico de la obesidad y el de algunos fármacos utilizados para el tratamiento de la DM2 sobre la pérdida de peso. Además se compararán los resultados con los obtenidos con la cirugía bariátrica/metabólica.

2.3. Fármacos para el tratamiento de la diabetes tipo 2 que favorecen la pérdida de peso

La metformina se mantiene como primera opción terapéutica en pacientes obesos con DM2, no solo por el control de la hiperglucemia sino porque su empleo se ha asociado a disminución de la ingesta y pequeñas pérdidas ponderales en pacientes con DM2¹⁴, en adultos con prediabetes¹⁵ y en niños con sobrepeso e hiperinsulinemia¹⁶.

Recientemente se ha producido una profunda transformación en el tratamiento de la DM2 con la incorporación de nuevos fármacos hipoglucemiantes que presentan efecto favorable sobre el control metabólico y promueven importantes pérdidas ponderales.

Inhibidores selectivos de los cotransportadores de sodio-glucosa

Actúan inhibiendo los cotransportadores sodio-glucosa tipo 2 en el riñón y bloqueando la reabsorción de glucosa en el túbulo proximal, mecanismos independientes de la insulina. Inducen una pérdida renal de aproximadamente 75 g de glucosa (~300 kcal)¹⁷, favoreciendo un balance energético negativo. En un metaanálisis de 2013, se publicó un descenso de HbA1c entorno al 0,66%¹⁸ con estos fármacos. Estudios más recientes refieren un descenso de HbA1c entre 0,45% y 1,03% y una pérdida ponderal entre 2,2 y 3,6 kg respecto al peso inicial del individuo¹⁹.

Pueden emplearse en cualquier estadio de la DM2, en combinación con la mayoría de fármacos antidiabéticos e incluso, pueden preservar la función beta del páncreas. Los efectos adversos más relevantes descritos con su empleo son: infecciones genitourinarias, depleción de volumen y cetoacidosis diabética, siendo ésta última menos frecuente pero más relevante por su gravedad.

Los estudios EMPA-REG²⁰ y CANVAS²¹ han demostrado en los pacientes con DM2 tratados con empagliflozina y canagliflozina, respectivamente, disminución en los eventos cardiovasculares y renales.

Análogos del péptido similar al glucagón tipo 1

Los AGLP-1 potencian la secreción de insulina mediada por glucosa, estimulan de secreción de insulina por las células beta, suprimen la de glucagón por las células alfa pancreáticas y enlentecen el vaciado gástrico. De esta forma disminuyen a largo plazo la HbA1c entre 0,4 y 1,7% según estudios²². Los AGLP-1 producen además saciedad, disminución del apetito y de la ingesta alimentaria y actúan en el sistema nervioso central, lo que lleva a una pérdida ponderal entre 0,9 y 5,3 kg^{23,24}. También presentan efecto sobre el gasto energético y la termogénesis²⁵. En una revisión sistemática reciente en la que se comparan diferentes AGLP-1 (albiglutide, dulaglutide, exenatide dos veces al día y semanal y liraglutide) no se observaron diferencias importantes en la pérdida de peso aunque dulaglutide y liraglutide fueron superiores en el control glucémico comparado con exenatide dos veces al día²⁶. Semaglutide comparado con

exenatide semanal ha demostrado superioridad en control glucémico y en reducción de peso (-1,5% vs -0,9% de HbA1c y -5,6 vs -1,9 kg de peso)²⁷.

Los efectos adversos asociados con su empleo se recogen en la tabla 2.1

Los beneficios cardiovasculares observados son atribuidos a los efectos pleiotrópicos extrapancreáticos de los AGLP-1 sobre el sistema cardiovascular y el impacto favorable sobre otros factores de riesgo cardiovascular no glucémicos, como el peso, la presión arterial y los lípidos. Los receptores de GLP-1 se encuentran distribuidos en diferentes lugares del organismo, como las células endoteliales, células cardíacas y las células musculares lisas de los vasos. El mecanismo de acción se basa en la activación de la enzima óxido nítrico sintetasa y la inhibición de otros factores endoteliales, disminuyendo la disfunción endotelial y la arteriosclerosis. El tratamiento con liraglutide o exenatide se ha asociado con disminución de la presión arterial y biomarcadores de riesgo cardiovascular como el inhibidor del activador del plasminógeno-1 y la proteína C reactiva. Otros efectos beneficiosos de los AGLP-1 se han observado sobre el perfil lipídico, disminuyendo los niveles de ácidos grasos libres, triglicéridos y colesterol LDL²⁸.

Los estudios LEADER²⁹ y SUSTAIN 6³⁰ han demostrado en los pacientes con DM2 tratados con liraglutide y semaglutide, respectivamente, disminución en los eventos cardiovasculares y renales. Liraglutide además produce disminución de la grasa visceral, en concreto la esteatosis hepática³¹.

Combinación de fármacos

La combinación de ISGLT2 y AGLP-1 es una opción terapéutica atractiva para pacientes con DM2 y obesidad, ya que los mecanismos de acción de estos fármacos son complementarios. El estudio DURATION 8 mostró que la combinación de dapagliflozina una vez al día y exenatide semanal conseguía una reducción de 3,4 kg de peso y del 2% de HbA1c tras 28 semanas de tratamiento³². El estudio AWARD-10, recientemente publicado online, muestra descenso de 1,34% de HbA1c en pacientes con DM2 no

controlados con ISGLT2, cuando se asocia dulaglutide 1,5 mg semanal tras 24 semanas de tratamiento³³. Otras combinaciones farmacológicas son posibles: en un análisis post-hoc del estudio CANVAS, el tratamiento con canagliflozina 300 mg al día junto a AGLP-1 (exenatide o liraglutide) produjo un descenso adicional de peso y presión arterial sistólica³⁴.

2.4. Fármacos para la pérdida de peso en obesidad y su uso en pacientes con diabetes tipo 2

A la vez que se han ido retirando algunos fármacos aprobados para la pérdida de peso por presentar importantes efectos adversos³⁵, se han ido aprobando otros nuevos. En Europa lorcaserina, fentermina/topiramato y fentermina en monoterapia aún no están disponibles. Los fármacos están indicados cuando el IMC es $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ o $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ con comorbilidades como dislipemia, hipertensión, apnea obstructiva del sueño o DM2³⁶. Siempre deben ofertarse junto con cambios del estilo de vida. En la tabla 2.1 se describen los fármacos aprobados para la obesidad en USA, el mecanismo de acción, dosis diaria, efectos en el peso y el control glucémico y los principales efectos secundarios.

Orlistat

En un metaanálisis que incluye 12 ensayos clínicos randomizados aleatorizados en pacientes obesos con DM2, la administración de orlistat produce una pérdida de 4,25 kg de peso y una disminución de HbA1c de 3,16 %. En el grupo tratado con placebo sólo se consigue pérdida de 2,1 kg y descenso de 2,52 % en HbA1c³⁷.

El tratamiento con orlistat ha demostrado disminuir en aproximadamente un 50% el riesgo de progresión a DM2 en pacientes con prediabetes, aunque no altera el grado de progresión a DM2 cuando la glucemia basal es normal. Orlistat también tiene efecto positivo sobre factores de riesgo cardiovascular y disminuye la tensión arterial, la circunferencia de cintura y el colesterol LDL significativamente más que el placebo³⁸. En pacientes con síndrome metabólico ha demostrado reducir el riesgo coronario³⁹.

La prescripción de orlistat sería más apropiada en pacientes con estreñimiento y/o hipercolesterolemia que limiten la ingesta de grasa alimentaria y se debería evitar su uso en pacientes con patología gastrointestinal con episodios de diarrea y en gestantes⁴⁰.

Lorcaserina

El estudio BLOOM-DM muestra que, con respecto al placebo, los pacientes tratados con lorcaserina logran más pérdida ponderal (5 kg vs 1,6 kg) y mayor descenso de HbA1c (0,9% vs 0,4%). Tras 52 semanas de tratamiento, el 37% de pacientes consigue una pérdida de peso \geq 5% (pacientes respondedores)⁴¹. En un análisis posterior se observaron beneficios en el control glucémico tanto en pacientes respondedores como no respondedores⁴².

La glucemia basal puede disminuir en las primeras semanas de tratamiento con lorcaserina por lo que se debería considerar ajustar la dosis de hipoglucemiantes en pacientes con DM2 controlada⁴³. En el estudio BLOOM-DM, se produjo hipoglucemia sintomática en 7,4% de pacientes con DM2 tratados con lorcaserina a dosis de 10 mg 2 veces al día, en 10,5% de los tratados con una dosis diaria única de lorcaserina y en 6,3% de los del grupo placebo⁴¹. En un metaanálisis en el que evalúa la adición de lorcaserina a metformina comparado con la adición de otros hipoglucemiantes, se observó no inferioridad en la disminución de HbA1c y sin embargo el riesgo de hipoglucemia no era diferente al resto de hipoglucemiantes, excepto las sulfonilureas cuyo riesgo de hipoglucemia era mayor cuando se añadía a metformina⁴⁴.

En base a su mecanismo de acción, la prescripción de lorcaserina sería adecuada en pacientes con gran apetito y en diabetes y contraindicada en pacientes con patología valvular cardíaca o en tratamiento con otros fármacos cuya vía de acción sea la serotonina o en gestantes⁴⁰.

Capítulo 2

Liraglutide 3 mg

El estudio SCALE Diabetes demostró una pérdida de peso de 6,4 kg empleando dosis de liraglutide de 3 mg, 5 kg con dosis de 1,8 mg y 2,2 kg para placebo. El 54,3% de los pacientes presentaron pérdida $\geq 5\%$ del peso con la dosis de 3 mg. Considerando el control glucémico, se obtuvo un descenso de 1,3% en HbA1c empleando 3 mg, 1,1% con 1,8 mg y 0,3% con placebo⁴⁵. Un análisis posterior demostró disminución del riesgo de DM2 en pacientes con obesidad y prediabetes con la dosis de 3 mg ⁴⁶.

La prescripción de liraglutide sería más adecuada en pacientes que refieren no presentar saciedad con los alimentos, con alteración del metabolismo hidrocarbonado o patología cardiovascular. Sin embargo, liraglutide debería evitarse en pacientes con antecedente de carcinoma medular de tiroides, pancreatitis o en gestantes⁴⁰.

Fertermina

En un estudio randomizado en el que se comparaban fentermina, topiramato y la combinación de los dos fármacos durante 28 semanas , demostró que fentermina a dosis de 15 mg al día producía un media de 6 kg de pérdida de peso comparado con 1,5 kg con placebo⁴⁷. Otro estudio no demostró diferencias en la perdida de peso con el tratamiento continuo o alternado de fentermina frente a placebo⁴⁸.

La prescripción de fentermina en monoterapia sería más adecuada en pacientes jóvenes con el objetivo de disminuir el apetito. Su prescripción está aprobada para periodos cortos de tiempo (3 meses). Este fármaco no es adecuado en pacientes con patología cardiovascular (hipertensión, patología cardiaca) hipertiroidismo, ansiedad, insomnio, glaucoma, historia personal de drogadicción o uso reciente de fármacos IMAO o en gestantes⁴⁰.

Fentermina/topiramato

El estudio CONQUER incluyó 2487 pacientes con sobrepeso, obesidad y comorbilidades (15,6% con DM2) y demostró, en pacientes tratados con esta asociación de fármacos frente a los tratados con placebo, más pérdida ponderal (8,8% vs 1,9%) y mayor descenso de HbA1c (0,4% vs 0,1%) tras 56 semanas de tratamiento⁴⁹. En el estudio de extensión (SEQUEL), en el grupo de pacientes con diabetes se observó un descenso de hasta 0,4% de HbA1c a las 52 semanas de tratamiento.

Resultados similares se obtuvieron en el estudio OB-202/DM-230 donde el 65% de los pacientes tratados durante 56 semanas con fentermina/topiramato perdieron \geq 5% del peso (24% con placebo). Además el grupo tratado con esta asociación farmacológica presentó mayor reducción de peso (9,4 kg vs 2,7 kg con placebo) y de HbA1c (1,6% vs 1,2% con placebo)⁵⁰. Empleando dosis de 15 mg/92 mg durante 108 semanas disminuye la progresión hacia DM2 en pacientes con prediabetes y/o síndrome metabólico⁵¹.

Fentermina/topiramato presenta las misma indicaciones y contraindicaciones que fentermina en monoterapia y además se debe evitar este tratamiento en pacientes con nefrolitiasis⁴⁰.

Naltrexona/bupropion

El estudio COR-Diabetes realizado en 505 pacientes con DM2 mostró que, en los tratados con esta asociación durante 56 semanas frente a los tratados con placebo, se lograba más pérdida de peso (5% vs 1,8%) y mayor descenso de HbA1c (0,6% vs 0,1%). El 44,5% de los pacientes consiguió una pérdida de peso \geq 5% en el grupo con tratamiento farmacológico frente al 18,9% con placebo⁵².

La prescripción de naltrexona/bupropion sería más adecuada en pacientes que presenten comportamientos de ansiedad o adicción a los alimentos y que manifiesten otras conductas adictivas como el consumo de alcohol o tabaco y/o presenten

depresión. No estaría indicado en pacientes con riesgo de convulsión o en tratamiento con IMAOs, hipertensión, dolor no controlado, discontinuación brusca de benzodiazepinas, alcohol, fármacos antiepilépticos o barbitúricos o en gestantes⁴⁰. Bupropion puede aumentar el riesgo de suicidio y se debería evitar en los pacientes con estas características.

2.5. Terapias farmacológicas futuras

Existen nuevas combinaciones farmacológicas en estudio para la pérdida de peso. La combinación de fentermina/lorcaserina fue evaluada en un ensayo clínico randomizado, doble ciego, en una muestra de 238 pacientes sin diabetes, con obesidad o sobrepeso con al menos una comorbilidad. Se demostró una mejora en la pérdida de peso a corto plazo sin un aumento en los efectos secundarios serotorinérgicos⁵³. Otra combinación farmacológica posible en el futuro es canagliflozina/fentermina. Este tratamiento demostró mayor pérdida de peso y una reducción $\geq 5\%$ de la presión arterial sistólica comparado con placebo en un ensayo clínico en fase 2, con una muestra de 335 pacientes sin diabetes con obesidad o sobrepeso con hipertensión o dislipemia⁵⁴. Existen otros tratamientos que se encuentran en estudio como los agonistas de los receptores de melanocortina 4 (con un papel importante en la regulación de la ingesta alimentaria), inhibidores de la enzima metionil aminopeptidasa 2 y péptidos intestinales (péptido YY (3-36), agonistas de los receptores de PYY y antagonistas de la grelina. También se están desarrollando fármacos híbridos (actúan doblemente sobre los receptores de GLP-1 y GIP, o receptores de GLP-1 y GLP-2 o en receptores de GLP-1 y glucagón) y fármacos agonistas de triple acción⁵⁵.

Fármaco	Mecanismo de acción	Dosis diaria	Media de peso perdido en DM tipo 2 con el fármaco vs placebo en 1 año (A)	Descenso medio de HbA1c (%) (B)	Efectos secundarios
Orlistat	Inhibición de lipasas gástrica y pancreática: malabsorción grasa	120 mg/3 veces al día oral.	4,5/2,1 kg	3,16	Esteatorrea Incontinencia fecal Disminución en la absorción de vitaminas liposolubles
Lorcaserina	Agonista selectivo de los receptores de serotonina (5HT-2c)	10 mg/2 veces al día oral.	5 /1,6 kg	0,9	Hipoglucemia Cefalea Dolor de espalda Náusea Sequedad bucal Astenia Mareo Estreñimiento
Liraglutide	Análogo de GLP-1	3 mg/día subcutáneo.	6,4/2,2 kg	1,3	Náuseas Vómitos Diarrea Estreñimiento Litiasis biliar Pancreatitis Hipoglucemia Dolor abdominal
Fentermina *	Agonista adrenérgico	8-37,5 mg /día oral.	6/1,5 kg	0,1 ^(C)	Sequedad bucal Estreñimiento Cefalea Insomnio Infecciones de vías respiratorias altas Nasofaringitis Parestesias Visión borrosa y mareo.
Fentermina/ Topiramato	Acción simpaticomimética en sistema nervioso central y antoconvulsivante	3,75/23 mg 7/46 mg 11,25/69 mg 1 vez/día oral.	6,8-8,8%/1,9%	0,4-1,6	Parestesias Disgeusia Mareo Estreñimiento Insomnio Sequedad bucal Aumento de la frecuencia cardiaca.
Naltrexona/ Bupropion	Inhibición de recaptación de dopamina y noradrenalina. Antagonista opiode	16/180 mg/2 veces al día oral.	5,2/1,8 kg (Nr)	0,6	Náusea Vómitos Estreñimiento Cefalea Mareo Aumento de presión arterial y frecuencia cardiaca Bupropion: aumento del riesgo de suicidio

Tabla 2.1 Fármacos para la pérdida de peso en obesidad. Mecanismo de acción. Dosis diaria. Efectos secundarios.

A) Media de pérdida de peso con dosis máxima del fármaco en pacientes con DM2 según ensayos clínicos descritos en el texto. B) Descenso medio de HbA1c en pacientes con DM 2 según ensayos clínicos. Nr: No reportado.

*Aprobado solo en USA y para un periodo de tratamiento limitado (3 meses). (C): porcentaje de cambio de media cuadrática de HbA1c con dosis de 7,5 o 15 mg/día de Fentermina.

2.6. Cirugía bariátrica /metabólica

En las guías más recientes se recomienda como objetivo en el tratamiento de la obesidad, la pérdida de 5-10% del peso basal a lo largo de 6 meses³⁶, lo que resulta difícil de conseguir con modificaciones dietéticas y cambios en el estilo de vida incluso si se asocian fármacos⁷. La cirugía es más efectiva en la pérdida de peso (15-30%)⁵⁶ y en reducir, a largo plazo, la mortalidad y las comorbilidades. Esto ha producido un incremento significativo en el número de cirugías bariátricas/metabólicas realizadas en los últimos años.

Las técnicas quirúrgicas más utilizadas son el bypass gástrico en Y de Roux (RYGB) (48% de las intervenciones mundiales) y la gastrectomía vertical o en manga (VSG) (42%) seguidas de la banda gástrica ajustable laparoscópica (LAGB) (8%) y la derivación biliopancreática (BPD) (2%)⁵⁷. En un metaanálisis que incluye 136 estudios en el que se analizan los resultados de 22.000 intervenciones quirúrgicas (la mayoría a corto plazo), el porcentaje de exceso de peso perdido medio es de 61,6% empleando RYGB, 68,2% con VSG, 70,1% con BPD y 47,5% con LAGB⁵⁸.

Además de la pérdida de peso, la cirugía bariátrica/metabólica ha mostrado resolución de comorbilidades como DM2 y otros factores de riesgo cardiovascular (hipertensión y dislipemia) en estudios observacionales, como el *Swedish Obese Study*⁹, y en ensayos clínicos (tabla 2.2). Aunque se aprecia remisión de DM2 en 30-63% de casos, ésta puede recurrir en 35-50% de pacientes. La HbA1c experimenta una reducción media del 2% tras la cirugía frente a una reducción del 0,5% para el tratamiento médico habitual⁵⁹. Simonson et al.⁶⁰ publican en un estudio randomizado reciente que la HbA1c desciende 1,9% pacientes con DM2 tratados con cirugía bariátrica, sin apreciarse cambios en el grupo con tratamiento médico intensivo. A pesar de estos efectos beneficiosos, en la actualidad, pocos pacientes con DM2 (< 1%) acceden a la cirugía³⁶.

El orden de elección de la técnica en cuanto a su efectividad para la mejoría de DM2 y la pérdida de peso sería BPD>RYGB>VSG>LAGB. El orden inverso correspondería a la seguridad de la técnica⁵⁷. Aunque la derivación biliopancreática es teóricamente la

más efectiva, es la menos utilizada por sus efectos secundarios derivados de la malabsorción. Por tanto, la RYGB se considera de elección para los pacientes con DM2 aunque el uso de la VSG es superior en muchos países. En España, en general, se ha experimentado un incremento del uso de la VSG en los últimos 15 años⁶¹.

Todas las técnicas quirúrgicas mejoran el control glucémico por la pérdida de peso; sin embargo, los resultados son más pronunciados con RYGB y VSG y se producen antes de la pérdida ponderal^{62,63}. Una posible explicación sería la recuperación de la función de las células beta pancreáticas tras estas técnicas quirúrgicas. En la mejoría o resolución de la DM 2 se han implicado también otros mecanismos independientes de la pérdida de peso⁶⁴⁻⁶⁷ : modificación en los ácidos biliares, cambios en el microbioma intestinal y en los mecanismos de detección de nutrientes en el tracto digestivo que modulan la sensibilidad a la insulina, aumento en la secreción postprandial de hormonas intestinales (GLP-1), exclusión de los nutrientes de la zona proximal del duodeno e intestino delgado y regulación a la baja de factores antiincretínicos aún no identificados. Todos ellos pueden contribuir al efecto “antidiabético” de la cirugía metabólica. Cualquier paciente con DM2, independientemente de su IMC, puede beneficiarse de los mecanismos antidiabéticos no relacionados con la pérdida de peso⁶⁸. En esta línea, la Sociedad Americana de Diabetes en 2018, recomienda considerar la cirugía metabólica en pacientes con IMC a partir de 30 kg/m² (27,5 kg/m² en asiáticos) con DM2 no controlada⁶⁹, además de las indicaciones clásicas en pacientes con IMC \geq 35 Kg/m² (32,5 kg/m² en asiáticos) con hiperglucemia no controlada o IMC \geq 40 kg/m² (37,5 kg/m² en asiáticos). Tras la cirugía bariátrica es necesario el ajuste del tratamiento hipoglucemiante de los pacientes con diabetes, ya que en la mayoría de los casos, precisan reducción o incluso discontinuación del tratamiento previo a la intervención por la mejoría del control glucémico⁷⁰.

A pesar de sus buenos resultados metabólicos y ponderales, las diferentes técnicas quirúrgicas no están exentas de complicaciones⁷¹. La LAGB presenta altas tasas de reintervención por erosión, deslizamiento y obstrucción, y puede provocar dilatación esofágica progresiva. La VSG presenta, comparando con RYGB, mayor riesgo de aparición de reflujo gastroesofágico en el postoperatorio y problemas obstructivos a

Capítulo 2

largo plazo. Las complicaciones asociadas a RYGB son náuseas y vómitos (incluso deshidratación), síndrome de dumping y, menos frecuente, neumonía, infección de la herida quirúrgica, arritmias cardíacas y colelitiasis. A largo plazo puede aparecer obstrucción intestinal, úlceras marginales y hernias. Existen complicaciones potencialmente mortales como el shock secundario a hemorragia postoperatoria, la sepsis por dehiscencia anastomótica o la patología cardiopulmonar. La enfermedad tromboembólica presenta una incidencia entorno al 0,34%⁵⁶. Otro inconveniente de la cirugía es la recuperación ponderal a largo plazo (entre el 2 y 18% de los pacientes, dependiendo de la técnica, vuelven al peso de base)⁷² y secundariamente la aparición de nuevo de las comorbilidades asociadas a la obesidad como la diabetes tipo 2.

Tras la cirugía bariátrica es necesario mantener un seguimiento nutricional, especialmente tras la realización de procedimientos malabsortivos. Durante el primer año tras la intervención se debe realizar análisis de sangre con parámetros nutricionales cada 3 meses, cada 6 meses durante el segundo año postcirugía y anual posteriormente. Se recomienda la suplementación crónica con vitaminas y minerales en mayor o menor dosis en función del tipo de cirugía realizado⁷³. Para prevenir la deficiencia de micronutrientes es necesaria la suplementación en forma de polivitamínico o suplementando de forma separada con tiamina 12 mg/día, vitamina B12 (350-500 mcg/día), ácido fólico (400-800 mcg/día) y hierro (al menos 18 mg/día y entre 45-60 mg/día en caso de mujeres en estado fértil y tras cirugías malabsortivas). Otros aportes necesarios son el calcio (1200-1500 mg/día para RYGB, SG y LAGB y 1800-2400 mg/día para BPD) y vitamina D3 (3000 U/día hasta alcanzar niveles en sangre de vitamina D >30 ng/ml), vitamina A (5000-10000 UI/día), vitamina K (90-120 mcg/día), vitamina E (15 mg/día), zinc (8-22 mg/día) y cobre (1-2 mg/día)⁷⁴. De especial atención es la deficiencia grave de tiamina ya que puede causar la encefalopatía de Wernicke.

Estudio	Diseño	Número de pacientes randomizados	IMC medio preoperatorio	Duración (meses)	Media de peso perdido (kg)	Remisión completa de DM2 (%) *	Disminución media de HbA1c (%)
Dixon et al, 2008 ⁸⁰	LAGB	30	37	24	20,3	75,9	1,8
	Control	30	37,2		5,9	15,4	0,4
Schauer et al, 2012 ⁸¹ , Schauer et al, 2014 ⁸² , Schauer et al, 2017 ¹³	RYGB & VSG	100	36,6	60	20,9	26	2,1
	Control	50	36,8		5,3	5	0,3
Liang et al, 2013 ⁸³	RYGB	31	30,5	12	Nr	90,3	4,5
	Control	70	30,3		Nr	0	3,6
Mingrone et al, 2012 ⁸⁴ , Mingrone et al, 2015 ¹²	BPD & RYGB	40	45	60	40,9	50	2,3
	Control	20	45,1		10	0	1,6
Halperin et al, 2014 ⁸⁵	RYGB	19	36	12	27,8 (Nr)	58	Nr
	Control	19	36,5		7,6 (Nr)	16	Nr
Courcoulas et al, 2014 ⁸⁶ , Courcoulas et al, 2015 ⁸⁷	RYGB & LAGB	41	35,7	36	19,8	10	1,1
	Control	20	35,7		5	0	+0,21 (Incremento)
Ding et al, 2015 ⁸⁸	LAGB	18	36,4	12	13,5	5,6	1,23
	Control	22	36,7		8,5	0	1
Ikramuddin et al, 2013 ⁸⁹ , Ikramuddin et al 2015 ⁹⁰	RYGB	60	34,9	24	Nr	25	3,2 (Nr)
	Control	60	34,3		Nr	0	1,2 (Nr)
Petry et al, 2015 ⁹¹	DJBm	10	29,7	12	8 (Nr)	0	1,2 (Nr)
	Control	7	31,7		1 (Nr)	0	0,6 (Nr)
Cummings et al, 2016 ⁹²	RYGB	15	38,3	12	28,1	60	1,3 (Nr)
	Control	17	37,1		7,2	5,9	0,4 (Nr)
Simonson et al, 2018 ⁶¹	RYGB	19	Nr (6%<35)	36	24,9	42	1,79
	Control	19	Nr (7%<35)		5,2	0	0

Tabla 2.2 Ensayos clínicos randomizados controlados en cirugía bariátrica/metabólica en pacientes con DM tipo 2. Adaptada de le Roux CW et al.⁴⁶

LAGB: Laparoscopic adjustable gastric band; RYGB: Roux -en-Y gastric bypass; BPD: Biliopancreatic diversion; VSG: Vertical sleeve gastrectomy. DJBm: Duodenal-jejunal bypass surgery with minimal gastric resertion. Nr: No reportado.

* Los criterios de remisión de diabetes varían según los estudios.

2.7. Técnicas quirúrgicas futuras

En los últimos años se ha desarrollado innovadoras técnicas quirúrgicas dirigidas a obtener el beneficio “antidiabético” de la cirugía no relacionado con la pérdida de peso. Se consigue el control metabólico y una pérdida discreta de peso. Dichas técnicas incluyen:

1. La transposición ileal y sus variantes (transposición ileal aislada, combinada con sleeve gástrico o combinada con sleeve gástrico y exclusión duodenal)⁷⁵: El mecanismo de la transposición ileal se basa en la interposición de un segmento de íleon en el yeyuno proximal favoreciendo el paso temprano de alimento por el íleon. Con ello se produce un aumento de GLP-1 que favorece la secreción de insulina y aumenta la sensación de saciedad.
2. Bypass duodeno -yeyunal con o sin sleeve gástrico y EndoBarrier: Una de las teorías que explica su efecto es que el cambio de dirección de los alimentos tras la cirugía puede producir que los factores endocrinos presentes en duodeno y yeyuno que favorecen la resistencia a la insulina disminuyan y lleven a una respuesta metabólica sostenida⁷⁵. En el caso de la técnica de Endobarrier consiste en la implantación de un dispositivo, evitando el contacto de los alimentos con la pared del intestino proximal⁷⁶. Disminuye la glucemia basal desde la primera semana de inserción y reduce 1,2-2,3% la HbA1c. La principal limitación de esta técnica es que el polímero debe ser necesariamente retirado a los 6-12 meses o incluso antes si aparecen complicaciones (dolor abdominal, náuseas, vómitos, sangrado)⁷⁷.
3. Otras técnicas: Single Anastomosis Duodenal Ileostomy with sleeve gastrectomy (SADI-S), Single Anastomosis Duodenal Jejunostomy (SADJ-S): Son técnicas efectivas en la resolución de la diabetes, pero frecuentes complicaciones nutricionales similares la derivación biliopancreática⁷⁵.

2.8. Conclusiones

La fisiopatología de la obesidad es compleja y es difícil elaborar un tratamiento efectivo. La cirugía bariátrica/metabólica se indicó inicialmente en obesidad grave pero ha demostrado recientemente que es igualmente eficaz en resolución de comorbilidades en obesidad más leve. Los fármacos tienen menor potencia en cuanto a la pérdida de peso y control glucémico pero no presentan el riesgo de la cirugía y no precisan suplementos vitamínicos a largo plazo. La prescripción debe ser individualizada y, si no es efectiva o aparecen efectos adversos, debe ser discontinuada y cambiar a otros fármacos con otros mecanismos de acción.

La combinación de la cirugía y fármacos es una opción terapéutica atractiva. Los fármacos podrían utilizarse en pacientes que experimentan una pérdida inadecuada de peso tras la cirugía o nueva ganancia ponderal en el tiempo⁷⁹, pero se necesitan más estudios para generalizar su uso en esta población.

En el futuro también podremos contar con nuevas técnicas y procedimientos quirúrgicos, así como nuevos fármacos para la pérdida de peso que en la actualidad se encuentran en investigación.

2.9. Conflicto de intereses

Los autores Rosa Cámara Gómez y Juan Francisco Merino Torres han participado en ponencias sobre fármacos para la reducción de peso en la obesidad. Matilde Rubio Almanza declara no tener ningún conflicto de intereses.

2.10. Bibliografía

1. Sharma AM, Kushner RF. A proposed clinical staging system for obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2009; 33: 289-95.
2. Bray G. Medical consequences of obesity. *J. Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89: 2583-89.
3. Guo F, Moellering DR, Garvey WT. The progression of cardiometabolic disease validation of a new cardiometabolic disease staging system applicable to obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2014; 22: 110-18.
4. Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions? A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013; 159: 758-69.
5. Centro de prensa de la Organización Mundial de la Salud. Obesidad y sobrepeso [consultado 10 Feb 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>.
6. Cefalu WT, Bray GA, Home PD, Garvey WT, Klein S, Pi-Sunyer FX, et al. Advances in the Science, Treatment and Prevention of the Disease of Obesity: Reflections From Diabetes Care Editors' Expert Forum. *Diabetes Care*. 2015; 38: 1567-82.
7. Look AHEAD Research Group, Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Eng J Med*. 2013; 369: 145-54.
8. Deneschvar HL, Aronson MD, Smetana GW. FDA-Approved Anti-Obesity Drugs in the United States. *Am J Med*. 2016; 129: 879.e1-6.
9. Sjöstrom L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Eng J Med*. 2004; 351: 2683-93.
10. Arterburn DE, Olsen MK, Smith VA, Livingston EH, Van Scoyoc L, Yancy WS Jr, et al. Association between bariatric surgery and long term survival. *JAMA*. 2015; 313: 62-70.
11. Purnell JQ, Selzer F, Wahed AS, Pender J, Pories W, Pomp A et al. Type 2 Diabetes Remission Rates After Laparoscopic Gastric Bypass and Gastric Banding: Results

- of the Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery Study. *Diabetes Care*. 2016; 39: 1101-7.
12. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, Guidone C, Iaiconelli A, Nanni G et al. Bariatric-metabolic surgery versus conventional medical treatment in obese patients with type 2 diabetes: 5 year follow-up of an Open-label, single-centre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015; 386: 964-73.
 13. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski k, Aminian A, Bretahuer SA, et al. Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes -5- Year Outcomes. *N Engl J Med*. 2017; 376: 641-51.
 14. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002; 346: 393-403.
 15. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term safety, tolerability, and weight loss associated with metformin in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetes Care*. 2012; 35: 731-7.
 16. Adeyemo MA, Mc Duffie JR, Kozlosky M, Krakoff J, Calis KA, Brady SM et al. Effects of metformin on energy intake and satiety in obese children. *Diabetes Obes Metab*. 2015; 17: 363-70.
 17. Ferrannini G, Hach T, Crowe S, Sanghvi A, Hall KD, Ferrannini E. Energy balance after sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibition. *Diabetes Care*. 2015; 38: 1730-5.
 18. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, Mainou M, Liakos A, Bekiari E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and metanalysis. *Ann Intern Med*. 2013; 159: 262-74.
 19. Johnston R, Uthman O, Cummins E, Clar C, Royle P, Colquitt J, et al. Canagliflozin, dapagliflozin and empagliflozin monotherapy for treating type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2017; 21: 1-218.
 20. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Eng J Med*. 2015; 373: 2117-28.
 21. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondy N, et al.

- Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Eng J Med.* 2017; 377: 644-57.
22. Courtney H, Nayar R, Rajeswaran C, Jandhyala R. Long-term management of type 2 diabetes with glucagón-like peptide-1 receptor agonists. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2017; 10: 79-87.
 23. Røder ME. Major Adverse cardiovascular event reduction with GLP1 and SGLT2 agents: evidence and clinical potencial. *Ther Adv Chronic Dis.* 2018; 9: 33-50.
 24. DeFronzo RA. Combination therapy with GLP-1 receptor agonist and SGLT2 inhibitor. *Diabetes Obes Metab.* 2017; 19: 1353-62.
 25. Lee S, Lee DY. Glucagon-like peptide-1 and glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2017; 22: 15-26.
 26. Htike ZZ, Zaccardi F, Papamargaritis D, Webb DR, Khunti K, Davies MJ. Efficacy and safety on glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: A systematic review and mixed-treatment comparison analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2017; 19: 524-36.
 27. Ahmann AJ, Capehorn M, Charpentier G, Dotta F, Henkel E, Lingvay I et al. Efficacy and Safety of Once-Weekly Semaglutide Versus Exenatide ER in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAIN 3): A 56-Week, Open-Label, Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care.* 2018; 41: 258-66.
 28. Yandrapalli S, Aronow WS. Cardiovascular benefits of the newer medications for treating type 2 diabetes mellitus. *J Thorac Dis.* 2017; 9: 2124-34
 29. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Eng J Med.* 2016; 375: 311-22.
 30. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Eng J Med.* 2016; 375: 1834-44.
 31. Portillo-Sánchez P, Cusi K. Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin Diabetes Endocrinol.* 2016; 2: 9.
 32. Frias JP, Guja C, Hardy E, Ahmed A, Dong F, Öhman P, et al. Exenatide once weekly plus dapagliflozin once daily versus exenatide or dapagliflozin alone on

- patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy (DURATION 8): a 28 week, multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016; 4: 1004-16.
33. Ludvik B, Frías JP, Tinahones FJ, Wainstein J, Jiang H, Robertson KE, et al. Dulaglutide as add-on therapy to SGLT2 inhibitors in patients with inadequately controlled type 2 diabetes (AWARD-10): a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018 Feb 23. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30023-8. [Epub ahead of print].
 34. Fulcher G, Matthews DR, Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, Mathieu C, et al. Efficacy and safety of canagliflozin when used in conjunction with incretin-mimetic therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2016; 18: 82-91
 35. Bray GA, Fruhbeck G, Ryan DH, Wilding JPH. Management of obesity. *Lancet.* 2016; 387: 1947-56.
 36. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *J AM Coll Cardiol.* 2014; 63: 2895-3023.
 37. Aldekhail NM, Logue J, McLoone P, Morrison DS. Effect of orlistat on glycaemic control in overweight and obese patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev.* 2015; 16: 1071-80.
 38. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöstrom L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care.* 2004; 27: 155-61.
 39. Zanella MT, Uehara MH, Ribeiro AB, Bertolami M, Falsetti AC, Yunes MA. Orlistat and cardiovascular risk profile in hypertensive patients with metabolic syndrome: the ARCOS study. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2006; 50: 368-76.
 40. Saunders KH, Umashanker D, Igel LI, Kumar RB, Aronne LJ. Obesity Pharmacotherapy. *Med Clin North Am.* 2018; 102: 135-48.

Capítulo 2

41. O'Neil PM, Smith SR, Weissman NJ, Fidler MC, Sanchez M, Zhang J. Randomized placebo-controlled clinical trial of lorcaserin for weight loss in type 2 diabetes mellitus: the BLOOM-DM study. *Obesity (Silver Spring)*. 2012; 20: 1426-36.
42. Pi-Sunyer X, Shanahan W, Fain R, Ma T, Garvey WT. Impact of lorcaserin on glycemic control in overweight and obese patients with type 2 diabetes: analysis of week 52 responders and nonresponders. *Postgrad Med*. 2016; 128: 591-7.
43. Fujioka K. Current and emerging medications for overweight or obesity in people with comorbidities. *Diabetes, Obes and Metab*. 2015; 17: 1021-32.
44. Neff LM, Broder MS, Beenhouwer D, Chang E, Papoyan E, Wand ZW. Network meta-analysis of lorcaserine and oral hypoglycaemics for patients with type 2 diabetes mellitus and obesity. *Clin Obes*. 2017; 7: 337-46.
45. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, Kushner RF, Lewin A, Skjøth TV, et al. Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes: The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015; 314: 687-99.
46. le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Lau DCW, Van Gaal L, et al. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2017; 389: 1399-1409.
47. Aronne LJ, Wadden TA, Peterson C, Winslow D, Odeh S, Gadde KM. Evaluation of phentermine and topiramate versus phentermine/topiramate extended-release in obese adults. *Obesity (Silver Spring)*. 2013; 21: 2163-71.
48. Munro JF, MacCuish AC, Wilson EM, Duncan LJ. Comparison of continuous and intermittent anorectic therapy in obesity. *Br Med J*. 1968; 1: 352-4.
49. Gadde KM, Allison DB, Ryan DH, Peterson CA, Troupin B, Schwiers ML, et al. Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2011; 377: 1341-52.
50. Garvey WT, Ryan DH, Bohannon NJ, Kushner RF, Rueger M, Dvorak RV et al. Weight-loss therapy in type 2 diabetes: effects of phentermine and topiramate extended release. *Diabetes Care*. 2014; 37: 3309-16.

51. Garvey WT, Ryan DH, Henry R, Bohannon NJ, Toplak H, Schwiers M et al. Prevention of type 2 diabetes in subjects with prediabetes and metabolic syndrome treated with phentermine and topiramate extended-release. *Diabetes Care* 2014; 37: 912-21.
52. Hollander P, Gupta AK, Plodkowski R, Greenway F, Bays H, Burns C. Effects of naltrexone sustained-release/bupropion sustained-release combination therapy on body weight and glycemic parameters in overweight and obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013; 36: 4022-9.
53. Smith SR, Garvey WT, Greenway FL, Zhou S, Fain R, Pilson R et al. Coadministration of lorcaserin and phentermine of weight management: a 12-week, randomized, pilot safety study. *Obesity (Silver Spring)*. 2017; 25: 857-65.
54. Hollander P, Bays HE, Rosenstock J, Frustaci ME, Fung A, Vercruysse F et al. Coadministration of canagliflozin and phentermine for weight management in overweight and obese individuals with out diabetes: a randomized clinical trial. *Diabetes Care*. 2017; 40: 632-9.
55. Wilding JPH. Medication use for the treatment of diabetes in obese individuals. *Diabetologia*. 2018; 61: 265-272.
56. le Roux CW, Heneghan HM. Bariatric surgery for obesity. *Med Clin North Am* 2018;102: 165-82.
57. Cummings DE, Rubino F. Metabolic surgery for treatment of type 2 diabetes in obese individuals. *Diabetologia*. 2018; 61: 257-64.
58. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrenbach et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2004; 292: 1724-37.
59. Rubino F, Nathan DM, Eckel RH, Schauer PR, Alberti KG, Zimmet PZ, et al. Metabolic Surgery in the Treatment Algorithm for Type 2 Diabetes: A Joint Statement by International Diabetes Organizations. *Diabetes Care*. 2016; 39: 861-77.
60. Simonson DC, Halperin F, Foster K, Vernon A, Glodfine AB. Clinical and Patient-Centered Outcomes in Obese Type 2 Diabetes Patients 3 Years After Randomization to Roux-en Y Gastric Bypass Surgery Versus Intensive Lifestyle Management: The SLIMM-T2D Study. *Diabetes Care*. 2018; 41: 670-9.

61. Lecube A, de Hollanda A, Calañas A, Vilarrasa N, Rubio MA, Breton I et al. Trends in Bariatric Surgery in Spain in the Twenty-First Century: Baseline Results and 1-Month Follow Up of the RICIBA, a National Registry. *Obes Surg*. 2016; 26: 1836-42.
62. Rubino F, Gagner M, Gentileschi P, Kini S, Fukuyama S, Feng J et al. The early effect of the Roux-en-Y gastric bypass on hormones involved in body weight regulation and glucose metabolism. *Ann Surg* 2004; 240: 236-242.
63. Basso N, Capoccia D, Rizello M, Abbatini F, Mariani P, Maglio C et al. First-phase insulin secretion, insulin sensitivity, ghrelin, GLP-1 and PYY changes 72 h after sleeve gastrectomy in obese diabetic patients: the gastric hypothesis. *Surg Endosc*. 2011; 25: 3540-50.
64. Batterham RL, Cummings DE. Mechanisms of diabetes improvement following bariatric/metabolic surgery. *Diabetes Care* 2016; 39: 893–901.
65. Cummings DE, Overduin J, Shannon MH, Foster-Schubert KE; 2004 ABS Consensus Conference. Hormonal mechanisms of weight loss and diabetes resolution after bariatric surgery. *Sur Obes Relat Dis* 2005; 1: 358-68.
66. Rubino F, Forgione A, Cummings DE, Vix M, Gnuli D, Mingrone G et al. The mechanism of diabetes control after gastrointestinal bypass surgery reveals a role of proximal small intestine in the pathophysiology of type 2 diabetes. *Ann Surg* 2006; 244: 741-9.
67. Anhe FF, Varin TV, Schertzer JD, Marette A. The gut microbiota as a mediator of metabolic benefits after bariatric surgery. *Can J Diabetes* 2017; 41: 439-47.
68. Cummings DE, Cohen RV. Bariatric/metabolic surgery to treat type 2 diabetes in patients with BMI <35 kg/m². *Diabetes Care* 2016; 39: 924-33.
69. American Diabetes Association. Obesity Management for the Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care*. 2018; 41 (Suppl1): S65-S72.
70. Mechanick JI, Youdim A, Jones DB, Garvey WT, Hurley DL, McMahon MM, et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient--2013 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;

21 Suppl 1: S1-27.

71. Gadde KM, Martin CK, Berthoud HR, Heymsfield SB. Obesity: Pathophysiology and Management. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71: 69-84.
72. Schauer PR, Mingrone G, Ikramuddin S, Wolfe B. Clinical Outcomes of Metabolic Surgery: Efficacy of Glycemic Control, Weight Loss, and Remission of Diabetes. *Diabetes Care*. 2016; 39: 902-11.
73. Toh SY, Zarshenas N, Jorgensen J. Prevalence of nutrient deficiencies in bariatric patients. *Nutrition*. 2009; 25: 1050-6.
74. Parrott J, Frank L, Rabena R, Craggs-Dino L, Isom KA, Greiman L. American Society for Metabolic and Bariatric Surgery Integrated Health Nutritional Guidelines for the Surgical Weight Loss Patient 2016 Update: Micronutrients. *Surg Obes Relat Dis*. 2017; 13: 727-41.
75. Cohen R, Caravatto PP, Petry TZ. Innovative metabolic operations. *Surg Obes Relat Dis*. 2016; 12: 1247-55.
76. Schouten R, Rijs CS, Bouvy ND, Haemeeteman W, Koek GH, Jansenn IM et al. A multicenter, randomized efficacy study of the endobarrier gastrointestinal liner for presurgical weight loss prior to bariatric surgery. *Ann Surg*. 2010; 251: 236-43.
77. Miras AD, CW le Roux. Can medical therapy mimic the clinical efficacy of physiological effects of bariatric surgery? *Inter J Obes*. 2014; 38: 325-33.
78. Standford FC, Alfaris N, Gomez G, Ricks ET, Shukla AP, Corey KE, et al. The utility of weight loss medications after bariatric surgery for weight regain or inadequate weight loss: A multi-center study. *Surg Obes Relat Dis*. 2017. Mar; 13: 491-500.
79. Dixon JB, O'Brien PE, Playfair J, Chapman L, Schachter LM, Skinner S, et al. Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008; 299: 316-23.
80. Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, Brethauer SA, Kirwan JP, Pothier CE, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients, with diabetes. *N Eng J Med*. 2012; 366: 1567-76.
81. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Brethauer SA, Navaneethan SD, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes-3-year outcomes. *N Eng J Med*. 2014; 370: 2002-13.

82. Liang Z, Wu Q, Chen B, Yu P, Zhao H, Ouyang X. Effect of laparoscopic Roux-en Y gastric bypass surgery on type 2 diabetes mellitus with hypertension: a randomized controlled trial. *Diabetes Res Clin Pract.* 2013; 101: 50-6.
83. Mingrone G, Panuzi S, De Gaetano A, Guidone C, Iaiconelli A, Leccesi L, et al. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. *N Eng Med.* 2012; 366: 1577-85.
84. Halperin F, Ding SA, Simonson DC, Panosian J, Goebel-Fabbri A, Wewalka M et al. Roux-en-Y gastric bypass surgery or lifestyle with intensive medical management in patients with type 2 diabetes: feasibility and 1-year results of a randomized clinical trial. *JAMA surg.* 2014; 149: 716-26.
85. Courcoulas AP, Goodpaster BH, Eagleton JK, Belle SH, Kalarchian MA, Lang W, et al. Surgical vs medical treatments for type 2 diabetes mellitus: a randomized clinical trial. *JAMA surg.* 2014; 149: 707-15.
86. Courcoulas AP, Belle SH, Neiberg RH, Pierson SK, Eagleton JK, Kalarchian MA et al. Three-Year Outcomes of Bariatric Surgery vs Lifestyle Intervention for Type 2 Diabetes Mellitus Treatment: A Randomized Clinical Trial. *JAMA surg.* 2015; 150: 931-40.
87. Ding SA, Simonson DC, Wewalka M, Halperin F, Foster K, Goebel-Fabbri A et al. Adjustable Gastric Band Surgery or Medical Management in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100: 2546-56.
88. Ikramuddin S, Korner J, Lee WJ, Connett JE, Inabnet WB, Billington CJ, et al. Roux-en-Y gastric bypass vs intensive medical management for the control of type 2 diabetes, hypertension, and hyperlipidemia: the Diabetes Surgery Study randomized clinical trial. *JAMA.* 2013; 309: 2240-49.
89. Ikramuddin S, Billington CJ, Lee WJ, Bantle JP, Thomas AJ, Connett JE et al. Roux-en-Y gastric bypass for diabetes (the Diabetes Surgery Study): 2-year outcomes of a 5-year, randomised, controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 413-22.
90. Petry TZ, Fabbrini E, Otoch JP, Carmona MA, Caravatto PP, Salles JE et al. Effect of Duodenal-jejunal Bypass Surgery on Glycemic Control in Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *Obesity (Silver Spring).* 2015; 23: 1973-9.

91. Cummings DE, Arterburn DE, Westbrook EO, Kuzma JN, Stewart SD, Chan CP, et al. Gastric bypass surgery vs intensive lifestyle and medical intervention for type 2 diabetes: the CROSSROADS randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2016; 59: 945-53.

CAPÍTULO 3

Cardiovascular risk reduction over time in patients with diabetes or pre-diabetes undergoing bariatric surgery: data from a single-center retrospective observational study

Artículo publicado en la revista BMC Endocrine Disorders.

BMC Endocr Disord. 2018;18(1):90

<https://doi.org/10.1186/s12902-018-0317-4>.

Matilde Rubio-Almanza^{1, 2}, Rosa Cámara-Gómez^{1, 2}, David Hervás-Marín³, José Luis Ponce-Marco⁴, Juan Francisco Merino-Torres^{1, 2}.

¹ Departamento de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, Spain.

² Unidad Mixta de Investigación en Endocrinología, Nutrición y Dietética clínica, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia, Spain.

³ Unidad de Bioestadística, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia, Spain.

⁴ Departamento de Cirugía Endocrina y Metabólica, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, Spain.

3.1. Abstract

Background:

Bariatric surgery is effective in remission of obesity comorbidities. This study was aimed at comparing CVD risk between morbidly obese patients with type 2 diabetes and pre-diabetes before and after bariatric surgery as well as assessing comorbidities.

Methods:

This is a retrospective observational study with 105 patients with type 2 diabetes (*DMbaseline*) and prediabetes (*preDMbaseline*) who underwent Roux-en-Y gastric bypass. Data were collected preoperative and then at 3, 6, 12, 18, 24, 36, 48, and 60 months after surgery. Anthropometric, cardiovascular and glycemic parameters were assessed. CVD risk was calculated using the Framingham Risk Score.

Results:

Prior to surgery, 48 patients had type 2 diabetes, while 57 had pre-diabetes. Mean age was 48 (9.2) and mean BMI was 52 (7.4). 26.1% of patients had a high CVD risk. CVD risk decreased in patients with type 2 diabetes and prediabetes at month 12 after surgery compared to the baseline risk ($p < 0.001$). BMI, body fat percentage, fasting plasma glucose, HbA1c, c-peptide, HOMA-IR, LDL-c, systolic blood pressure, and diastolic blood pressure decreased during the first year after surgery. From the 12th month until the 60th, they showed a flat trend, or a very mild increase in some cases. 3.2% of patients maintained high CVD risk at 60 months. Type 2 diabetes remission was 92%. No patient of the *preDMbaseline* group developed type 2 diabetes.

Conclusion:

Bariatric surgery reduces CVD risk in type 2 diabetes and pre-diabetes. Given that patients with type 2 diabetes benefit the most, more studies are necessary to consider pre-diabetes as a criterion for metabolic surgery in patients with $\text{BMI} \geq 35 \text{ kg/m}^2$.

Keywords:

Bariatric surgery; RYGB; Type 2 diabetes; Pre-diabetes; CVD risk

Abbreviations

%EWL: Excess weight loss percentage; %TWL: Total weight loss percentage; BMI: Body mass index; CPAP: Continuous Positive Airway Pressure; CVD: Cardiovascular disease; DBP: Diastolic blood pressure; FRS: Framingham Risk Score; HbA1c: Glycated hemoglobin; HDL-c: HDL cholesterol; LDL-c: LDL cholesterol; OSA: Obstructive sleep apnea; RYGB: Roux -en-Y Gastric Bypass; SBP: Systolic blood pressure

3.2. Background

Obesity is a worldwide health problem, affecting children, adolescents as well as adults [1], being associated with comorbidities such as hypertension, dyslipidemia, type 2 diabetes, cancer, osteoarthritis and sleep apnea [2]. WHO (World Health Organization) reported diabetes global prevalence of 8.5% in 2014 [3]. It is well known that type 2 diabetes is associated with an increased risk of cardiovascular disease (CVD) [4] and recent evidence shows pre-diabetes behaves in a similar way [5]. Anthropometric measurements are useful for assessment of metabolic risk in overweight-obese subjects but not as markers of advanced atherosclerosis [6].

Type 2 diabetes is considered a criterion for bariatric surgery in patients with BMI > 35 kg/m² but pre-diabetes is not included yet. Bariatric/metabolic surgery has shown to achieve high rates of type 2 diabetes remission in retrospective as well as prospective studies, thus reducing cardiovascular risk factors in patients with obesity [7]. Considering pre-diabetes a metabolic state between normoglycemia and type 2 diabetes, would be interesting to explore if bariatric surgery can reduce cardiovascular disease risk in this group of patients. The aim of this study was to compare cardiovascular risk between morbidly obese patients with type 2 diabetes and pre-diabetes before and after bariatric surgery and to evaluate the evolution of comorbidities.

3.3. Subjects and methods

This retrospective observational study included morbidly obese patients. For analysis, we reviewed the electronic medical record of 105 patients with type 2 diabetes or pre-diabetes of a cohort of 313 obese patients, who had undergone Roux -en-Y Gastric Bypass (RYGB) surgery between June 2000 and November 2011 at Hospital Universitario y Politécnico La Fe, with a follow-up of 5 years. 70 of 105 patients completed a 5-year follow-up.

Capítulo 3

Inclusion criteria were BMI $>40 \text{ kg/m}^2$, or above 35 kg/m^2 with associated comorbidities (hypertension, type 2 diabetes, dyslipidemia, or OSA) who had previously tried lifestyle changes to control their obesity. All eligible subjects were aged 18-60 years and had passed a psychological evaluation (absence of drug and alcohol abuse and not having eating disorders). All surgical interventions had been performed by the same surgical team at our hospital and all patients signed an informed consent form before undergoing surgery.

Data were collected from electronic medical records at baseline (between 1 and 3 months prior to surgery) and at every follow-up visit (3, 6, 12, 18, 24, 36, 48, and 60 months after surgery). The following data were collected: blood pressure, anthropometric parameters (weight, height, waist circumference and body fat percentage), obstructive sleep apnea (OSA), and blood parameters (fasting plasma glucose, total cholesterol, LDL-c, HDL-c, triglycerides, glycated hemoglobin (HbA1c), plasma insulin and c-peptide). Normal or pathological values were based on cut-off parameters.

An oral glucose tolerance test in patients with unknown type 2 diabetes was done at baseline. Diabetes and cardiovascular medications were also considered.

All procedures in studies involving human participants were performed in accordance with the ethical standards of the institutional review board of Hospital Universitario y Politécnico La Fe and with the principles of the Declaration of Helsinki 2013. For this type of study formal consent was not required. This study was approved by the Ethics Committee of the Hospital Universitario y Politécnico La Fe.

Study measures

The primary end point was to compare CVD risk between patients with type 2 diabetes and subjects with pre-diabetes before and 1 year after RYGB. To calculate the predicted 10-year risk of cardiovascular disease we used the Framingham Risk Score (FRS) [8], which requires age, sex, total and high-density lipoprotein cholesterol, smoking, systolic blood pressure, treatment for hypertension and diabetes status. The FRS was expressed as a percentage (%). A FRS >20% was considered a high CVD risk.

Secondary end points were to describe the evolution of glycemic control, hypertension, dyslipidemia, OSA and weight parameters individually, for 5 years after surgery.

BMI was calculated as (Kg/m^2) and weight loss was expressed as total weight loss percentage (%TWL): $\text{follow-up weight} - \text{preoperative weight} / 100$.

Excess weight loss percentage (%EWL) was calculated with the following formula:

$(\text{preoperative weight} - \text{follow-up weight} / \text{preoperative weight} - \text{ideal weight}) \times 100$.

To calculate ideal body weight the equivalent to a BMI of $25 \text{ kg}/\text{m}^2$ was used. An EWL $\geq 50\%$ was considered successful weight loss [9].

Body fat percentage was measured by bio-electrical bio-impedance (Bodystar® 1500) once a year. Body fat percentage > 25% in men and >33% in women was considered elevated [10].

Blood pressure was taken collecting the mean of three determinations in a seated state. Hypertension [11] was defined as: having a mean of at least 140/90 mm Hg, or having a personal history of hypertension, or taking antihypertensive drugs. Dyslipidemia [12] was considered if LDLc was elevated (at least 160 mg/dl in pre-diabetes or 130 mg/dl in diabetes), or triglycerides >150 mg/dl. Other criteria were having a previous personal history of dyslipidemia or taking lipid-lowering drugs. Criteria for diagnosing type 2 diabetes were one or more of the following conditions:

Capítulo 3

fasting blood glucose level ≥ 126 mg/dl, HbA1c $\geq 6,5$ % glucose level after glucose tolerance test >200 mg/l [13], or personal history of diabetes or taking hypoglycemic drugs. Pre-diabetes was considered in patients with fasting plasma glucose between 100-125 mg/dl, HbA1c between 5.7-6.4% or a glucose level between 140-199 mg/dl 2 hours after a glucose tolerance test. Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) ≥ 3.8 was considered as insulin resistance [14].

OSA was diagnosed through polysomnography before surgery. Improvement/resolution was considered after performing a new polysomnography and indicating the discontinuation of CPAP by the physician pneumologist after surgery.

Remission of comorbidities was defined as the absence of disease according to the above criteria.

Information for relevant variables is shown at baseline and 6, 12, 36 and 60 months. Follow-up data after surgery is presented according to diagnosis of type 2 diabetes (*DMbaseline*) or pre-diabetes (*preDMbaseline*) prior to surgery.

Statistical analysis

Data were summarized using mean, standard deviation, median and first and third quartiles in the case of continuous variables and with relative and absolute frequencies in the case of categorical variables. Observations with missing data were excluded of the analysis. CVD risk was estimated using the formula in D'Agostino RB Sr et al [8]. The association of glycemic status with CVD risk was assessed using a beta regression model including the interaction between fasting blood glucose levels and time in order to study the different trends over time between patients with high and low glucose levels. In order to ease the interpretation of the beta regression results, we provided marginal effect plots of the different fitted models depicting the estimated relationships between the different studied variables and CVD risk. Progression of other clinical variables such as BMI, HOMA-IR, LDL cholesterol, blood pressure, etc.

was assessed using mixed regression models with splines to allow for non-linear trends in the data. All statistical analyses were performed using R (version 3.4.4) and R packages lme4 (version 1.1-15) and betareg (version 3.1-0).

3.4. Results

Baseline characteristics

The study included 105 patients (18 men and 87 women) who had undergone RYGB, 70 of whom (10 men and 60 women) had completed a 5 -year -follow-up. A summary of the most relevant baseline characteristics of our sample is presented in Table 3.1. The decrease in the number of patients in the follow-up was due to their referral to their local hospitals and their data could not be accessed. Mean age at surgery was 48 (9.2). Mean BMI was 52 (7.4) (the maximum and minimum were 35 and 77.7 kg/m²) and mean waist was 137.3 (15.2). Mean percentage body fat was 50.8% (7.3) and 100% of the patients had a high percentage of body fat.

Other comorbidities, such as OSA, were present in 32.4% of the patients (19 patients of the *DMbaseline* group and 15 of the *preDMbaseline* group). 20% (21) of the patients were smokers.

Globally, according to the Framingham Risk Score, 26.1% (27) of the patients had a high CVD risk (a 10-year risk of a CVD event >20%).

Prior to surgery, 48 patients (45.7%) had type 2 diabetes. A total of 23 patients were diagnosed of type 2 diabetes at baseline (16 of whom after a glucose tolerance test). 50% of the patients with diabetes took medications (18 patients took 1 drug and 6 took 2 drugs). Metformin was the most common prescribed, and only 3 patients required insulin.

Fifty-seven (54.2%) patients of the cohort had pre-diabetes. A HOMA-IR index >3.8 was detected in 77.1% (81) of all of patients. C-peptide levels were similar in both groups.

Capítulo 3

Other comorbidities, such as hypertension, were present in 81.9 % (86) of the patients at baseline. 57% of the patients took 1 antihypertensive drug, and about 20% of the patients took 2 or 3 medications. Only 1 patient was treated with 4 drugs.

62.9% (66) of the patients had dyslipidemia, and 19.7% (13) of whom took treatment prior to intervention.

	DMbaseline (n=48)	preDMbaseline (n=57)
Weight (kg)	131.8 (122.5, 145.5)	126 (115, 141)
BMI (kg/m ²)	53.5 (47.2, 57.1)	49.6 (45.7, 54.2)
Body fat (%)	53.1 (46.9, 55.4)	52.3 (47.2, 55)
Waist (cm)	137.5 (126.7, 150.2)	133.5 (125.8, 145)
Fasting plasma glucose (mg/dl)	145 (110.5, 175.5)	103 (96, 110)
Plasma insulin (μU/ml)	22 (15, 38)	26.4 (18, 33.8)
C-peptide (ng/ml)	4.8 (3.8, 6.2)	5 (3.8, 5.7)
HOMA-IR	8.5 (4.9, 14.3)	6.7 (4.7, 8.8)
HbA1c (%)	7 (6.1, 8.3)	5.5 (5.3, 5.9)
Total Cholesterol (mg/dl)	204 (176, 234.5)	204 (186, 229)
LDL-c (mg/dl)	128.5 (100.8, 155.5)	134 (113, 145)
HDL-c (mg/dl)	44 (36, 48)	45 (38, 53)
Triglycerides (mg/dl)	164 (125, 238)	133 (120, 172)
SBP (mm Hg)	140 (130, 155)	136 (120, 152)
DBP (mm Hg)	90 (80, 96)	83 (75.3, 96.5)
Hypertension (%)	44 (91.7%)	42 (73.7%)
Dyslipidemia (%)	39 (81.3%)	27 (47.4%)
10-year CVD risk (FRS) (%)	20 (12, 30)	7 (3, 14)

Table 3.1 Baseline characteristics in obese morbid patients with type 2 diabetes (DMbaseline) and prediabetes (preDMbaseline)

Data are shown as median and 1st and 3rd quartiles. SBP: Systolic blood pressure. DBP: Diastolic blood pressure. FRS: Framingham Risk Score. LDL-c: LDL cholesterol. HDL-c: HDL cholesterol

Association between CVD risk and fasting glucose levels

The primary end point was assessed in 105 patients. Progression of CVD risk over time and its association with fasting glucose levels were studied using a beta regression model. The model showed a clear effect of fasting glucose levels on the different progression of CVD risk over time (Figure 3.1). Higher glucose levels at baseline were clearly associated with a higher CVD risk (OR= 4.35 [2.73, 6.99], $p < 0.001$) and the

effect. The difference between baseline and month 12 was also statistically significant (OR = 0.31 [0.26, 0.36], $p < 0.001$). Nevertheless, after the intervention all patients reached similar levels of CVD risk regardless of their previous status. Therefore, patients with higher fasting glucose levels are the ones that benefit the most from the intervention regarding CVD risk (OR = 0.44 [0.27, 0.71], $p < 0.001$).

The main analysis was performed using fasting glucose levels as a continuous numerical variable, but the same analysis was also performed after classifying patients with type 2 diabetes or pre-diabetes. Results of this analysis were similar to those obtained using the continuous fasting glucose levels: patients with type 2 diabetes experienced a clear benefit after the intervention compared to pre-diabetes (Figure 3.2). At baseline, patients with type 2 diabetes showed a statistically significant higher CVD risk compared to patients with pre-diabetes (OR 3.23 [2.32, 4.50], $p < 0.001$).

Patients with pre-diabetes showed a significant reduction in risk (OR: 0.49 [0.40, 0.60], $p < 0.001$) 12 months after surgery, compared to their baseline risk. Nevertheless, at that time point (month 12), patients with type 2 diabetes showed a larger reduction in CVD risk than those with pre-diabetes (OR 0.40 [0.30, 0.63], $p < 0.001$).

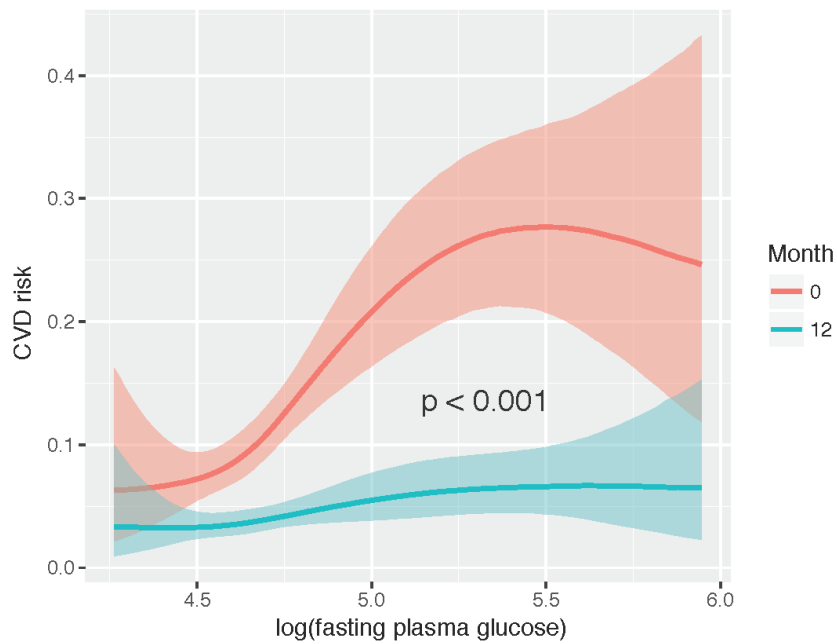


Figure 3.1 Marginal effects plot of the model explaining the relationship between fasting glucose levels and CVD risk at baseline and at 12 months

On the X-axis, the logarithm of the fasting plasma glucose levels is represented for baseline (red) and for month 12 (blue). The Y-axis represents the CVD risk in scale 0-1. P-value refers to the interaction between fasting plasma glucose levels and month.

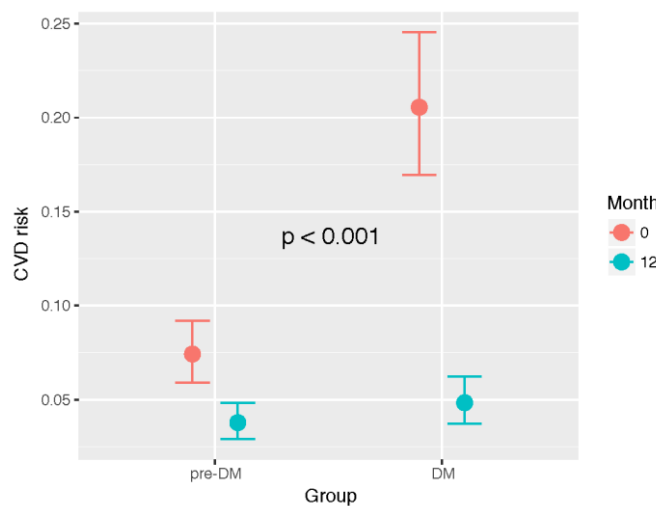


Figure 3.2 Marginal effects plot of the model explaining the relationship between diabetes/pre-diabetes status and CVD risk at baseline and at 12 months

On the X-axis, the two groups of patients are represented for baseline (red) and for month 12 (blue). The Y-axis represents the CVD risk in scale 0-1. P-value refers to the interaction between diabetes status and month.

Evolution of the different secondary clinical parameters after surgery

In order to gain more insight into the different outcomes related to the intervention in this type of patients, the trends over time for eight different parameters were studied (BMI, % body fat, fasting glucose, HbA1c, C-peptide, HOMA-IR, LDL-c, systolic and diastolic blood pressure). These trends are depicted in Figure 3.3. In general, all parameters display a similar behavior: from the 12th month until the 60th, they showed a flat trend, or a very mild increase in some cases. There were no statistically significant differences in evolution of BMI, body fat percentage, SBP and DBP between the DMbaseline group and the preDMbaseline group. Median and quartiles of evolution of parameters described at baseline are shown in Table 3.2.

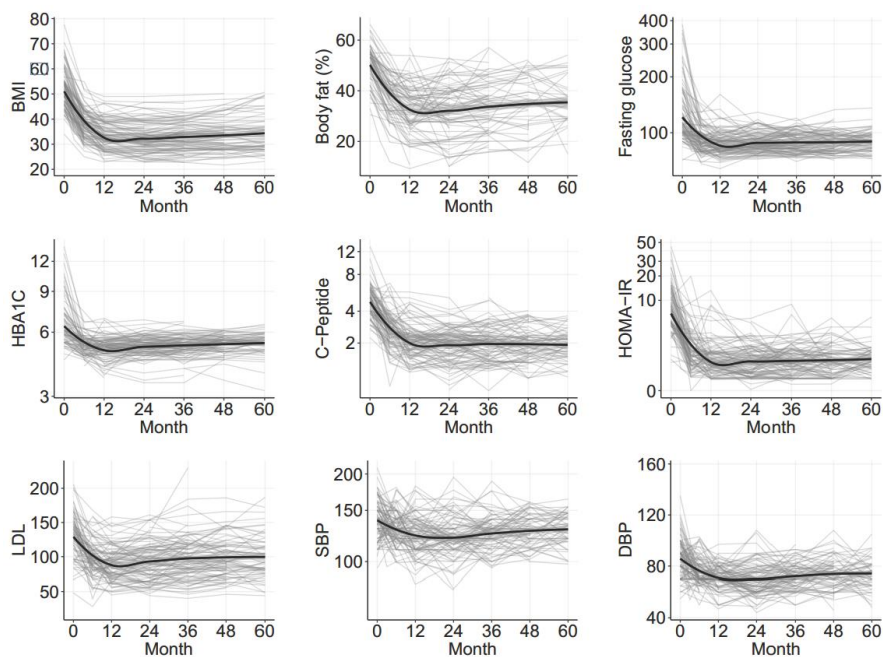


Figure 3.3. Trends over the first 60 months after the intervention for the different parameters studied (BMI, % body fat, fasting glucose, HbA1C, C-peptide, HOMA-IR, LDL cholesterol, systolic blood pressure (SBP), and diastolic blood pressure (DBP))

Average trend is represented by a black line, individual trends for each patient are represented by gray lines.

$P < 0.001$.

	6 months		12 months		36 months		60 months	
	DMbaseline (n=46)	preDMbaseline (n=52)	DMbaseline (n=48)	preDMbaseline (n=57)	DMbaseline (n=46)	preDMbaseline (n=55)	DMbaseline (n=32)	preDMbaseline (n=38)
Weight (kg)	98.5 (85, 105.7)	95.8 (83.9, 103.3)	84.3 (77, 100.5)	83 (72.3, 94)	82.8 (75.8, 99.3)	84.8 (70.6, 93.8)	85.3 (77, 105.8)	77.1 (70.5, 91.9)
BMI (kg/m ²)	38.3 (33.9, 40.7)	37 (33.9, 41.3)	33.7 (30.8, 38.4)	32.6 (28.6, 37.7)	32.5 (29.3, 37)	33 (28.3, 37.4)	34.5 (29.8, 39.4)	32 (28.8, 36.7)
Body fat (%)	38.4 (32, 42.6)	39.6 (33.4, 43.1)	34.5 (27.2, 38.3)	34.5 (26.9, 39.3)	36.1 (25.4, 41.6)	32.7 (24.6, 42)	35.6 (32.4, 37.1)	33.6 (28.5, 45.5)
Waist (cm)	116 (103, 126.3)	111 (104, 122.5)	108 (98, 117)	104 (97.3, 112.5)	105.5 (98.5, 116.3)	104 (95, 113)	103 (97.5, 120.3)	102 (91, 111)
Fasting plasma glucose (mg/dl)	96 (85.8, 109.3)	87 (79, 93)	91 (80.8, 99.3)	83 (79, 90)	92 (82, 100.8)	84.5 (80.3, 92.8)	91.5 (86.8, 99.8)	86 (80, 94)
Plasma insulin (μU/ml)	7 (4, 12)	8 (5, 11.7)	6 (4, 8.2)	5 (3.9, 7.2)	5 (3, 7.4)	5.7 (4, 8)	6 (4, 8)	6 (4, 8)
C-peptide (ng/ml)	2.8 (2, 3.5)	2.6 (2.2, 3.1)	2 (1.6, 2.6)	2 (1.7, 2.4)	2 (1.4, 2.5)	2 (1.5, 2.4)	1.9 (1.5, 2.6)	2 (1.5, 2.3)
HOMA-IR	1.8 (1.1, 3.3)	1.6 (1.1, 2.4)	1.4 (0.9, 1.9)	1.1 (0.7, 1.6)	1.1 (0.7, 1.7)	1.1 (0.8, 1.8)	1.4 (1, 1.9)	1.2 (0.8, 1.8)
HbA1c (%)	5.3 (5.1, 5.6)	5 (4.8, 5.4)	5.3 (5, 5.6)	5.2 (4.8, 5.3)	5.4 (5.2, 5.7)	5.1 (4.9, 5.4)	5.7 (5.4, 5.9)	5.3 (4.9, 5.6)
Total Cholesterol (mg/dl)	166 (145, 180)	163 (143.5, 180.5)	160.5 (144.8, 178.5)	155 (137.3, 175.3)	178 (158.3, 190)	167.5 (142, 184.8)	177 (162.8, 196)	175 (146, 194)
LDL-c (mg/dl)	97 (81, 109)	94 (84, 111)	94 (75, 107.5)	85 (71.8, 100.3)	104.5 (84.3, 119)	88.5 (71.3, 109.3)	104 (89, 114.5)	89 (76, 112)
HDL-c (mg/dl)	41 (36, 46)	43 (38.5, 50.5)	48 (42, 52.5)	50.5 (43, 60)	53 (44, 60)	56 (48, 69.8)	56 (49, 64)	61 (51, 72)
Triglycerides (mg/dl)	117 (91, 157)	102 (82, 127)	93 (75, 124.5)	82 (67, 108.3)	93 (72.8, 119.3)	86 (72.3, 118.8)	97 (76, 116)	89 (66, 108)
SBP (mm Hg)	130 (120, 150)	126 (119, 138)	123 (110, 136)	120 (110, 137)	130 (122, 140)	120 (117, 130)	131 (120, 140)	130 (119, 144.5)
DBP (mm Hg)	72 (70, 81.8)	71 (70, 80)	72 (69.5, 77.5)	70 (65, 79)	75 (68.8, 78.5)	70 (63, 78)	76 (70, 81.3)	70 (64.5, 79)

Table 3.2 Evolution of clinical parameters after bariatric surgery (6, 12, 36, 60 months) in DMbaseline group and preDMbaseline group. Data are shown as median and quartiles. SBP: systolic blood pressure. DBP: Diastolic blood pressure. LDL-c: LDL cholesterol. HDL-c: HDL cholesterol

Final evaluation 5 years after surgery

Seventy patients completed the 5-year-follow up. Among them, dyslipidemia was present in 9.4% (3) of patients of the *DMbaseline* group, and 15.8% (6) of patients of the *preDMbaseline* group. Only 2 subjects of our cohort took lipid-lowering treatment at 60 months.

Hypertension resolved in 50% (16) of patients of the *DMbaseline* group, and 57.9% (22) of the *preDMbaseline* group. 18 patients of our cohort took antihypertensive treatment (13 of the *DMbaseline* group and 5 of the *preDMbaseline* group). Most of them were treated with 1 drug. Hypertension worsened in one patient (treatment with 5 drugs).

According to the Framingham Risk Score, 3.2 % (2) of the patients maintained a high CVD risk (a 10-year risk of a CVD event >20%) five years after surgery. Median of %FRS was 5 (3, 10) in the *DMbaseline* group, and 5 (2, 7) in the *preDMbaseline* group.

OSA was present in 7.9% (3) of the *preDMbaseline* group, and 6.3% (2) of the *DMbaseline* group.

Regarding weight parameters, mean %TWL and %EWL were 32.8 and 63.4 in the *DMbaseline* group and 34 and 69.5 in the *preDMbaseline* group, respectively, one year after surgery. We did not find statistically significant differences in mean %TWL and %EWL between both groups 1 and 5 years after surgery. Successful weight loss was achieved in 71.9 % (23) of the *DMbaseline* group and 83.3 % (32) of the *preDMbaseline* group.

At 60 months, only 4 patients had type 2 diabetes and 20 patients had pre-diabetes (they all belonged to the *DMbaseline* group). The type 2 diabetes remission rate was 92% (29/32). The mean decrease in HbA1c was 2.05 in the *DMbaseline* group and 0.37 in the *preDMbaseline* group. No patient of the *preDMbaseline* group developed type 2 diabetes. Medications were reduced after intervention and only 2 subjects continued to take hypoglycemic drugs.

The mortality rate after surgery was 0% in our cohort of patients. Gastrointestinal bleeding was present in 3% of cases and there were 3 cases of Dumping syndrome.

3.5. Discussion

Our study shows that Roux-en-Y gastric bypass surgery decreases the cardiovascular disease risk, leading to a sustained weight loss and improvement of glycemic control, hypertension, and dyslipidemia in patients with type 2 diabetes and pre-diabetes over 60 months after the intervention.

Cardiovascular disease risk was elevated in our cohort at baseline (26.1% of all patients had a 10-year risk of a CVD event >20%). As previously shown, the higher the fasting plasma glucose, the higher the CVD risk. After intervention, the CVD risk decreased in both groups (type 2 diabetes and pre-diabetes) 12 months after surgery with a clear benefit in type 2 diabetes compared to pre-diabetes (Figure 2.2). Many observational studies have demonstrated that bariatric surgery reduces cardiovascular disease in obese patients (myocardial infarction, stroke, cardiovascular events, and mortality) compared to non-surgical controls [15-17]. Recent evidence showed a lower CVD risk in patients with type 2 diabetes who underwent Roux-en-Y gastric bypass surgery [18]. Other non-surgical treatment available such as Lorcaserine, facilitated weight loss in overweight or obese patients without a high rate of major cardiovascular events. Additionally, this drug has shown to decrease the risk of incidence of diabetes and microvascular complications and to induce remission of hyperglycaemia [19, 20].

A relevant change in the CVD risk can be observed in the *DMbaseline* group, but the improvement in the CVD risk in the *preDMbaseline* group should also be highlighted. It is known that hyperglycemia, beyond oxidative stress, can affect vasculature cells at an early stage, necessitating early treatment, even in prediabetes [21]. Echouffo-Tcheuqui JB et al. [22] showed individuals with early-onset pre-diabetes, despite lifelong avoidance of overt diabetes, had more propensity for death due to cardiovascular disease compared with those who maintained lifelong normal glucose levels. Despite this evidence, patients with type 2 diabetes benefit the most from surgery and much

more studies are needed to consider pre-diabetes itself a comorbidity of sufficient weight to be included as a criterion for surgery in patients with BMI >35. CVD risk estimated with FRS is strongly influenced by the presence of diabetes. Thus much of the higher benefit of bariatric surgery found from the studies among subjects with diabetes versus those without, is derived from the remission of diabetes status. While changing in other metabolic trait were similar in the two groups.

The assessment of individual cardiovascular risk factors (hypertension and dyslipidemia) after bariatric surgery also confirms the beneficial effects of metabolic surgery. An improvement was observed in both groups (*DMbaseline* and *preDMbaseline* group) with a sharp decrease during the first year and a flat trend until 60 months after surgery. The potential mechanisms involve a reduction in systemic inflammation and the restoration of a normal adipokine secretory profile [16]. A recent study suggests that some of the effects of bariatric surgery take place speedily after surgery independent of weight loss and may involve increased HDL levels [23, 24], which was the case in both groups after intervention. This increase is thought associated with improvement in hepatic insulin sensitivity [25].

No statistically significant differences were found in the evolution of SBP, DBP, LDLc, BMI, and body fat percentage between the *DMbaseline* and the *preDMbaseline* groups, probably because the two groups became similar after surgery. Baseline plasma insulin and c-peptide levels and its evolution in both groups were similar after surgery.

Several observational studies and randomized controlled trials reported a type 2 diabetes remission rate between 36-78% [26, 27, 7] after surgery. Our results showed a high remission rate in patients with type 2 diabetes (92%) 5 years after surgery with RYGB, and no patient with pre-diabetes developed type 2 diabetes. Similar outcomes in resolution of type 2 diabetes and obesity comorbidities were reported with other surgical procedures such as VSG [28].

This study has a few limitations: as other longitudinal studies, this is a retrospective observational study. In our cohort, median BMI was elevated in both groups, especially

in the *DMbaseline* group. Many patients were initially included with bariatric criteria ($BMI \geq 40$) and were diagnosed with type 2 diabetes or pre-diabetes in the pre-surgery evaluation. The *DMbaseline* group had an acceptable glycemic control, likely to lead to a high diabetes remission after surgery. Moreover, 35 patients had been referred to their local hospitals, which resulted in the loss of their data.

3.6. Conclusions

Our results support the beneficial effects of metabolic surgery decreasing cardiovascular risk in type 2 diabetes as well as pre-diabetes, and improving glycemic control and obesity comorbidities in both groups. A greater benefit among subjects with diabetes as compared to those with pre-diabetes was observed in our study. More studies are necessary to consider pre-diabetes as a criterion for metabolic surgery in patients with $BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$.

3.7. Competing interests

The authors declare they have no competing interests.

3.8. References

1. Global prevalence of adult obesity - Country rankings 2010. Source: International Obesity Taskforce, International Association for the Study of Obesity. [Cited 2018] Available from: http://www.allcountries.org/ranks/global_prevalence_of_adult_obesity.html.
2. Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2009; 9: 88.
3. NCD Risk Factor Collaboration (NCD Ris C). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet*. 2016; 387 (10027): 1513–30.
4. Mor A, Omotosho P, Torquati A. Cardiovascular risk in obese diabetic patients is significantly reduced one year after gastric bypass compared to one year of diabetes support and education. *Surg Endosc*. 2014; 28 (10): 2815-20.
5. Huang Y, Cai X, Mai W, Li M, Hu Y. Association between prediabetes and risk of cardiovascular disease and all cause mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016; 355: i5953.
6. Maddaloni E, Cavallari I, De Pascalis M, Keenan H, Park K, Manfrini S et al. Relation of Body Circumferences to Cardiometabolic Disease in Overweight-Obese Subjects. *Am J Cardiol*. 2016; 118(6): 822-27.
7. Rubino F, Nathan DM, Eckel RH, Schauer PR, Alberti KG, Zimmet PZ, et al. Metabolic Surgery in the Treatment Algorithm for Type 2 Diabetes: A Joint Statement by International Diabetes Organizations. *Diabetes Care*. 2016; 39 (6): 861-77.
8. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care. The Framingham Study. *Circulation*. 2008; 117(6): 743-753.
9. Brolin RE, Kenler HA, Gorman RC, Cody RP. The dilemma of outcome assessment after operations for morbid obesity. *Surgery*. 1989; 105 (3): 337-46.

Capítulo 3

10. Bray GA. Evaluation of obesity. Who are the obese?. *Postgrad Med.* 2003; 114 (6): 19-27, 38.
11. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA.* 2003; 289(19): 2560-72.
12. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.* 2002; 106 (25): 3143- 421.
13. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes. Standards of medical care in diabetes-2016. *Diabetes Care.* 2016; 39 Suppl. 1: S13-22.
14. Ascaso JF, Romero P, Real JT, Priego A, Valdecabres C, Carmena R. Insulin resistance quantification by fasting insulin plasma values and HOMA index in a non-diabetic population. *Med Clin (Barc).* 2001; 117(14): 530-3.
15. Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, Sjöström CD, Karason K, Wedel H et al. Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. *JAMA.* 2012; 307(1): 56-65.
16. Benotti PN, Wood GC, Carey DJ, Mehra VC, Mirshahi T, Lent MR et al. Gastric Bypass Surgery Produces a Durable Reduction in Cardiovascular Disease Risk Factors and Reduces the Long-Term Risks of Congestive Heart Failure. *J Am Heart Assoc.* 2017; 6 (5). pii: e005126.
17. Kwok CS, Pradhan A, Khan MA, Anderson SG, Keavney BD, Myint PK, et al. Bariatric surgery and its impact on cardiovascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2014; 173(1): 20-8.
18. Simonson DC, Halperin F, Foster K, Vernon A, Glodfine AB. Clinical and Patient-Centered Outcomes in Obese Type 2 Diabetes Patients 3 Years After Randomization to Roux-en Y Gastric Bypass Surgery Versus Intensive Lifestyle Management: The SLIMM-T2D Study. *Diabetes Care.* 2018; 41(4): 670-9.

19. Bohula EA, Wiviott SD, McGuire DK, Inzucchi SE, Kuder J, Im K et al. Cardiovascular Safety of Lorcaserin in Overweight or Obese Patients. *N Engl J Med*. 2018; 379(12): 1107-17.
20. Bohula EA, Scirica BM, Inzucchi SE, McGuire DK, Keech AC, Smith SR et al. Effects of lorcaserine on prevention and remission of type 2 diabetes in overweight and obese patients (CAMELLIA-TIMI 61): a randomized, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018; pii: S0140-6736(18) 32328-6.
21. Ceriello A. Hyperglycaemia and the vessel wall: the pathophysiological aspects on the atherosclerotic burden in patients with diabetes. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010; 17 Suppl 1: S15-9.
22. Echouffo-Tcheugui JB, Niiranen TJ, McCabe EL, Jain M, Vasan RS, Larson MG et al. Lifetime Prevalence and Prognosis of Prediabetes Without Progression to Diabetes. *Diabetes Care*. 2018; 41(7): e117-e118.
23. Osto E, Doytcheva P, Corteville C, Bueter M, Dorig C, Stivala S, et al. Rapid and body weight-independent improvement of endothelial and high-density lipoprotein function after Roux-en Y gastric bypass. Role of glucagon-like peptide-1. *Circulation*. 2015; 131(10): 871-81.
24. Boido A, Ceriani V, Cetta F, Lombardi F, Pontiroli AE. Bariatric surgery and prevention of cardiovascular events and mortality in morbid obesity: mechanisms of action and choice of surgery. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015; 25(5): 437-43.
25. Raffaelli M, Guidone C, Callari C, Iaconelli A, Bellantone R, Mingrone G. Effect of gastric bypass versus diet on cardiovascular risk factors. *Ann Surg* 2014; 259 (4): 694-9.
26. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, Banel D, Jensen MD, Pories WJ, et al. Weight and type 2 diabetes after surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2009; 122(3): 248-56.e5
27. Sjöström L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgenson J, Bouchard C, Carlsson B, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Eng J Med* 2004; 351(26): 2683-93.

Capítulo 3

28. Shoar S, Saber AA. Long-term and midterm outcomes of laparoscopic sleeve gastrectomy versus Roux-en-Y gastric bypass: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *Surg Obes Relat Dis.* 2017; 13: 170-80.

CAPÍTULO 4

**Does metabolic surgery lead
to diabetes remission in
patients with BMI < 30/m²?:
a meta-analysis**

Artículo publicado online en la revista Obesity Surgery.

<https://doi.org/10.1007/s11695-018-03654-x>

Matilde Rubio-Almanza^{1, 2}, David Hervás-Marín³, Rosa Cámara-Gómez^{1, 2}, Jana Caudet-Esteban^{1, 2}, Juan Francisco Merino-Torres^{1, 2}.

¹Endocrinology and Nutrition Department, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, Spain.

²Unidad Mixta de Investigación en Endocrinología, Nutrición y Dietética clínica, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe (Health Research Institute La Fe), Valencia, Spain.

³Biostatistics Unit, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe (Health Research Institute La Fe), Valencia, Spain.

4.1. Abstract

Background

Bariatric surgery has demonstrated to be effective in remission of type 2 diabetes in obese patients, but it is unclear in non-obese patients. The aim of this study is to investigate if metabolic surgery is effective in diabetes resolution in patients with BMI <30 kg/m².

Materials and Methods

A systematic review was performed and the content of the Pubmed, Ovid and the Cochrane Library databases covering the period January 2008 to April 2018 was searched. Studies with metabolic surgery performed in patients with type 2 diabetes, BMI <30 kg/m² and a follow-up ≥ 6 months were included. Type 2 diabetes remission rate and metabolic parameters changes were measured. A meta-analysis was conducted with the selected studies.

Results

26 studies were included in the meta-analysis (1105 patients). The mixed effects meta-analysis model for overall diabetes remission rate produced an estimate of 43% [95% IC 34%-53%, $P < 0.001$]. Moderator effects of the variables race, preoperative HbA1c, BMI, months of follow-up, duration of diabetes and age on diabetes remission were also assessed, with no significant effects being found in any of them. A reduction in BMI (-3.57 kg/m^2), fasting blood glucose (-55.93 mg/dl) and HbA1c (-2.08%) was observed after surgery.

Conclusions

Metabolic surgery could be effective in remission of type 2 diabetes in BMI $< 30 \text{ kg/m}^2$ patients but randomized and long-term studies are necessary. The scientific community should agree in a single definition of type 2 diabetes remission, in order to know the real effect of metabolic surgery in this group of patients.

Keywords

Metabolic surgery; Type 2 diabetes; BMI $< 30 \text{ kg/m}^2$; Systematic review; Meta-analysis

4.2. Introduction

The World Health Organization (WHO) reported a global diabetes prevalence of 8.5% in 2014 [1]. The increasing number of individuals with type 2 diabetes mellitus (T2DM) among children and young adults has become a serious health problem that requires urgent treatment [2]. Bariatric surgery has demonstrated to be effective in weight loss and the resolution of obesity comorbidities in individuals with a BMI $> 35 \text{ kg/m}^2$, and several studies with subjects with BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$ have been carried out in the last few years [3,4]. A type 2 diabetes remission rate between 30-63% has been reported in clinical trials. Different metabolic and hormonal weight-independent mechanisms could be involved in diabetes resolution, suggesting that BMI at baseline does not predict surgical benefits on glycemic outcomes [5]. However, it remains unclear

whether bariatric surgery benefits T2DM patients with a BMI of $< 30 \text{ kg/m}^2$ due to the small sample size of studies, most of them being non-randomized studies and using different types of surgeries.

The aim of this systematic review and meta-analysis is to investigate if different bariatric procedures are effective in type 2 diabetes resolution in subjects with BMI $< 30 \text{ kg/m}^2$.

4.3. Materials and Methods

Search strategy

This meta-analysis was conducted in accordance with the methodology of the PRISMA Statement Guidelines (Preferred Reported Items For Systematic Reviews and Meta-analysis) [6]. The content of the Pubmed, Ovid and the Cochrane Library databases covering the period January 2008 to April 2018 was searched. Keywords used in electronic searches included: “(bariatric surgery OR metabolic surgery OR Roux-en-Y OR gastric band OR anastomosis OR sleeve gastrectomy OR biliopancreatic diversion OR duodenal jejunal bypass OR duodenal jejunal exclusion OR ileal transposition) AND (diabetes OR type 2 diabetes) AND (body mass index < 30 OR overweight OR normal weight OR non-obese)”.

The review was carried out as follows: first, we checked the title and abstract of the studies in order to exclude inappropriate studies. Second, we reviewed the full text of the remaining studies to identify whether they met inclusion criteria. Articles that only showed the abstract were included if sufficient data were reported. Communications at congresses were excluded. Reviews were checked to find potential eligible studies. Only papers written in English, Spanish and French were retrieved. We checked the studies for duplicate publications.

Inclusion criteria

Inclusion criteria chosen for the analysis:

- 1) T2DM patients with BMI <30 kg/m² before surgery.
- 2) Clinical trial or observational studies.
- 3) Studies with any kind of bariatric surgery technique.
- 4) Follow-up ≥ 6 months.
- 5) Metabolic outcomes were reported (at least two outcomes, one of them must be diabetes remission).

When results from all patients in a study were reported more than once, data were extracted from the highest quality study.

Exclusion criteria

Exclusion criteria were as follows:

- 1) Studies involving patients with type 1 diabetes, gestational diabetes, children or teenagers.
- 2) Gastrointestinal pathology at baseline before surgery.
- 3) Studies with a follow-up less than 6 months.
- 4) Unpublished reports.
- 5) Patients who underwent a second bariatric surgery.
- 6) Animal or *in vitro* studies.

Data collection and quality assessment

Data were extracted independently by two authors (MR and JC) from all included studies using a standardized electronic form. Any disagreement between reviewers was solved by a third author (RC).

The following data were extracted from the included articles: first author, year of publication, study design, type of surgery, patient characteristics (age, sex, duration of diabetes), number of subjects, time of follow-up, complications and adverse events of surgery and outcomes. The following variables were analyzed to assess glycemic control before and after surgery: BMI, fasting blood glucose, glycated hemoglobin (HbA1c), c-peptide, insulin, Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR) and diabetes remission.

The Newcastle-Ottawa scale was used to assess the risk of bias of the studies. Using this tool each study was judged according to three items: the selection of the study groups; the comparability of the groups; and the ascertainment of either the exposure or the outcome of interest [7].

Objectives

Our main objective was to perform a meta-analysis of T2DM remission (number of subjects who achieved a target of glycemic control, defined by each study) in patients with BMI < 30 kg/m² who had undergone bariatric surgery. Secondary end points were to conduct a meta-analysis of BMI, FBG and HbA1c prior to and after surgery. Other glycemic parameters such as c-peptide, insulin and HOMA-IR were described if they were reported in studies.

Statistical analysis

An estimation was performed for each studied parameter adjusting meta-analytic mixed-effects models with R package metafor (version 2.0-0) using the restricted maximum-likelihood estimator method (REML). In the case of differences in parameter values between pre- and post-intervention, a different estimate was performed for pre- and post-intervention, since the data included in the studies did not allow for estimates of pre-post variability (necessary for paired-data meta-analyses). All estimates included a 95% confidence interval. p values < 0.05 were considered statistically significant.

4.4. Results

Literature search

The literature search identified 5983 potentially relevant articles in the initial electronic search (3588 in Pubmed, 1773 in Ovid and 622 in the Cochrane library) (Figure 4.1), of which 708 were excluded for duplication. 5108 articles were excluded on the basis of the title and the abstract, leaving 167 articles for the full-publication review. 135 articles were excluded for the following reasons: 114 articles with BMI > 30 kg/m², 2 articles were meta-analyses, 13 articles were reviews, one article was a case report, 2 papers included patients with cancer and 3 articles only showed the abstract but without sufficient information. 32 articles were retrieved as potential studies to be included and 6 of them were withdrawn (4 had inadequate information and 2 were overlapped studies). Finally, 26 studies were determined to be appropriate for inclusion in this meta-analysis.

The quality assessment of the included studies is shown in the supplementary table. Quality assessment showed that only 4 of 26 studies had a non-exposed cohort and were adequately controlled for confounders. A follow-up rate $< 100\%$ was observed in 5 studies and it is remarkable that the follow-up rate was $< 50\%$ in 2 studies. These aspects can lead to the risk of bias.

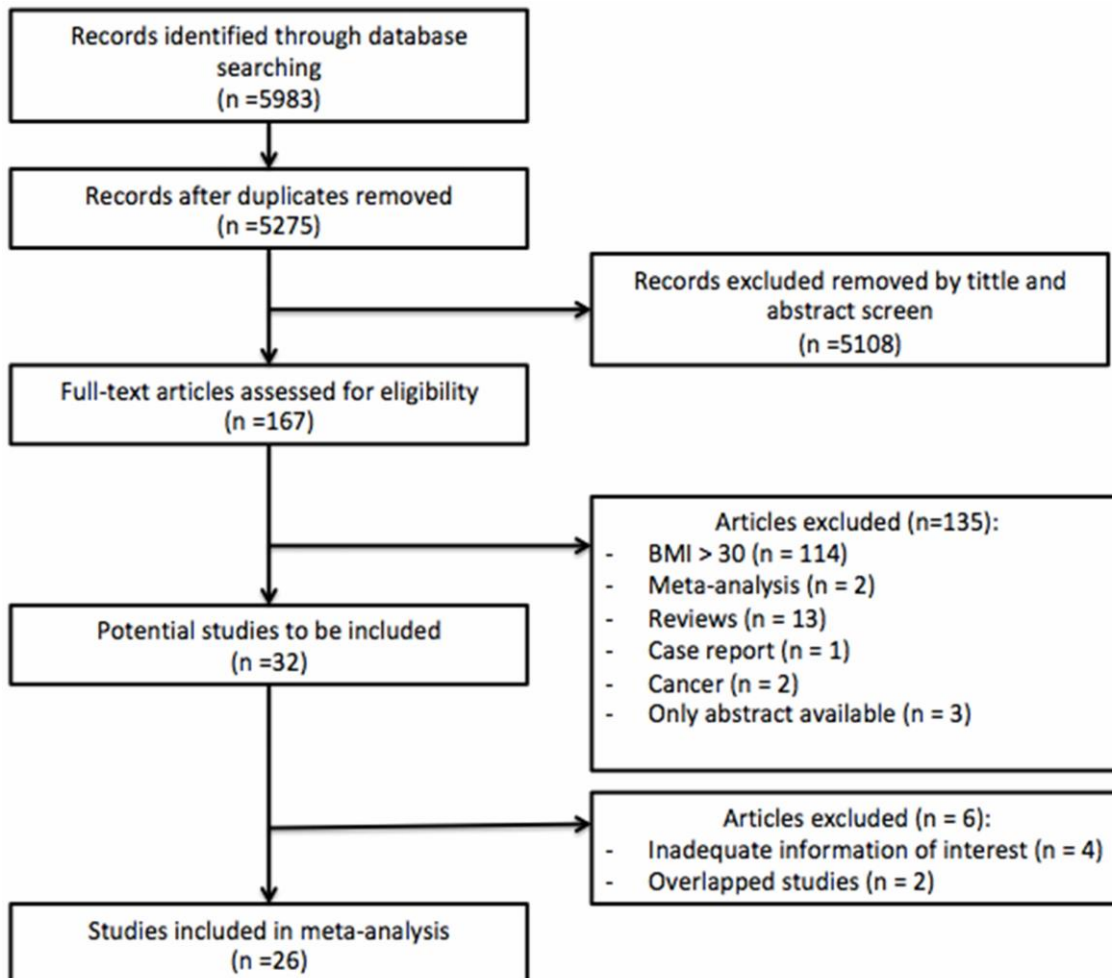


Figure 4.1 Flow diagram showing the electronic search strategy for all included databases

Systematic review and quality assessment

Baseline characteristics of studies included in the meta-analysis are shown in Table 4.1. 17 studies were prospective, 8 retrospective and 1 a cross-sectional study. Different types of surgical procedures were performed: Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) in 13 studies, duodenal-jejunal bypass surgery (DJB) in three, laparoscopic sleeve gastrectomy with duodenal-jejunal bypass (LSG+DJB) in one study, diverted sleeve gastrectomy with ileal transposition (DSIT) in two, one anastomosis gastric bypass (OAGB) in four, laparoscopic ileal interposition with sleeve gastrectomy (LII+SG) in three, laparoscopic adjustable gastric band (LAGB) in one, and only sleeve gastrectomy

Capítulo 4

(SG) in one study. 1105 patients with type 2 diabetes were assessed preoperatively. The mean age of the subjects ranged from 45 to 63.84 years and the mean duration of diabetes from 2.2 to 16.9 years. The mean follow-up was from 6 to 42.1 months (13 studies had a follow-up of 12 months). Three of twenty-six papers did not report complications and adverse events. There was no mortality in any of the studies. Two studies reported no major complications occurred. The most frequent complications described were gastrointestinal bleeding (7 studies), marginal ulcer (5 studies), nausea (4 studies), cholecystectomy (4 studies), persistent diarrhea, anastomotic leakage, anastomotic stenosis and adhesions (3 studies). Nutritional deficiencies (vitamin B1, B12 and iron) were described in 3 studies.

The studies were developed with subjects from South Korea (3), China (12), Brazil (2), Venezuela (1), Italy (1), Spain (1), India (2), Turkey (1) and Australia (1). One study did not specify which region their subjects came from (subjects were Caucasian).

Study	Region	Study design	Type of surgery	N	Patients at the end of follow-up	Follow-up period (months)	Mean age	Mean duration of diabetes (years)	Mean BMI (Kg/m ²)
DePaula et al. 2010 [8]	Brazil	Cross-sectional	LII +SG	72	72	24.5	51.3 (6.4)	10.5 (4.7)	27 (2.5)
Navarrete et al. 2011[9]	Venezuela	Prospective	LSG+DJB	10	10	12	46.5	<10	27,2
Scopinaro et al. 2011[10]	Italy	Prospective	BPD	15	15	24	57.8 (6.7)	11.1 (6.1)	28.1(1.4)
Geloneze et al. 2012 [11]	Brazil	Prospective	DJB	18	18	12	50 (5)	9 (2)	26.1(1.7)
García-Caballero et al. 2012 [12]	Spain	Prospective	LOAGB	13	13	6	63.8 (8.2)	16.9 (8.7)	27 (7.5)
Heo et al. 2013 [13]	Korea	Prospective	DJB	31	15	12	46.6 (7.7)	8.3 (4.7)	23.1(1.3)
Astarriaga et al. 2013 [14]	Caucasian	Prospective	BPD	15	15	12	55 (3.8)	16 (7.7)	28.3(2.3)
Dixon et al. 2013 [15]	Korea +China	Prospective	LRYGB or LOAGB	103	103	12	47.5 (9.6)	8.2 (5)	26 (3)
Chen et al. 2014 [16]	China	Retrospective	RYGB	35	35	12	45.3 (8.5)	3.7 (2.4)	22.3(1.1)
Kim et al. 2014 [17]	Korea	Prospective	LOAGB	172	51	36	46 (11)	9.6 (5.2)	25.3(3.2)
Malapan et al. 2014 [18]	Taiwan	Prospective	LRYGB	29	29	12	53	10.4	24.2(1.8)
Ugale et al. 2014 [19]	India	Retrospective	LIISG or LIIDSG	22	22	12,7			24.2(4.3)
Wentworth et al. 2014 [20]	Australia	Prospective	LAGB	25	23	24	53 (6)	2.2 (1.7)	29 (1)
Yin et al. 2014 [21]	China	Retrospective	LRYGB	28	28	12	51.6	9.6	24.7
Cui et al. 2015 [22]	China	Prospective	RYGB	58	58	12	48.5 (12.3)	<15	23.4(2.8)
Liang et al. 2015 [23]	China	Prospective	RYGB	80	80	12	48.5	7	24.6
Lee et al. 2015 [24]	China	Prospective	LRYGB or LOAGB or LSG	80	80	12	47.7 (9.1)	6.5 (5.1)	26.9(2.2)
Kwon et al. 2017 [25]	korea	Prospective	LRYGB	15	15	24	51	10	26.1
Wang et al. 2016 [26]	China	Retrospective	LRYGB	40	40	24	49.1 (8.1)	6.3 (4.2)	24.5(1.9)
Celik et al. 2016 [27]	Turkey	Prospective	DSIT	33	33	12			
Di et al. 2016 [28]	China	Retrospective	LRYGB	66	66	42,1	50.4 (11.4)	8.9 (5.2)	28.2(1.2)
Ramakrishnapillai et al. 2016 [29]	India	Retrospective	LSG+II	31	31	12	45 (10.2)	8.14 (4.8)	26.6(2.6)

Zhang et al. 2017 [30]	China	Retrospective	LRYGB	28	25	38,7	51.3 (11.1)	9.6 (5.5)	27.1(0.6)
Kim et al. 2017 [31]	Korea	Retrospective	LDJB	8	8	36	51.1 (7.1)	7.5 (2.5)	27 (2.5)
Gong et al. 2017 [32]	China	Prospective	LRYGB	31	31	6	46.2 (11.1)	8.3 (5.7)	26.5(1.4)
Ke et al. 2017 [33]	China	Prospective	LRYGB	47	39	24	47.4 (8.6)	5.5 (4.4)	26.7(2.5)

Table 4.1 Baseline characteristics of studies included in the meta-analysis

N: Number of patients included in the study. *LII + SG*: Laparoscopic Ileal Interposition with Sleeve Gastrectomy; *LSG+BPD*: Laparoscopic Sleeve Gastrectomy with Biliopancreatic Diversion; *DJB*: Duodenal-jejunal Bypass; *LOAGB*: Laparoscopic One Anastomosis Gastric Bypass; *LRYGB*: Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass. *LIISG*: Laparoscopic Ileal Interposition with Sleeve gastrectomy; *LIIDSG*: Laparoscopic Ileal Interposition with Diverted Sleeve Gastrectomy; *LAGB*: Laparoscopic Adjustable Gastric Band; *RYGB*: Roux-en-Y-Gastric Bypass. *DSIT*: Diverted Sleeve Gastrectomy with Ileal Transposition. *II*: Ileal Interposition; *LDJB*: Laparoscopic Duodenal-jejunal Bypass.

Diabetes remission

All studies reported the T2DM remission rate. This rate was defined differently in each study (Table 4.2). HbA1c alone or combined with other parameters was included in the definition of diabetes remission in twenty-three studies. The study carried out by García-Caballero [12] defined diabetes resolution as not taking any glucose-lowering medication, and the study by Cui et al. [22] and Wentworth et al. [20], as the combination of fasting blood glucose (FBG) and postprandial glucose. The most common definition was HbA1c <6% without any glucose-lowering medications. The remission rate ranged from 0% to 90.2% for all types of surgery. The highest remission rate was observed in patients who had undergone LOAGB and the lowest was observed in patients who had undergone DJB.

Our mixed effects meta-analysis model for overall diabetes remission rate produced an estimate of 43% [95% IC 34%-53%, $P < 0.001$] (Figure 4.2).

Additionally, moderator effects of the variables race (Asian vs. non-Asian), preoperative HbA1c, BMI, months of follow-up, duration of diabetes and age on diabetes remission were also assessed, with no significant effects being found in any of them (race: estimate = -0.005, 95% CI [-0.88, 0.89], HbA1c: estimate = -0.17, 95% CI [-0.79, 0.45]; BMI: estimate = 0.086, 95% CI [-0.17, 0.34]; months follow-up: estimate = 0.01, 95% CI [-0.03, 0.05]; years with diabetes: estimate = 0.12, 95% CI [-0.01, 0.26], age: estimate = 0.04, 95% CI [-0.08, 0.15]).

Study	HbA1c at baseline (%)	HbA1c after surgery (%)	Patients in diabetes remission	Number of patients at the end of follow-up	Diabetes remission rate (%)	Definition of diabetes remission in each study
DePaula et al. 2010 [8]	8.5 (1.8)	6.1 (0.9)	36	72	50%	HbA1c <6%
Navarrete et al. 2011[9]	9	6,3	4	10	40%	HbA1c <7% without any antidiabetic medication
Scopinaro et al. 2011[10]	9.1 (1.3)	6.9 (1.1)	4	15	26.7%	FBG ≤125 mg/dl, HbA1C ≤6%, without any antidiabetic medication.
Geloneze et al. 2012[11]	8.9 (1.4)	8 (0.8)	3	18	16.7%	HbA1c <7%
García-Caballero et al. 2012[12]	8.3	6,6	10	13	76.9%	No antidiabetic medication

Heo et al. 2013 [13]	8.2 (1.6)	7.7 (1.9)	2	15	13.3%	HbA1c <6% and any antidiabetic medication
Astarriaga et al. 2013 [14]	8.5 (1.5)	6 (3.8)	6	15	40%	HbA1c <6.5%, FGB<7mmol/L, 2-hour plasma glucose (OGTT) < 11.1 mmol/L, without any antidiabetic medication
Dixon et al. 2013 [15]	9.1 (1.6)	6.8 (1.7)	31	103	30.1%	HbA1c ≤6%
Chen et al. 2014 [16]	9.8 (2.3)	5.9 (7)	2	35	5.7%	HbA1c<6%, FBG <6.1 mmol/L, without any antidiabetic medication
Kim et al. 2014 [17]	9 (1.7)	6 (0.8)	46	51	90.2%	HbA1c <7%
Malapan et al. 2014 [18]	10 (1.8)	7.2 (1.4)	11	29	37.9%	HbA1c <6.5%, without any antidiabetic medication
Ugale et al. 2014 [19]	Nr	Nr	9	22	40.9%	HbA1c <6.5% without any antidiabetic medication
Wentworth et al. 2014 [20]	6.9 (1.2)	6.1 (1)	21	23	52.2%	FBG <7mmol/L, 2h plasma glucose (OGTT)< 11.1 mmol/L
Yin et al. 2014 [21]	9.3 (2.9)	7 (1.3)	19	28	67.9%	FBG<100 mg/dl, HbA1c < 6%, without any antidiabetic medication
Cui et al. 2015 [22]	9 (1.8)	4.5 (1.5)	48	58	82.8%	FBG<7 mmol/L, 2h-PBG <11.1 mmol/L, RBG<11.1 mmol/L
Liang et al. 2015 [23]	8.5 (2)	6,5 (1)	20	80	25%	FBG<110 mg/dl, HbA1c <6%, without any antidiabetic medication
Lee et al. 2015 [24]	9.1 (1.8)	6.8 (1.3)	20	80	25%	HbA1c <6%, without any antidiabetic medication
Kwon et al. 2017 [25]	8.8	Nr	7	15	46.7%	HbA1c <6.5%, without any antidiabetic medication
Wang et al. 2016 [26]	8.2 (1.8)	7.8 (2.2)	14	40	35%	HbA1c <6.5%, FBG <5.6 mmol/L, 2h-PBG <7.8 mmol/L without any antidiabetic medication
Celik et al. 2016 [27]	9.9 (1.7)	6.8 (1.1)	15	33	45.5%	HbA1c <6.5%
Di et al. 2016 [28]	8.3 (1.9)	6.6 (1)	38	66	57.6%	HbA1c <6.5%, FBG<7.0 mmol/L, without any antidiabetic medication
Ramakrishnapillai et al. 2016 [29]	8.8	6.8	16	31	51.6%	HbA1c <6%, without any antidiabetic medication
Zhang et al. 2017 [30]	8.5 (1.7)	6.3 (0.7)	12	25	48%	HbA1c <6%, FBG<5.6 mmol/L, without any antidiabetic medication.
Kim et al. 2017 [31]	7.7 (1.3)	7.3	0	8	0%	HbA1c ≤6.5% , without any antidiabetic medication
Gong et al. 2017 [32]	7.8 (1.7)	6.5 (0.6)	22	31	71%	HbA1c <6.5%, without any antidiabetic medication
Ke et al. 2017 [33]	8.2 (2.1)	6.3 (0.8)	11	39	28.2%	HbA1c <6%, FBG<5.6 mmol/L, without any antidiabetic medications

Table 4.2 Diabetes remission of the studies included in the meta-analysis

FBG: Fasting blood glucose; OGTT: Oral Glucose Test Tolerance; RBG: Random Blood Glucose. 2h-PBG: 2 hour-Postprandial Blood Glucose.

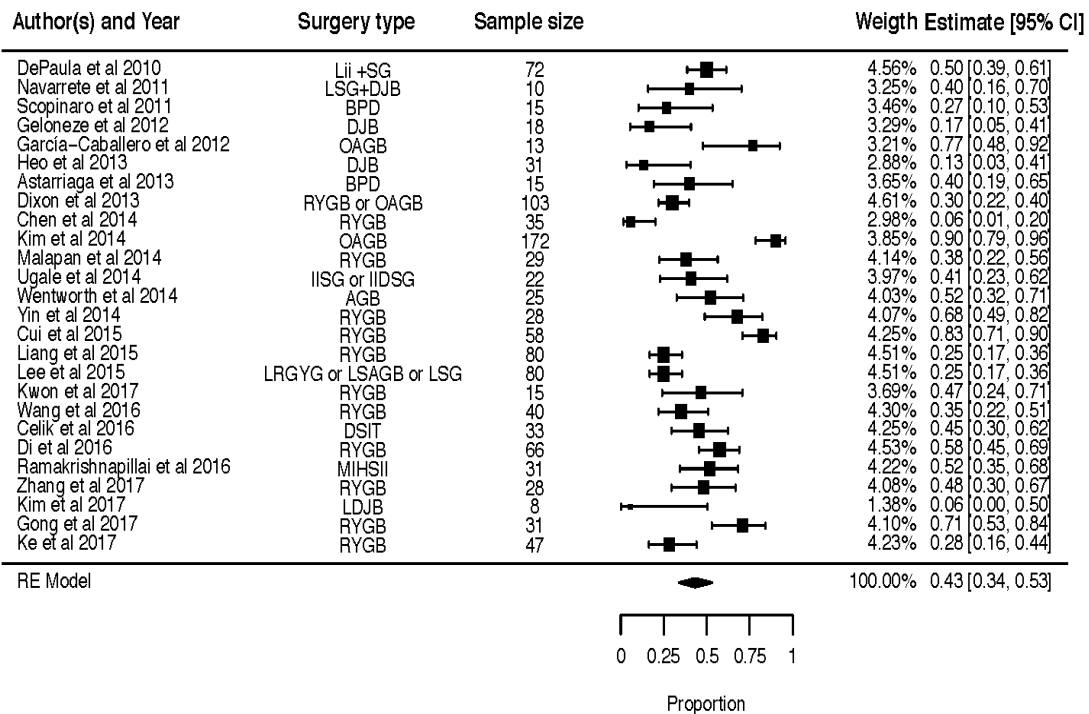


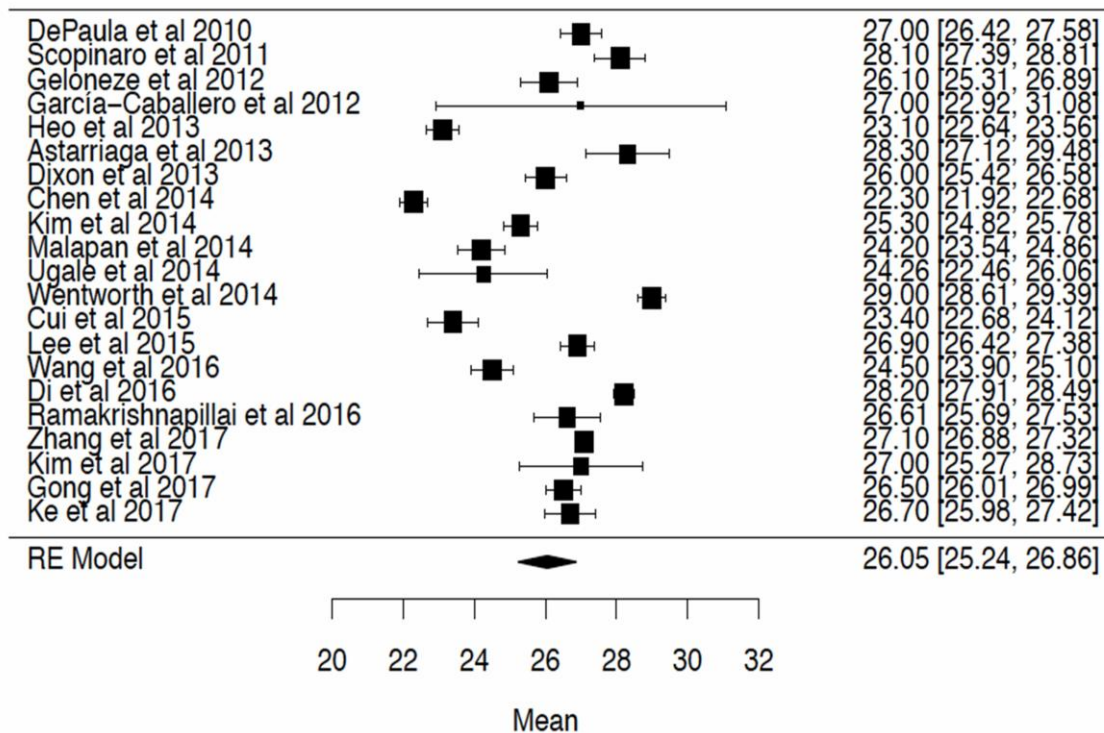
Figure 4.2 Effect of metabolic surgery for T2DM patients with BMI < 30 kg/m²: diabetes remission. CI: confidence interval.

Change in BMI

Twenty-five studies of the meta-analysis included BMI prior to surgery. Mean BMI ranged from 23.1 to 29 kg/m² at baseline and ranged from 20.6 to 26.4 at follow-up.

The meta-analysis estimate of BMI before surgery was 26.05 [95% IC 25.24, 26.86, p<0.001]. The meta-analysis estimate of the 21 studies that included BMI after surgery was 22.48 [IC 95% 21.74, 23.22, p<0.001] (Figure 4.3). The change of BMI was -3.57 kg/m². It was not possible to produce an estimate of variability for this parameter with the data provided in the included studies, thus only the point estimate is given, along with the estimates and their corresponding 95% confidence intervals for the pre- and post-surgery time points.

A



B

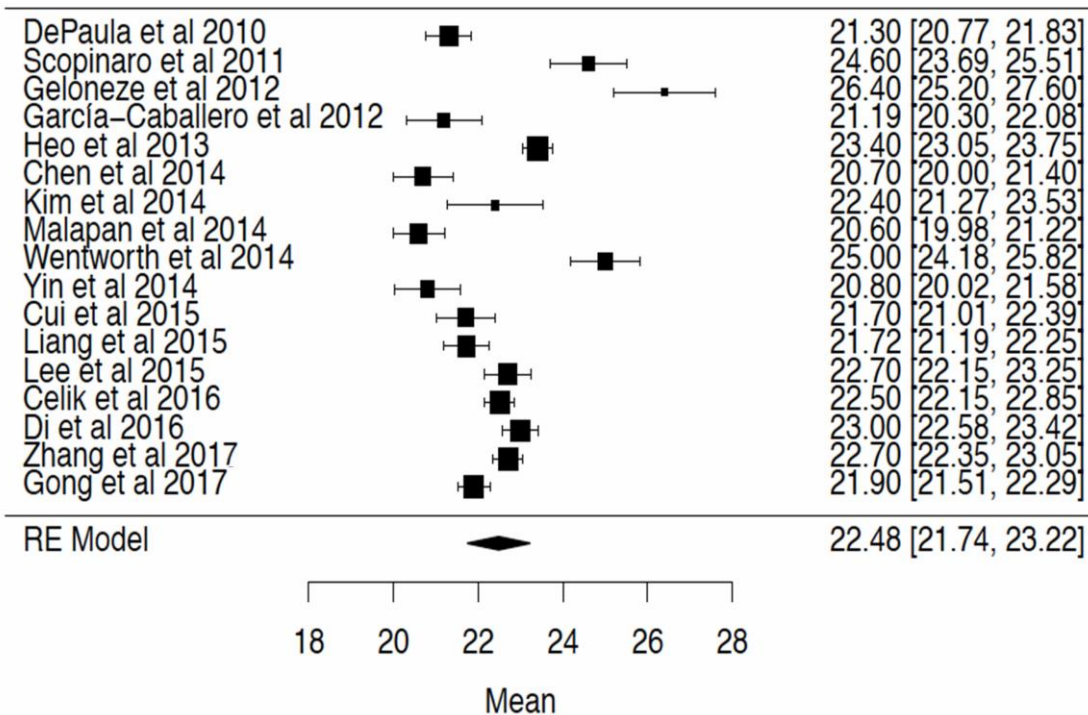


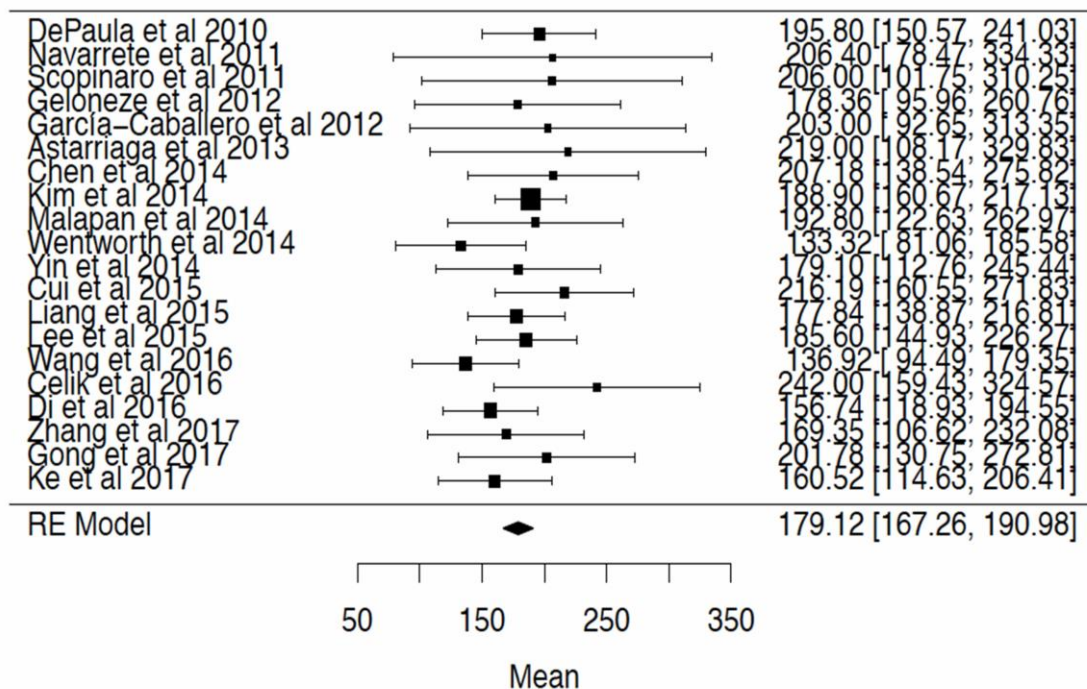
Figure 4.3 A: Meta-analysis of BMI before metabolic surgery in T2DM patients.
 B: Meta-analysis of BMI after metabolic surgery in T2DM patients.
 CI: Confidence interval. BMI: Body mass index.

Change in FBG and HbA1c

Twenty studies included in the meta-analysis reported changes in FBG. FBG prior to the intervention was 179.12 [IC 95% 167.26, 190.98, $p < 0.001$]. The meta-analysis of FBG after intervention was 123.19 [117.30, 129.08, $p < 0.001$] (Figure 4.4). The reduction in FBG was -55.93 mg/dl. As in the case of BMI, no estimate of variability was available for FBG reduction.

Twenty-five studies reported HbA1c prior to surgery and 24 after surgery. HbA1c ranged from 6.9 to 10 at baseline and ranged from 4.5 to 8 at follow-up. The study by Cui et al. [22] showed the greatest change in HbA1c from 9% prior to the intervention, to 4.5% after surgery. The result estimate of our meta-analysis for HbA1c before surgery was 8.69 [8.37, 9.01, $p < 0.001$] and after surgery it was 6.61 [IC 95% 6.27, 6.96, $p < 0.001$](Figure 4.5). The overall reduction in HbA1c was -2.08%.

A



B

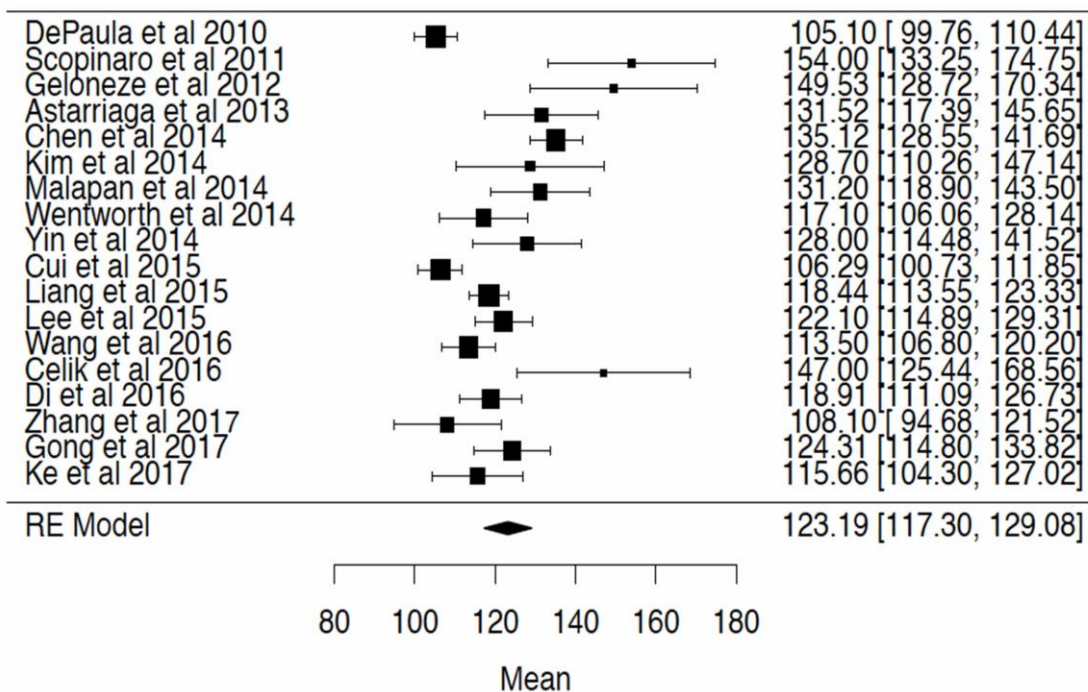


Figure 4.4 A: Meta-analysis of FBG before metabolic surgery in T2DM patients.
 B: Meta-analysis of FBG after metabolic surgery in T2DM patients. CI: confidence interval. FBG: Fasting blood glucose.

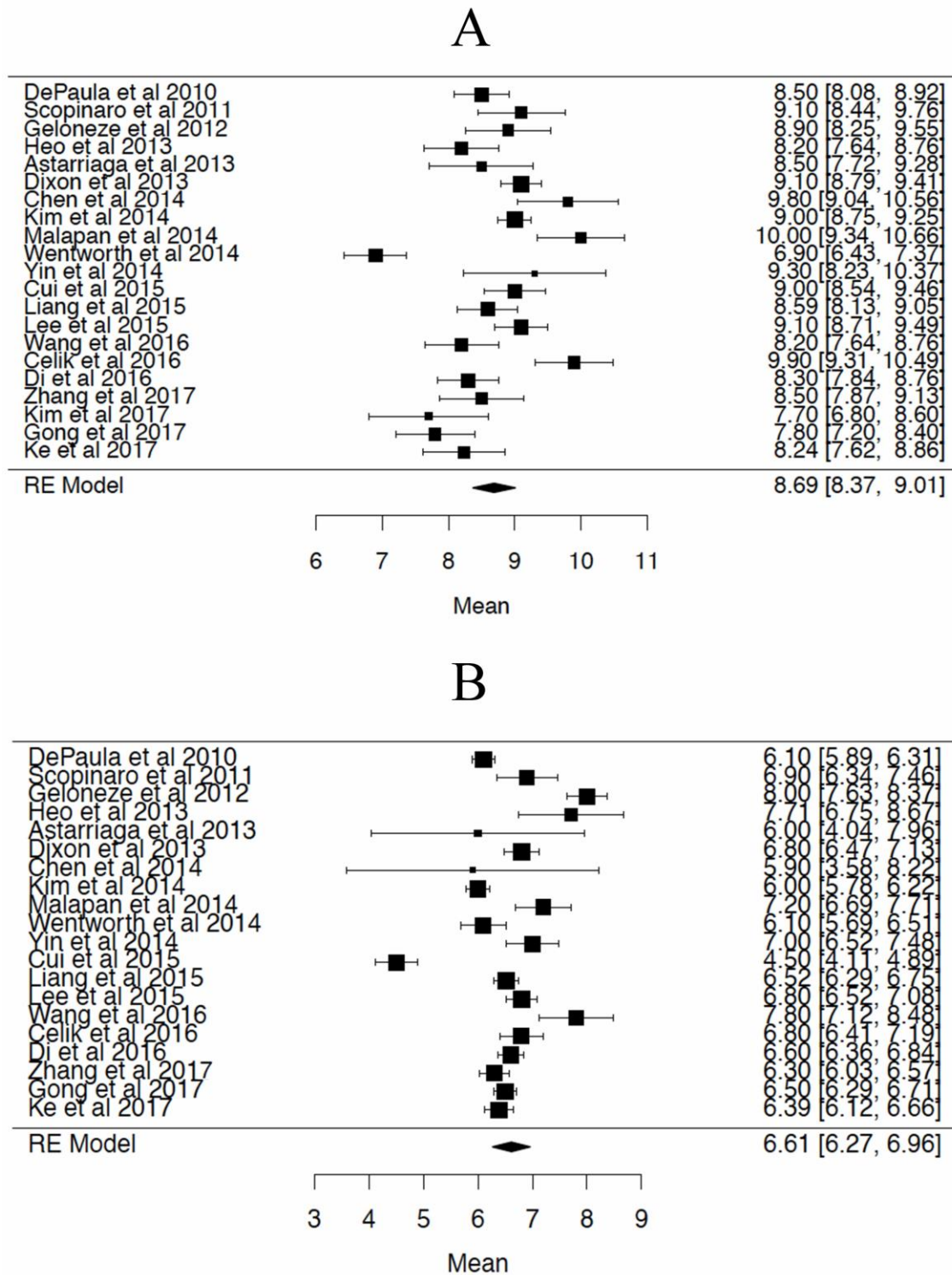


Figure 4.5 A: Meta-analysis of HbA1c before metabolic surgery in T2DM patients.
 B: Meta-analysis of HbA1c after metabolic surgery in T2DM patients. CI: confidence interval.

Insulin profile

C-peptide, insulin and HOMA-IR levels ranged from 1.3 to 5.08 ng/ml, from 4.9 to 40.3 μ U/ml, and from 2 to 12.9, respectively, before surgery, and ranged from 0.97 to 2.3 ng/ml, from 2.9 to 12.97 μ U/ml and from 1.1 to 3.4, respectively, after intervention.

Nine studies reported a reduction in c-peptide and one study reported a slight increase after surgery. As well as that, insulin levels decreased in nine studies and increased in one study. HOMA-IR levels suffered a decrease in nine studies after intervention.

Publication bias

We assessed the possibility of publication bias using a funnel plot representing the results of all the included studies for diabetes remission. As seen in Figure 4.6, the funnel plot is fairly symmetrical, with no obvious bias neither for negative nor for positive results. Thus, no evidence for publication bias was found in the papers included in the meta-analysis.

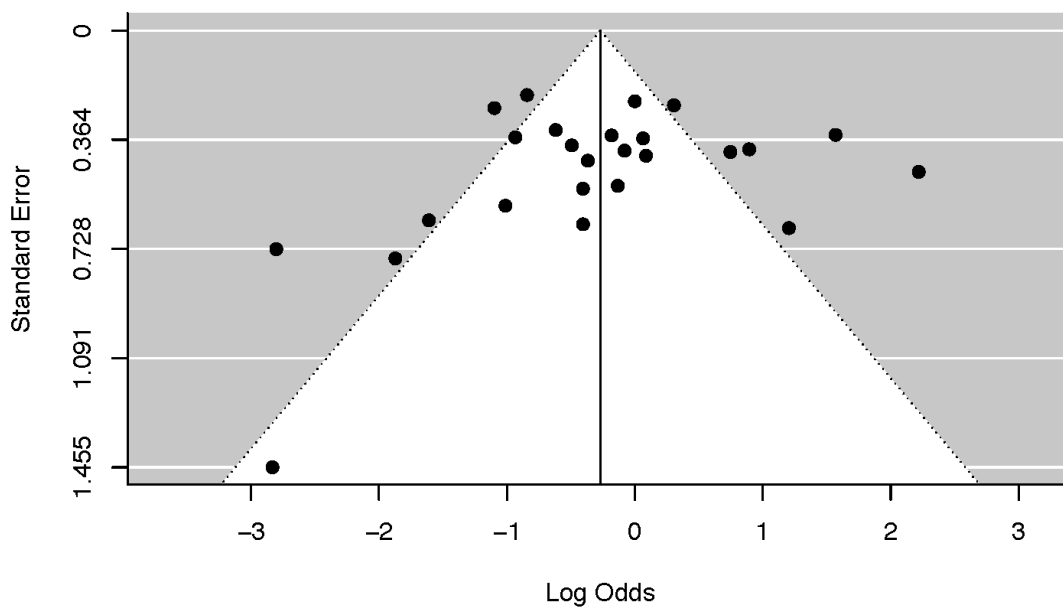


Figure 4.6 Funnel plot representing the results of all the included studies for diabetes remission.

Consistency I²

Consistency was measured by estimating the degree of inconsistency in the results of the studies [34]. Inconsistency was high in all performed meta-analyses, ranging from 86.53% to 97.97%, with the exception of FGB prior to surgery which was 0.17%.

4.5. Discussion

This systematic review and meta-analysis focuses on the effects on glycemic control of ≥ 6 months of several procedures of metabolic surgery on patients with T2DM and BMI < 30 kg/m².

T2DM is often not adequately controlled despite lifestyle changes and optimal medical therapy. Bariatric surgery has shown to be effective in the resolution of obesity comorbidities. The American Diabetes Association (ADA) [35] and other international diabetes organizations proposed a BMI threshold of 30 kg/m² (27.5 in Asian patients) for considering metabolic surgery in patients with T2DM with uncontrolled hyperglycemia. However, several weight loss-independent mechanisms are involved in glycemic improvement such as changes in gut hormones (GLP-1 and ghrelin), bile acid signaling, intestinal nutrient sensing, and alterations in the gut microbiota. These changes lead to increased tissue glucose uptake, reduced hepatic glucose production, improved insulin sensitivity and β -cell function [36, 37], suggesting that BMI at baseline does not predict the glycemic effects after surgery.

A meta-analysis of the 11 published randomized clinical trials directly comparing bariatric/metabolic surgery versus medical/lifestyle interventions for T2DM, provides evidence that surgery is superior for T2DM remission, glycemic control and HbA1c lowering, equally true for patients whose baseline BMI is below or above 35 kg/m². Moreover, T2DM remission rates following bariatric/metabolic surgery are comparable above and below the 35 kg/m² BMI threshold [5]. Another meta-analysis performed by Rao et al. [38] published a diabetes remission rate (BMI <35) ranging from 65% to 93% and the systematic review by Panuzi et al. [39] reported a rate of 72%. Diabetes

remission was achieved in 58-64% of patients in some studies performed in Asian subjects [40, 41]. A diabetes remission rate between 13.3 and 90.2% was reported in a recent systematic review with diabetic patients with BMI < 30 kg/m² [42], which is similar to our findings (between 0 - 90.2%). The best diabetes remission rate was reported by Kim et al. 2014 [17]. The loss of follow-up in this study is remarkable (>50% at the end of the study), so that it could influence the result of its diabetes remission rate. The diabetes remission rate reported by Wentworth et al. [20] could be affected by HbA1c at baseline. The patients underwent AGB and they had a reduction of BMI similar to the rest of studies, nevertheless, the HbA1c at baseline was lower. Mean HbA1c was 6.9% before intervention and 6.3% at the end of the study. This fact might contribute patients reached more easily the diabetes remission. The diversity in the definition of diabetes remission could also explain the heterogeneity in rates of different publications. A diabetes remission rate of 42.4% (defined as the achievement of HbA1c < 6%) was published in a meta-analysis conducted by Baskota et al. [43]. Our results are similar to data published previously (rate estimate of 43% [95% IC 34%-53%, P<0.001]) but our meta-analysis was conducted using the definition of diabetes remission provided by each study.

Our systematic review found several studies in overweight patients that suggested that surgery provided potential benefits in treating T2DM (Gong et al. [32], García-Caballero et al. [12], Cui et al. [22], Kim et al. 2014 [17]), whereas others reported low remissions (Geloneze et al. [11], Heo et al. [13], Chen et al. [16], Kim et al. 2017 [31]). Kim et al. 2017 [31], reported a diabetes remission of 0%, which can be explained by either the small sample included in the study (eight patients) or, as the authors mentioned, LDJB not being an effective procedure for controlling T2DM. It was observed that, DJB was also the procedure used in studies with low diabetes remission rates [11, 13].

Our results also suggested an improvement in glycemic parameters (HbA1c, c-peptide, insulin, HOMA-IR) and BMI after surgery. A reduction of -2.08% of HbA1c was observed after surgery. This finding is similar to data reported in randomized clinical trials with patients with diabetes and BMI < or > 35 kg/m² (a median HbA1c reduction of -2%) [3],

and the HbA1c reduction of -1.88 % reported in the meta-analysis of Baskota et al. [43] (BMI < 30 kg/m²). As well as that, a similar BMI reduction was observed in our study (-3.57 kg/m²) and the study of Baskota et al. [43] (-2.79 kg/m²). However, BMI reduction was higher in the meta-analysis performed with patients with higher BMI (-7.42 to -13.5 kg/m²) [4, 44].

Moderator effects of the variables race (Asian vs. non-Asian), preoperative HbA1c and BMI, months of follow-up of the study, duration of diabetes, and age of patients on diabetes remission were also assessed, with no significant effects being found. Nevertheless, a longer follow-up period and shorter duration of diabetes were found to be two factors benefiting more from bariatric surgery in the meta-analysis by Baskota et al. [43].

This meta-analysis has some limitations:

- 1) Most studies included in the meta-analysis were not randomized and not compared with a non-exposed cohort.
- 2) There are many different definitions of diabetes remission, according to the studies, as well as many different bariatric procedures, thus providing a high inconsistency in the meta-analysis.
- 3) Most studies included in the meta-analysis have a short follow-up and the long-term effect of surgery is unknown. Some studies have a small sample size.

4.6. Conclusions

Based on the current meta-analysis, metabolic surgery could be effective in the achievement of type 2 diabetes remission in BMI < 30 kg/m² patients, and improving glycemic parameters. However, additional randomized studies, with a larger sample size and long-term follow-up should be carried out. To establish a single definition of diabetes remission should be a priority in order to appreciate the real effect of bariatric surgery in T2DM.

4.7. Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interests.

4.8. References

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet*. 2016; 387: 1513–30.
2. Adams TD, Gress RE, Smith SC, Halverson RC, Simper SC, Rosamond WD et al. Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med*. 2007; 357: 753–61.
3. Rubino F, Nathan DM, Eckel RH, Schauer PR, Alberti KG, Zimmet PZ, et al. Metabolic Surgery in the Treatment Algorithm for Type 2 Diabetes: A Joint Statement by International Diabetes Organizations. *Diabetes Care*. 2016; 39: 861-77.
4. Cohen R, Le Roux CW, Junqueira S, Ribeiro RA, Luque A. Roux-En-Y Gastric Bypass in Type 2 Diabetes Patients with Mild Obesity: a Systematic Review and Meta-analysis. *Obes Surg*. 2017; 27: 2733-2739.
5. Cummings DE, Cohen RV. Bariatric/metabolic surgery to treat type 2 diabetes in patients with BMI <35 kg/m². *Diabetes Care*. 2016; 39: 924-33.
6. Alessandro Liberati, Douglas G. Altman, Jennifer Tetzlaff, Cynthia Mulrow, Peter C. Gøtzsche, John P. A. Ioannidis et al. The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration. *PLoS Med*. 2009; 6: e1000100.
7. The Ottawa Hospital Research Institute [Internet]. Canada, The Ottawa Hospital; [Cited 2018, July 16]. Available from: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
8. DePaula AL, Stival AR, DePaula CC, Halpern A, Vêncio S. Impact on dyslipidemia of the laparoscopic ileal interposition associated to sleeve gastrectomy in type 2 diabetic patients. *J Gastrointest Surg*. 2010; 14: 1319-25.
9. Navarrete SA, Leyba JL, Llopis SN. Laparoscopic sleeve gastrectomy with duodenojejunal bypass for the treatment of type 2 diabetes in non-obese patients. *Obes Surg*. 2011; 21: 663-7.
10. Scopinaro N, Adami GF, Papadia FS, Camerini G, Carlini F, Briatore L et al. The effects of biliopancreatic diversion on type 2 diabetes mellitus in patients wit

- h mild obesity (BMI 30-35 kg/m²) and simple overweight (BMI 25-30 kg/m²): a prospective controlled study. *Obes Surg.* 2011; 21: 880-8.
11. Geloneze B, Geloneze SR, Chaim E, Hirsch FF, Felici AC, Lambert G et al. Metabolic surgery for non-obese type 2 diabetes: incretins, adipocytokines, and insulin secretion/resistance changes in a 1-year interventional clinical controlled study. *Ann Surg.* 2012; 256: 72-8.
 12. García-Caballero M, Valle M, Martínez-Moreno JM, Miralles F, Toval JA, Mata JM et al. Resolution of diabetes mellitus and metabolic syndrome in normal weight 24-29 BMI patients with one anastomosis gastric bypass. *Nutr Hosp.* 2012; 27: 623-31.
 13. Heo Y, Ahn JH, Shin SH, Lee YJ. The effect of duodenojejunal bypass for type 2 diabetes mellitus patients below body mass index 25 kg/m²: one year follow-up. *J Korean Surg Soc.* 2013; 85: 109-15.
 14. Astiarraga B, Gastaldelli A, Muscelli E, Baldi S, Camastra S, Mari A et al. Biliopancreatic diversion in nonobese patients with type 2 diabetes: impact and mechanisms. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98: 2765-73.
 15. Dixon JB, Hur KY, Lee WJ, Kim MJ, Chong K, Chen SC et al. Gastric bypass in Type 2 diabetes with BMI < 30: weight and weight loss have a major influence on outcomes. *Diabet Med.* 2013; 30: e127-34.
 16. Chen W, Yan Z, Liu S, Zhang G, Sun D, Hu S. The better effect of Roux-en-Y gastrointestinal reconstruction on blood glucose of nonobese type 2 diabetes mellitus patients. *Am J Surg.* 2014; 207: 877-81
 17. Kim MJ, Hur KY. Short-Term Outcomes of Laparoscopic Single Anastomosis Gastric Bypass (LSAGB) for the Treatment of Type 2 Diabetes in Lower BMI (<30 kg/m²) Patients. *Obes Surg.* 2014; 24: 1044-51.
 18. Malapan K, Goel R, Tai CM, Kao YH, Chang PC, Huang CK. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for nonobese type II diabetes mellitus in Asian patients. *Surg Obes Relat Dis.* 2014; 10: 834-40.
 19. Ugale S, Gupta N, Modi KD, Kota SK, Satwalekar V, Naik V, et al. Prediction of remission after metabolic surgery using a novel scoring system in type 2 diabetes - a retrospective cohort study. *J Diabetes Metab Disord.* 2014; 22; 13: 89.

20. Wentworth JM, Playfair J, Laurie C, Ritchie ME, Brown WA, Burton P et al. Multidisciplinary diabetes care with and without bariatric surgery in overweight people: a randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014; 2: 545-52.
21. Yin J, Xu L, Mao Z, Zhou X, Zhu Z, Chen X et al. Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass for Type 2 Diabetes Mellitus in Nonobese Chinese Patients. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2014; 24: e200-6.
22. Cui JF, Chen T, Shi L, Yan HT, Tang LJ. Gastric bypass surgery in non-obese patients with type 2 diabetes mellitus: a 1-year follow-up of 58 cases in Chinese. *Int J Clin Exp Med.* 2015; 8: 4393-98.
23. Liang H, Guan W, Yang Y, Mao Z, Mei Y, Liu H et al. Roux-en-Y gastric bypass for Chinese type 2 diabetes mellitus patients with a BMI < 28 kg/m²: a multi-institutional study. *J Biomed Res.* 2015; 29: 112-7.
24. Lee WJ, Almulaifi A, Chong K, Chen SC, Tsou JJ, Ser KH et al. The Effect and Predictive Score of Gastric Bypass and Sleeve Gastrectomy on Type 2 Diabetes Mellitus Patients with BMI < 30 kg/m². *Obes Surg.* 2015; 25: 1772-8.
25. Kwon O, Lee YJ, Yu JH, Kim MS, Heo Y. The Recovery of Beta-Cell Function is Critical for Antidiabetic Outcomes of Gastric Bypass in Asian Subjects with Type 2 Diabetes and a Body Mass Index Below 30. *Obes Surg.* 2017; 27: 541-44.
26. Wang G, Zhu L, Li W, Yang X, Li P, Zhu S. Can low BMI Chinese patients with type 2 diabetes benefit from laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass surgery? *Surg Obes Relat Dis.* 2016; 12: 1890-5.
27. Celik A, Cagiltay E, Ugale S, Asci M, Celik BO, Karaca C et al. Diverted sleeve gastrectomy with ileal transposition in overweight, obese, and morbidly obese patients with type 2 diabetes: results of 1-year follow-up. *Surg Obes Relat Dis.* 2016; 12: 541-9.
28. Di J, Zhang H, Yu H, Zhang P, Wang Z, Jia W. Effect of Roux-en-Y gastric bypass on the remission of type 2 diabetes: a 3-year study in Chinese patients with a BMI <30 kg/m². *Surg Obes Relat Dis.* 2016; 12: 1357-63.
29. Ramakrishnapillai P, Pai M, Shams F, Kumar P, Shaji PS, Anithadevi TS et al. Effectiveness of Minimally Invasive Hybrid Surgery for Ileal Interposition (MIHSII) for the Resolution of Type 2 Diabetes. *Surg Innov.* 2016; 23: 42-51.

30. Zhang H, Han X, Yu H, Di J, Zhang P, Jia W. Effect of Roux-en-Y Gastric Bypass on Remission of T2D: Medium-Term Follow-up in Chinese Patients with Different BMI Obesity Class. *Obes Surg.* 2017; 27: 134-42.
31. Kim DJ, Paik KY, Kim MK, Kim E, Kim W. Three-year result of efficacy for type 2 diabetes mellitus control between laparoscopic duodenojejunal bypass compared with laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Ann Surg Treat Res.* 2017; 93: 260-5.
32. Gong K, Li K, Zhang N, Zhu B, Du D, Zhang D et al. Gastric bypass procedure for type 2 diabetes patients with BMI <28 kg/m². *Surg Endosc.* 2017; 31: 1172-9.
33. Ke Z, Li F, Chen J, Gao Y, Zhou X, Sun F et al. Effects of Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass for Type 2 Diabetes Mellitus: Comparison of BMI > 30 and < 30 kg/m². *Obes Surg.* 2017; 27: 3040-7.
34. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ: British Medical Journal.* 2003; 327: 557-60.
35. American Diabetes Association. Obesity Management for the Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care.* 2018; 41 (Suppl 1): S65-S72.
36. Batterham RL, Cummings DE. Mechanisms of diabetes improvement following bariatric/metabolic surgery. *Diabetes Care* 2016; 39: 893-901.
37. Cummings DE, Rubino F. Metabolic surgery for treatment of type 2 diabetes in obese individuals. *Diabetologia.* 2018; 61: 257-64.
38. Rao WS, Shan CX, Zhang W, Jiang DZ, Qiu M. A meta-analysis of short-term outcomes of patients with type 2 diabetes mellitus and BMI ≤ 35 kg/m² undergoing Roux-en-Y gastric bypass. *World J Surg.* 2015; 39: 223-30.
39. Panunzi S, De Gaetano A, Carnicelli A, Mingrone G. Predictors of remission of diabetes mellitus in severely obese individuals undergoing bariatric surgery: do BMI or procedure choice matter? A meta-analysis. *Ann Surg.* 2015; 261: 459-67.
40. Lakdawala M, Shaikh S, Bandukwala S, Remedios C, Shah M, Bhasker AG. Roux-en-Y gastric bypass stands the test of time: 5-year results in low body mass index (30-35 kg/m²) Indian patients with type 2 diabetes mellitus. *Surg Obes Relat Dis.* 2013; 9: 370-8.
41. Hsu CC, Almulaifi A, Chen JC, Ser KH, Chen SC, Hsu KC, et al. Effect of Bariatric

- Surgery vs Medical Treatment on Type 2 Diabetes in Patients With Body Mass Index Lower Than 35: Five-Year Outcomes. *JAMA Surg.* 2015; 150: 1117-24.
42. Huang ZP, Guo Y, Liu CQ, Qi L, Zou DJ, Zhou WP. The effect of metabolic surgery on nonobese patients (BMI<30 kg/m²) with type 2 diabetes: a systematic review. *Surg Obes Relat Dis.* 2018; 14: 810-20.
 43. Baskota A, Li S, Dhakal N, Liu G, Tian H. Bariatric Surgery for Type 2 Diabetes Mellitus in Patients with BMI <30 kg/m²: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015; 10: e0132335.
 44. Kang JH, Le QA. Effectiveness of bariatric surgical procedures: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96: e8632.

Supplementary table

Studies	Selection				Comparability Was the study controlled for confounders adequate?	Exposure/Outcome		
	S1	S2	S3	S4		O1	O2	O3
Depaula et al. 2010	*		*	*		*	*	*
Navarrete et al. 2011	*		*	*		*	*	*
Scopinaro et al. 2011	*	*	*	*	*	*	*	*
Geloneze et al. 2012	*	*	*	*	*	*	*	*
García-Caballero et al. 2012	*		*	*		*	*	*
Dixon et al. 2013	*		*	*		*	*	*
Heo et al. 2013	*		*	*		*	*	
Astarriaga et al. 2013	*	*	*	*	*	*	*	*
Chen et al. 2014	*		*	*		*	*	*
Kim et al. 2014	*		*	*		*	*	
Malapan et al. 2014	*		*	*		*	*	*
Ugale et al. 2014	*		*	*		*	*	*
Wentworth et al. 2014	*	*	*	*	*	*	*	*
Yin et al. 2014	*		*	*		*	*	*
Cui et al. 2015	*		*	*		*	*	*
Liang et al. 2015	*		*	*		*	*	*
Lee et al. 2015	*		*	*		*	*	*
Kwon et al. 2016	*		*	*		*	*	*
Wang et al. 2016	*		*	*		*	*	*
Celik et al. 2016	*		*	*		*	*	*
Di et al. 2016	*		*	*		*	*	*
Ramakrishnapillai et al. 2016	*		*	*		*	*	*
Zhang et al. 2016	*		*	*		*	*	*
Kim et al. 2017	*		*	*		*	*	*
Gong et al. 2017	*		*	*		*	*	*
Ke et al. 2017	*		*	*		*	*	*

Newcastle- Ottawa scale. Quality assessment of the included studies in the meta-analysis.

S1: Representativeness of the exposed cohort; S2: Selection of the non exposed cohort; S3: Ascertainment of exposure; S4: Demonstration that outcome of interest was not present at start of study.

O1: Assessment of outcome; O2: Was follow-up long enough for outcomes to occur; O3: Adequacy of follow up of cohorts.

CAPÍTULO 5

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Abreviaturas

#

%EWL: %Excess Weight Loss

%TWL: %Total Weight Loss.

A

ADA: American Diabetes Association.

AGLP-1: Análogos de GLP-1.

B

BPD: Biliopancreatic Diversion.

G

GIP: Gastric inhibitory polypeptide.

GLP-1: Glucagon-like peptide 1

H

HbA1c: Hemoglobina glicosilada.

HDL: High density lipoprotein.

HOMA-IR: Homeostasis Assesment Model of Insulin Resistance.

HTA: Hipertensión arterial.

Capítulo 5

I

IC: Intervalo de confianza.

IDPP-4: Inhibidores de la dipeptidil peptidasa de tipo 4.

IMC: Índice de masa corporal.

ISGLT-2: Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2.

L

LAGB: Laparoscopic adjustable gastric band.

O

OR: Odds ratio.

R

RYGB: Roux-en-Y Gastric Bypass.

V

VSG: Vertical sleeve gastrectomy.

5.1. Discusión general de los resultados

En los últimos años se han publicado numerosos artículos sobre el beneficio de la cirugía bariátrica en las comorbilidades asociadas a la obesidad. Uno de los beneficios es la reducción del riesgo cardiovascular. Los pacientes con DM2 presentan un elevado riesgo cardiovascular previo a la cirugía y experimentan una reducción del mismo tras la intervención [1], al reducir en conjunto los diversos factores de riesgo (hipertensión, dislipemia, etc) y también, con la mejoría del control glucémico. Los pacientes con prediabetes presentan también riesgo cardiovascular elevado [2] y por tanto, sería esperable un comportamiento similar a los pacientes con diabetes tras la cirugía.

El objetivo principal de la tesis es evaluar si existen diferencias en el riesgo cardiovascular entre pacientes con obesidad mórbida y DM2 y pacientes con obesidad mórbida y prediabetes antes y después de someterse a cirugía bariátrica, con un seguimiento de 5 años tras la intervención quirúrgica. Para ello se hizo un estudio retrospectivo, disponible en el capítulo 3, realizado con 105 pacientes con obesidad (48 con DM2 y 57 con prediabetes) intervenidos de cirugía bariátrica entre los años 2000 y 2011. Se evaluó el riesgo cardiovascular pre y poscirugía mediante *Framingham Risk Score* [3], así como la evolución de los distintos factores de riesgo cardiovascular de forma independiente (parámetros de metabolismo hidrocarbonado, hipertensión, y dislipemia), síndrome de apnea obstructiva del sueño, y parámetros relacionados con el peso. Como era de esperar, se encontró un elevado porcentaje de pacientes (26,1%) con riesgo cardiovascular elevado (calculado con la ecuación de Framingham) antes de la cirugía. Diversos estudios publicados muestran una correlación entre los factores de riesgo cardiovascular (elevación de presión arterial sistólica y diastólica, niveles elevados de triglicéridos y descenso de colesterol HDL) y la obesidad [4-9], así como la relación entre estos factores y un mayor nivel de HbA1c [6]. Sin embargo, ninguno de estos estudios observó relación entre el IMC y los niveles HbA1c.

En el artículo incluido en el capítulo 3, se estudió además la evolución del riesgo cardiovascular en el tiempo y su asociación con los niveles de glucosa, de manera que los niveles más elevados de glucosa se asociaban a mayor riesgo cardiovascular previo a la cirugía. Se observó un descenso significativo del riesgo cardiovascular a los 12

Capítulo 5

meses de la cirugía. Todos los pacientes alcanzaron un riesgo cardiovascular similar tras la intervención, sin embargo, los pacientes que con niveles de glucosa más elevados inicialmente, son lo que más se beneficiaron de la cirugía, en lo referente a la reducción de este riesgo (OR = 0.44 [0.27, 0.71], $p < 0.001$).

Al dividir los pacientes inicialmente en DM2 y prediabetes, el riesgo cardiovascular fue mayor en el primer grupo. Ambos grupos descendían su riesgo cardiovascular tras la cirugía, pero tras 12 meses de seguimiento, eran los pacientes con DM2 los que más reducción presentaron (OR 0.40 [0.30, 0.63], $p < 0.001$). Diversos estudios observacionales han demostrado una reducción de las enfermedades cardiovasculares (infarto de miocardio, ictus y otros eventos cardiovasculares) en los pacientes con obesidad operados de cirugía bariátrica comparado con sujetos no intervenidos [10-12]. Un estudio reciente ha demostrado una reducción del riesgo cardiovascular (medido con la ecuación UKPDS) en pacientes con DM2 intervenidos de cirugía bariátrica y seguidos durante un periodo de 3 años [13]. Otro estudio publicado, de características retrospectivas con 20235 pacientes con obesidad y DM2, evidenció un menor riesgo de eventos macrovasculares en los pacientes sometidos a cirugía bariátrica, comparados con los sujetos no intervenidos [14]. Además, un metanálisis publicado en 2018 en el que se incluyeron 17532 pacientes, demostró que la cirugía metabólica impedía en mayor grado el desarrollo de las complicaciones microvasculares de la diabetes (OR 0.26, 95% (0.16, 0.42); $p < 0.001$), comparado con el tratamiento médico. Incluso, la cirugía metabólica era capaz de mejorar la nefropatía diabética preexistente a la intervención [15].

Se ha demostrado que la hiperglucemia, incluso en estadios iniciales, puede dañar las células endoteliales mediante un mecanismo de estrés oxidativo y favoreciendo complicaciones vasculares futuras. Este podría ser el caso de la prediabetes, que se considera un estado metabólico en el que el individuo ya presenta niveles más elevados de glucemia, aunque no alcance el rango de diabetes. Las oscilaciones en los niveles de glucosa también se han considerado perjudiciales para el sistema circulatorio. El tratamiento temprano de la hiperglucemia sería necesario para evitar futuras complicaciones [16]. El estudio retrospectivo que se ha realizado en esta tesis

demuestra que son los pacientes con DM2 los que más se beneficiarían de la reducción del riesgo cardiovascular tras la intervención de cirugía bariátrica, pero los pacientes con prediabetes también disminuyen su riesgo cardiovascular basal. Los pacientes con prediabetes mostraron una reducción significativa del riesgo 12 meses tras la cirugía (OR: 0.49 [0.40, 0.60], $p < 0.001$), comparado con su riesgo inicial. Este fenómeno podría deberse a que los pacientes con prediabetes, presentan además otros factores de riesgo cardiovascular que tras la cirugía bariátrica mejoran y conllevan a una reducción global del riesgo.

En cuanto a la evolución tras la cirugía de los distintos parámetros estudiados de forma independiente (colesterol LDL, HOMA-IR, péptido c, presión arterial sistólica, presión arterial diastólica, IMC, porcentaje de masa grasa, glucosa plasmática en ayunas y HbA1c) y otras comorbilidades asociadas a la obesidad (apnea obstructiva del sueño), se observó en nuestro estudio una franca mejoría de todos ellos. Setenta pacientes completaron el seguimiento completo de 5 años tras la intervención quirúrgica. El porcentaje de pacientes con dislipemia pasó del 62,9% al 12,8% (3 pacientes presentaban DM2 antes de la cirugía y 6 pacientes tenían prediabetes). La hipertensión estaba presente en el 81,9% de los pacientes antes de la cirugía y tras la intervención se resolvió en el 50% de los sujetos con DM2 y en el 57,9% de los pacientes con prediabetes precirugía. El porcentaje de pacientes con apnea obstructiva del sueño también se redujo del 32,4% al 7,14%. Estos resultados son similares a los datos ya publicados en la literatura: la cirugía bariátrica ha demostrado beneficios en los factores de riesgo cardiovascular en estudios observacionales como el *Swedish Obese Study* [17] y en ensayos clínicos aleatorizados [13, 18-31].

En el estudio del artículo incluido en el capítulo 3, también se evaluó la evolución de la pérdida de peso. Se observó un porcentaje total de pérdida de peso (%TWL: %Total Weight Loss) y un porcentaje de exceso de peso perdido (%EWL: %Excess Weight Loss) al año de la cirugía del 32,8% y 63,4% respectivamente, en los pacientes que inicialmente presentaban DM2 antes de la cirugía y del 34% y 69,5% en el grupo de pacientes con prediabetes. No se observaron diferencias significativas en la pérdida de peso entre ambos grupos, ni al año ni a los 5 años de seguimiento. Un metanálisis en el

Capítulo 5

que se incluyeron 136 estudios, la mayoría con un seguimiento a corto plazo (<5 años), en los que se incluyeron más de 22000 intervenciones de cirugía bariátrica, objetivó un porcentaje de exceso de peso perdido del 61,6% para la técnica quirúrgica *bypass* gástrico en Y de Roux (RYGB) [32], que es un porcentaje similar al obtenido en el estudio realizado en el capítulo 3, tanto en pacientes con DM2 como en prediabetes.

La evolución del control glucémico en los pacientes intervenidos fue favorable tanto en los pacientes con DM2 como en los que tenían prediabetes. La tasa de remisión de la DM2 fue del 92% a los 5 años de seguimiento. El descenso medio de HbA1c fue del 2,05% en los pacientes con DM2 y del 0,37% en los pacientes con prediabetes. Ningún paciente con prediabetes antes de la cirugía desarrolló DM2 durante el seguimiento tras la intervención. Al comparar con los resultados publicados, el *Swedish Obese Study* presentó una remisión de la DM2 del 72% a los 2 años y del 36% a los 10 años [17] y diversos ensayos clínicos aleatorizados muestran una remisión en el 30-63% de los pacientes. El descenso medio de HbA1c obtenido con la cirugía en estos estudios fue entorno al 2% [33], que es una cifra similar a nuestros resultados. Otra revisión sistemática que incluyó 73 estudios con 19543 pacientes, indicó una remisión/mejoría de la DM2 del 73%, 54% para la hipertensión y 65% para la dislipemia, con una media de exceso de peso perdido entorno al 54% para todas las técnicas quirúrgicas [34].

El estudio sobre el riesgo cardiovascular en pacientes con obesidad y diabetes o prediabetes (capítulo 3), presenta algunas limitaciones: en primer lugar, se trata de un estudio retrospectivo. Además, los pacientes fueron incluidos para la cirugía con criterio de cirugía bariátrica ($IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$ o $IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$ con comorbilidades) y muchos de ellos fueron diagnosticados de DM2 o prediabetes en la evaluación prequirúrgica (la mayoría presentaban un aceptable control glucémico). Por último, hubo una pérdida de 35 pacientes durante el seguimiento por derivación a sus hospitales de referencia, lo que impidió el acceso a la recogida de sus datos.

Como conclusión del estudio, la cirugía bariátrica es efectiva en la reducción del riesgo cardiovascular en pacientes con obesidad y DM2 o prediabetes, aunque los primeros son los que más se beneficiaron. También fue efectiva en la resolución de los demás factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, dislipemia), pérdida de peso y apnea

obstructiva del sueño. Son necesarios más estudios para considerar la prediabetes como un criterio para el tratamiento con cirugía metabólica en pacientes con IMC \geq 35 kg/m².

Lo cierto es que no siempre se puede o se debe recurrir a la cirugía bariátrica/metabólica cuando el IMC es elevado y existe DM2. En la actualidad se han aprobado nuevas terapias farmacológicas para el abordaje del tratamiento de la obesidad y la diabetes tipo 2. Uno de los objetivos secundarios de la tesis, fue realizar una revisión bibliográfica para comparar los resultados obtenidos en pérdida de peso y control glucémico del tratamiento farmacológico y del tratamiento quirúrgico (cirugía bariátrica/metabólica) en pacientes con DM2 y obesidad (artículo incluido en el capítulo 2 de la tesis). Se ha llevado a cabo una revisión de la terapia para la DM2 prestando especial atención a aquellos fármacos que además de conseguir el control glucémico presentan un efecto adicional en la pérdida de peso, lo que favorece el control de la enfermedad. En la revisión del tratamiento farmacológico para la obesidad se han tenido en cuenta solo los estudios clínicos llevados a cabo en pacientes con DM2. Los resultados obtenidos de la investigación indican que, dentro de los fármacos utilizados para el tratamiento de la diabetes, los ISGLT-2 y AGLP-1 son aquellos de elección en los pacientes que además presentan obesidad. Los ISGLT-2 producen una reducción de HbA1c entre 0,45 y 1,03 % y una reducción ponderal entre 2,2 y 3,6 kg de peso respecto al peso inicial del individuo [35]. Los AGLP-1 producen una reducción de HbA1c entre 0,4 y 1,7% [36] y una pérdida de peso entre 0,9 y 5,3 kg [37, 38]. La combinación de ambos tipos de fármacos supone un efecto sinérgico y de mayor potencia. En el estudio AWARD-10, la combinación de ISGLT-2 con dulaglutide 1,5 mg semanal subcutáneo conseguía un descenso de 1,34 % de HbA1c tras 24 semanas de tratamiento en pacientes con DM2 [39] y, en el estudio DURATION 8, en el cual se combinaba el tratamiento con ISGLT-2 (Dapagliflozina) y exenatide semanal subcutáneo, conseguía un descenso del 2% de HbA1c y una reducción de 3,4 kg de peso [40]. La combinación de canagliflozina y AGLP-1 ha demostrado también beneficios en el peso y presión arterial sistólica [41]. Por tanto, estos fármacos son de elección en pacientes con DM2 y sobrepeso u obesidad.

Capítulo 5

Otros fármacos disponibles en el arsenal terapéutico para la DM2 tiene un efecto neutro en el peso (IDPP-4) o producen aumento del mismo (insulina, sulfonilureas y tiazolidinedionas), dificultando el alcance del buen control metabólico en la DM2 [42]. Otras terapias, como la metformina, presentan un efecto modesto, produciendo un efecto neutro o pequeñas pérdidas de peso asociadas a disminución de la ingesta [43].

Además de los beneficios en la pérdida de peso y control glucémico, los ISGLT-2 y AGLP-1 han demostrado presentar beneficios a nivel cardiovascular. En el caso de los fármacos glucosúricos, los estudios EMPA-REG [44] y CANVAS [45] demostraron una disminución de eventos cardiovasculares y renales en pacientes con DM2 tratados con empagliflozina y canagliflozina respectivamente. Recientemente, se han publicado los resultados del estudio DECLARE-TIMI-58 en el que se incluyeron pacientes con DM2 (una proporción importante de pacientes sin enfermedad cardiovascular), a los que se aleatorizó a tratamiento con placebo o dapagliflozina 10 mg/día y con una mediana de seguimiento de 4,4 años, ha demostrado un descenso en la tasa de muerte cardiovascular o de hospitalización por insuficiencia cardíaca en el grupo de los pacientes tratados con dapagliflozina [46].

De igual modo, los AGLP-1, en concreto liraglutide y semaglutide en los estudios LEADER [47] y SUSTAIN [48], han demostrado disminución en eventos renales y cardiovasculares. Estos fármacos presentan efectos pleiotrópicos sobre el sistema cardiovascular y otros factores de riesgo como la presión arterial, los lípidos y el peso.

En la revisión de los fármacos aprobados específicamente para la pérdida de peso en la obesidad, los estudios clínicos realizados en pacientes con DM2 muestran que los fármacos más efectivos en el control glucémico son orlistat, liraglutide y fentermina/topiramato, produciendo una reducción de HbA1c entre 1,3 y 3,16% [49, 50, 51]. La pérdida de peso aproximada se encuentra entre 4 y 6 kg, siendo el fármaco más potente liraglutide. Los fármacos para la obesidad no están exentos de efectos adversos, sobre todo aquellos que actúan a nivel del sistema nervioso central y pueden además producir efectos nocivos en el sistema cardiovascular. En concreto, fentermina/topiramato puede aumentar la frecuencia cardíaca y naltrexona/bupropion, puede producir aumento de la presión arterial y la frecuencia

cardiaca. En un estudio publicado recientemente [52], se observó que el uso de lorcaserina en pacientes con sobrepeso u obesidad con elevado riesgo cardiovascular, facilitaba la pérdida de peso sin aumentar la tasa de eventos cardiovasculares en comparación con el tratamiento con placebo. Una publicación posterior del mismo ensayo clínico muestra además una disminución en el riesgo y la incidencia de diabetes, así como de complicaciones microvasculares y adicionalmente induce la remisión de la diabetes [53]. Por todo lo anterior, es importante individualizar el tratamiento y la elección se debe realizar en función de las características del paciente.

El tratamiento quirúrgico de la obesidad se ha indicado tradicionalmente en pacientes con $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$ o $IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$ con comorbilidades como la dislipemia, la hipertensión y la DM2. En los últimos años el número de intervenciones quirúrgicas se ha incrementado, dado sus buenos resultados en reducir a largo plazo la mortalidad y las comorbilidades de la obesidad. En una revisión de los estudios publicados sobre cirugía bariátrica/metabólica, se ha observado que la cirugía produce una pérdida de peso del individuo entre 15-30% [54]. Otros datos publicados son los que ofrece un metaanálisis de 136 estudios, donde el porcentaje de exceso de peso perdido medio mayor se obtenía con la técnica de derivación biliopancreática (BPD) (70,1%) seguido de la gastrectomía vertical (VSG) (68,2%) y del *bypass* gástrico en Y de Roux (RYGB) (61,6%) y la banda gástrica laparoscópica ajustable (LAGB) (47,5%) [32]. Al comparar las dos técnicas quirúrgicas más frecuentes (el *bypass* gástrico y el *sleeve*), se observa que el *bypass* gástrico produce más pérdida de peso, pero existe muy poca diferencia entre ambas técnicas (1-2 puntos de IMC) [55].

Como se ha comentado previamente, la cirugía bariátrica/metabólica es una técnica efectiva en la resolución de la DM2. Se alcanza un descenso medio del 2% de HbA1c tras la cirugía frente al 0,5% con el tratamiento médico habitual [33]. Todavía no se ha realizado un ensayo clínico que compare el efecto de la cirugía y los resultados obtenidos con los nuevos fármacos dirigidos al tratamiento de la obesidad. El orden en cuanto a la efectividad de la técnica en resolución de la DM2 sería BPD > RYGB > VSG > LAGB. Aunque la derivación biliopancreática es la más efectiva en la pérdida de peso y resolución de la diabetes, no es la que más se utiliza porque presenta mayor número

de complicaciones nutricionales por la malabsorción. Por tanto, la técnica de elección para la resolución de la DM2 es el *bypass* gástrico en Y de Roux, aunque la gastrectomía vertical también es una técnica a considerar por su frecuencia de uso y sus buenos resultados. Se han publicado números estudios comparativos sobre los distintos tipos de procedimientos quirúrgicos. En una revisión sistemática publicada recientemente se observó que, en función de la calidad de los estudios incluidos en los análisis, los resultados eran distintos [55]. De esta manera, cuando se analizaban estudios de cualquier calidad, se obtenía un resultado positivo a favor del *bypass* gástrico en la remisión de la diabetes frente a la gastrectomía vertical. Sin embargo, una revisión que incluyó solo ensayos clínicos aleatorizados y controlados, indicó que ambas técnicas (el *bypass* gástrico y la gastrectomía vertical) eran igualmente efectivas en la remisión o mejora de la diabetes [56]. Otro ensayo clínico de larga duración, mostró que los pacientes intervenidos con *bypass* gástrico en Y de Roux precisaban menor cantidad de medicación hipoglucemiante comparado con la técnica de gastrectomía vertical, aunque el control glucémico fue similar en ambos grupos [57].

La cirugía bariátrica/metabólica no está exenta de riesgos y complicaciones. Por una parte los riesgos derivados del acto quirúrgico y por otra parte, es necesario el seguimiento nutricional a largo plazo para evitar déficit de vitaminas.

Nuevas terapias farmacológicas podrían estar disponibles en el futuro. La combinación de fentermina/lorcaserina o canagliflozina/fentermina han demostrado mejoría en la pérdida de peso [58, 59]. Otros tratamientos, que se encuentran en estudio son los agonistas de los receptores de melanocortina 4, inhibidores de la enzima metionil aminopeptidasa 2 y péptidos intestinales (péptido YY (3-36), agonistas de los receptores de PYY y antagonistas de la ghrelina), fármacos híbridos (actúan doblemente sobre los receptores de GLP-1 y GIP (gastric inhibitory polypeptide), o receptores de GLP-1 y GLP-2 o en receptores de GLP-1 y glucagón) y fármacos agonistas de triple acción. En cuanto a la cirugía, también se encuentran en estudio nuevas técnicas como la transposición ileal y sus variantes, el *bypass* duodeno-yeyunal con o sin gastroplastia vertical, la técnica de *Endobarrier*, y técnicas en las que interviene el duodeno con el íleon y yeyuno.

Como se ha comentado previamente, para la elección del tratamiento para la obesidad es necesario individualizar en función de las características del paciente. Según la evidencia disponible, la cirugía bariátrica/metabólica sería de forma global, más potente a largo plazo en la reducción de peso y en el control glucémico en comparación con los fármacos, pero tiene el inconveniente del riesgo quirúrgico y de los déficits nutricionales que requieren suplementación y seguimiento médico de por vida. Los nuevos fármacos disponibles para la obesidad consiguen una reducción de peso moderada y una mejoría del control glucémico variable en función de la molécula utilizada, pero es necesario tener en cuenta sus efectos secundarios. Una opción terapéutica interesante sería la combinación de ambas terapias. En un estudio realizado en pacientes con obesidad y comorbilidades que se sometieron a cirugía bariátrica, experimentaron la mayor pérdida de peso durante el primer año tras la cirugía, con estabilización de la pérdida de peso del segundo al tercer año de seguimiento en el caso de los pacientes a los que se les había realizado la banda gástrica ajustable laparoscópica. La técnica del *bypass* gástrico en Y de Roux producía una menor pérdida ponderal a partir del segundo año de seguimiento [60]. Los fármacos para la obesidad se podrían utilizar en pacientes que no obtengan una pérdida de peso adecuada tras la cirugía o que experimenten una ganancia de peso a largo plazo [61].

Una vez estudiado el efecto de la cirugía bariátrica/metabólica en pacientes con obesidad y alteración del metabolismo hidrocarbonado, y comprobada la amplia literatura que avala los beneficios de la cirugía bariátrica/metabólica, se planteó qué efecto tendría la cirugía metabólica sobre el control glucémico en pacientes con IMC <30 kg/m². Diversos estudios respaldan la implicación de otros mecanismos independientes de la pérdida de peso en la mejoría o resolución de la DM2 que se producen tras la cirugía [62-65]: aumento de la secreción postprandial de hormonas intestinales (GLP-1), cambios en los ácidos biliares, un incremento del metabolismo de la glucosa en el intestino delgado, cambios en el microbioma intestinal y en los mecanismos de detección de nutrientes en el tracto digestivo que modulan la sensibilidad a la insulina, exclusión de los nutrientes de la zona proximal del duodeno o intestino delgado y regulación a la baja de factores incretínicos no identificados. Estos

mecanismos contribuyen al efecto “antidiabético” de la cirugía y en principio, todos los pacientes con DM2 podrían beneficiarse independientemente de su peso inicial antes de la intervención quirúrgica.

Teniendo en cuenta lo descrito anteriormente, la ADA (Asociación Americana de Diabetes) en 2018 recomienda considerar la cirugía metabólica en pacientes con IMC ≥ 30 kg/m² (27,5 kg/m² en población asiática) con DM2 no controlada [66]. Para el desarrollo del último de los objetivos secundarios de la tesis, se ha realizado el estudio incluido en capítulo 4. El objetivo fue investigar si la cirugía metabólica era efectiva en la resolución de la DM2 en pacientes que presentaban un IMC < 30 kg/m², en decir, sin obesidad. Para ello se llevó a cabo una revisión sistemática y posterior metaanálisis de los estudios publicados en los últimos 10 años en los que se aplicaba cirugía metabólica a sujetos con las características descritas anteriormente. Como resultados de la búsqueda, inicialmente se identificaron 5983 artículos en las bases de datos de Pubmed, Ovid y Cochrane library. Tras la revisión de los artículos se identificaron 26 estudios que fueron los que finalmente se incluyeron en el metaanálisis. Dichos estudios incluían diversas técnicas quirúrgicas de cirugía metabólica, siendo la más frecuente la técnica del *bypass* gástrico en Y de Roux. La media de seguimiento tras la cirugía variaba desde 6 meses hasta 42,1 meses, siendo los 12 meses el tiempo de seguimiento más frecuente. La muestra de pacientes incluidos en los estudios variaba desde un mínimo de 8 hasta un máximo de 172. En la evaluación de la calidad de los estudios se empleó la escala *Newcastle Ottawa*, para estudios observacionales. La calidad de los estudios clínicos incluidos en el metaanálisis difiere de los estudios clínicos realizados en pacientes con obesidad, ya que la mayoría son no aleatorizados y no controlados, excepto el estudio de Wentworth et al. [67]. Sin embargo, los ensayos clínicos realizados en obesidad y diabetes son de mayor calidad, ya que son aleatorizados, controlados y un seguimiento tras la cirugía más prolongado (entorno a 5 años) [33]. Otros estudios observacionales, presentan un seguimiento incluso mayor (≥ 10 años) como es el caso del *Swedish Obese Study* [17].

Existen varias definiciones de remisión de DM2 en los estudios incluidos en el metaanálisis. La definición más frecuente fue el alcance de HbA1c $< 6\%$ sin tratamiento

con medicación hipoglucemiante. La ADA definió el concepto de remisión completa y parcial de la diabetes cuando se alcanzaba HbA1c $< 6\%$ y $< 6,5\%$ respectivamente, sin utilizar medicación hipoglucemiante y durante al menos durante 1 año [68]. Estas definiciones intentaron estandarizar la forma de expresar los resultados de la cirugía metabólica sobre la diabetes pero su aplicación clínica resulta compleja. Los delegados del *Diabetes Surgery Summit* valoraron que estas definiciones no deberían considerarse como único criterio clínico para recomendar la cirugía metabólica, dado que el uso de algunos antidiabéticos orales como la metformina se utilizan en ocasiones en pacientes con prediabetes. Rubino F et al. [33], refieren que la metformina y otras terapias (IECAS y estatinas) no deberían discontinuarse si son necesarias para el buen control de los pacientes, solo por el mero hecho de alcanzar la definición de remisión de la diabetes. Se han publicado artículos que comparan los resultados en la remisión de la diabetes en función de la utilización de diferentes criterios y definiciones, como los publicados por Buchwald y los establecidos por la ADA, no encontrándose diferencias significativas [69]. También se han comparado los criterios publicados por la ADA con los criterios de definición propios de la diabetes (usando el criterio de corte de HbA1c), y de nuevo no se encontraron diferencias significativas en los resultados de remisión de la diabetes [70].

La estimación de remisión de DM2, se llevó a cabo teniendo en cuenta los pacientes que estaban en remisión en cada estudio clínico incluido en el metanálisis, según la definición de remisión de cada estudio. El rango de porcentajes obtenidos fue de 0% al 90,2%. La estimación de la remisión al realizar el metanálisis fue del 43% [95% IC 34%-53%, $P < 0.001$]. Este resultado es similar al publicado en el metaanálisis de Baskota et al. [71] que estimó la remisión de la diabetes en el 42,4%. La diferencia es que este último estudio para la obtención de la remisión de la diabetes, no ha realizado un metaanálisis sobre la remisión, sino que se calculado la proporción de pacientes que han obtenido una glicosilada menor del 6%. Al comparar con la remisión de la diabetes obtenida en otros estudios que incluyen pacientes con IMC $< 35 \text{ kg/m}^2$, los porcentajes varían entre 65-93% [72] y otros estudios que incluyen pacientes con IMC mayor y menor de 35 estiman una remisión entre el 30-65% [33]. Como podemos observar, los resultados publicados son variables pero en general podemos sugerir, que la tasa de

remisión de DM2 obtenida en nuestro metaanálisis es comparable con la de los demás estudios publicados en los que se incluyen pacientes con IMC mayores. Este hecho, refuerza la teoría de que tras la cirugía metabólica se ponen en marcha mecanismos hormonales a nivel intestinal, independientes de la pérdida de peso, que favorecen la remisión de la diabetes.

De entre los estudios incluidos en nuestro metanálisis, destacar que el estudio clínico que obtuvo el mayor porcentaje de remisión de la diabetes (90,2%) [73], tuvo una pérdida de seguimiento de los pacientes mayor del 50% al final del seguimiento, lo que supone una pérdida de calidad y puede haber influido en los resultados de la remisión. El estudio publicado por Wentworth et al. [67] presenta pacientes con DM2 con HbA1c <7% previos a la cirugía y ello pudo favorecer que los pacientes alcanzaran más fácilmente los criterios de remisión definidos por los autores (tasa de remisión del 50.2%) Por último comentar el estudio de Kim et al. 2017 [74], con una tasa de remisión de diabetes del 0%. Este resultado podría explicarse porque el número de pacientes incluidos en el estudio fue bajo (solo 8 pacientes) y porque como comentan los autores, el *bypass* duodenoyeyunal no es una técnica muy efectiva para la resolución de la diabetes. Esta técnica también ha obtenido resultados bajos en la remisión de diabetes en otros estudios [75, 76].

En el metaanálisis también se estudiaron si diversas variables como la población asiática, la HbA1c previa a la cirugía, el IMC previo a la intervención, los meses de seguimiento del estudio, el tiempo de duración de la diabetes previo a la cirugía y la edad de los pacientes, podían tener algún efecto sobre la remisión de la diabetes, pero no se obtuvieron diferencias significativas con ninguna de las variables comentadas.

Respecto al efecto de la cirugía sobre otras variables, como la glucosa plasmática en ayunas y los niveles de HbA1c, se observó un descenso de las mismas tras la cirugía, así como del IMC. Concretamente, se observó una disminución de 2,08% de HbA1c, de 55,93 mg de la glucosa plasmática en ayunas y de 3,57 kg/m² del IMC. El descenso de la HbA1c es similar al obtenido en otros estudios con pacientes con IMC mayores [33] y también al resultado obtenido en nuestro estudio retrospectivo del artículo incluido en el capítulo 3 de la tesis. Este hallazgo refuerza de nuevo que la mejoría del control

glucémico tras la cirugía se consigue tras la puesta en marcha de mecanismos que son independientes de la pérdida de peso, se ha comentado previamente.

En cuanto a la reducción del IMC obtenida en nuestro metanálisis, el dato es similar al obtenido por Baskota et al. (-2.79 kg/m²) [71]. La reducción de IMC obtenida fue menor que la publicada en otros estudios con pacientes con IMC mayores (-7,42 a -13.5 kg/m²) [77, 78].

En el metaanálisis no hubo evidencia de sesgo de publicación, tras la realización del diagrama de embudo (funnel plot). La inconsistencia fue elevada (del 86.53% al 97.97%) excepto para la glucosa en ayunas que fue del 0,17%.

El metaanálisis realizado presentó varias limitaciones. Una de ellas fue que la definición de remisión de la DM2 no fue homogénea, por lo resulta difícil medir el resultado final y justifica que la inconsistencia fuera elevada. La calidad de los estudios clínicos fue baja, ya que la mayoría se trataba de estudios no controlados ni aleatorizados, con pocos pacientes incluidos y el seguimiento tras la cirugía fue corto, por lo que los efectos a largo plazo se desconocen. Con todo lo anterior, la conclusión obtenida en el metaanálisis fue que la cirugía metabólica podría ser útil y efectiva en pacientes con DM2 e IMC <30 mg/m², aunque son necesarios estudios clínicos aleatorizados y controlados, así como una definición estandarizada para poder expresar adecuadamente los resultados de remisión o resolución de la DM2 tras una intervención de cirugía bariátrica/metabólica.

5.2. Trabajos futuros

Los resultados obtenidos en esta tesis, podrían dar lugar al desarrollo de nuevas líneas de investigación futuras:

- Desarrollo de ensayos clínicos aleatorizados, comparados, en los que se evalúen dos técnicas quirúrgicas (*bypass* gástrico en Y de Roux y gastrectomía vertical) distintas para la valoración de la remisión de la DM2 en pacientes con IMC <30 kg/m².
- Desarrollo de estudios clínicos, idealmente prospectivos y aleatorizados, en los que se compare el tratamiento farmacológico actual para la obesidad con la cirugía bariátrica y valorar el resultado de pérdida de peso y resolución de comorbilidades.
- Desarrollo de estudios clínicos prospectivos y aleatorizados que incluyan la evaluación de un grupo de pacientes intervenidos de cirugía bariátrica a los que se les añada fármacos para la obesidad para obtener una mayor pérdida ponderal en el seguimiento poscirugía.

5.3. Conclusiones

1. Los pacientes con obesidad, tanto si asocian diabetes tipo 2 como prediabetes, presentan un elevado riesgo cardiovascular antes de someterse a cirugía bariátrica.
2. La cirugía bariátrica produce una mejoría en el riesgo cardiovascular en pacientes a los 12 meses de la cirugía, tanto en pacientes con obesidad y diabetes tipo 2, como con obesidad y prediabetes. Los pacientes con diabetes tipo 2 son los que más mejoran su riesgo cardiovascular y, por tanto, son los que más se benefician de la intervención quirúrgica.
3. Los parámetros relacionados con el control glucémico (glucemia plasmática en ayunas, HbA1c, péptido-c y HOMA-IR) mejoran tras la cirugía bariátrica tanto en pacientes con diabetes tipo 2 como en pacientes con prediabetes. La tasa de remisión de la diabetes a los 5 años fue del 92%. Ningún paciente con prediabetes desarrolló diabetes tipo 2 a los 5 años de seguimiento.
4. Los factores de riesgo cardiovascular asociados a la obesidad (HTA, dislipemia) mejoran tras la cirugía bariátrica. A los 5 años de seguimiento, la HTA remitió en el 50% de los pacientes que presentaban diabetes tipo 2 antes de la cirugía y en el 57,9% de los pacientes con prediabetes. La dislipemia estaba presente únicamente en el 9,4% de los pacientes con diabetes tipo 2 y en el 15,8% de los pacientes con prediabetes.
5. Los pacientes con obesidad y diabetes tipo 2 o prediabetes presentan una reducción del peso similar tras someterse a cirugía bariátrica, tanto al año como a los 5 años de la cirugía bariátrica.
6. El síndrome de apnea obstructiva del sueño mejoró tanto en los pacientes con obesidad y diabetes tipo 2 como en los pacientes con obesidad y prediabetes a los 5 años de la cirugía bariátrica.
7. La tasa de remisión de diabetes tipo 2 estimada en el metaanálisis basado en pacientes con diabetes tipo 2 e IMC $<30\text{kg/m}^2$, es similar a otras tasas

obtenidas en estudios de las mismas características, así como en estudios en los que se incluyen pacientes con IMC superiores.

8. La cirugía metabólica puede ser efectiva para alcanzar la remisión de la diabetes en pacientes con IMC <30 kg/m². La diversidad en la definición de la remisión de la diabetes tipo 2, la baja calidad metodológica de los estudios publicados, así como el corto periodo de seguimiento poscirugía, hace necesaria la realización de más estudios que evalúen el efecto real de la cirugía en estos pacientes.
9. En la actualidad, se dispone de nuevos fármacos para el tratamiento de la obesidad y la diabetes tipo 2 que mejoran los factores de riesgo cardiovascular y el riesgo cardiovascular. La cirugía bariátrica/metabólica ha demostrado efectos beneficiosos en el control glucémico y en las comorbilidades asociadas a la obesidad.
10. Nuevos estudios donde se compare la cirugía y los fármacos, por separado y asociados, permitirán aumentar el conocimiento y ofrecer la mejor opción terapéutica a los pacientes con obesidad y alteración del metabolismo hidrocarbonado.

5.4. Bibliografía

1. Mor A, Omotosho P, Torquati A. Cardiovascular risk in obese diabetic patients is significantly reduced one year after gastric bypass compared to one year of diabetes support and education. *Surg Endosc.* 2014; 28 (10): 2815-20.
2. Huang Y, Cai X, Mai W, Li M, Hu Y. Association between prediabetes and risk of cardiovascular disease and all cause mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2016; 355: i5953.
3. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care. The Framingham Study. *Circulation.* 2008; 117(6): 743-53.
4. Goyal A, Nimmakayala KR, Zonszein J. Is there a paradox in obesity? *Cardiol Rev.* 2014; 22(4): 163-70.
5. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2013; 369(14): 1317-26.
6. Vázquez LA, Rodríguez Á, Salvador J, Ascaso JF, Petto H, Reviriego J. Relationships between obesity, glycemic control, and cardiovascular risk factors: a pooled analysis of cross-sectional data from Spanish patients with type 2 diabetes in the preinsulin stage. *BMC Cardiovasc Disord.* 2014; 14: 153.
7. Molenaar EA, Hwang SJ, Vasan RS, Grobbee DE, Meigs JB, D'Agostino RB Sr, et al. Burden and rates of treatment and control of cardiovascular disease risk factors in obesity: the Framingham Heart Study. *Diabetes Care.* 2008; 31(7): 1367-72.
8. Li P, Chen K, Nie Y, Guo LL, Wang HB, Wang SS, et al. Association of obesity with glucose, blood pressure, and lipid goals attainment in patients with concomitant diabetes and hypertension. *Curr Med Res Opin.* 2015; 31(9): 1623-31.
9. Masmiquel L, Leiter LA, Vidal J, Bain S, Petrie J, Franek E et al. LEADER 5: prevalence and cardiometabolic impact of obesity in cardiovascular high-risk patients with type 2 diabetes mellitus: baseline global data from the LEADER trial. *Cardiovasc Diabetol.* 2016; 15: 29.
10. Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, Sjöström CD, Karason K, Wedel H et al. Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. *JAMA.* 2012; 307(1): 56-

65.

11. Benotti PN, Wood GC, Carey DJ, Mehra VC, Mirshahi T, Lent MR et al. Gastric Bypass Surgery Produces a Durable Reduction in Cardiovascular Disease Risk Factors and Reduces the Long-Term Risks of Congestive Heart Failure. *J Am Heart Assoc.* 2017; 6 (5). pii: e005126.
12. Kwok CS, Pradhan A, Khan MA, Anderson SG, Keavney BD, Myint PK, et al. Bariatric surgery and its impact on cardiovascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2014; 173(1): 20-8.
13. Simonson DC, Halperin F, Foster K, Vernon A, Glodfine AB. Clinical and Patient-Centered Outcomes in Obese Type 2 Diabetes Patients 3 Years After Randomization to Roux-en Y Gastric Bypass Surgery Versus Intensive Lifestyle Management: The SLIMM-T2D Study. *Diabetes Care.* 2018; 41(4): 670-9.
14. Fisher DP, Johnson E, Haneuse S, Arterburn D, Coleman KJ, O'Connor PJ, et al. Association Between Bariatric Surgery and Macrovascular Disease Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes and Severe Obesity. *JAMA.* 2018; 320(15): 1570-82.
15. Billeter AT, Scheurlen KM, Probst P, Eichel S, Nickel F, Kopf S et al. Meta-analysis of metabolic surgery versus medical treatment for microvascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus. *Br J Surg.* 2018; 105(3): 168-181.
16. Ceriello A. Hyperglycaemia and the vessel wall: the pathophysiological aspects on the atherosclerotic burden in patients with diabetes. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2010;17 Suppl 1: S15-9.
17. Sjöström L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Eng J Med.* 2004; 351(26): 2683-93.
18. Dixon JB, O'Brien PE, Playfair J, Chapman L, Schachter LM, Skinner S, et al. Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2008; 299(3): 316-23.
19. Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, Brethauer SA, Kirwan JP, Pothier CE, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients, with diabetes. *N Eng J Med.* 2012; 366(17): 1567-76.
20. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Brethauer SA, Navaneethan SD, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes-3-year outcomes.

- N Eng J Med. 2014; 370(21): 2002-13.
21. Liang Z, Wu Q, Chen B, Yu P, Zhao H, Ouyang X. Effect of laparoscopic Roux-en Y gastric bypass surgery on type 2 diabetes mellitus with hypertension: A randomized controlled trial. *Diabetes Res Clin Pract.* 2013; 101(1): 50-6.
 22. Mingrone G, Panuzi S, de Gaetano A, Guidone C, Iaconelli A, Leccesi L, et al. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2012; 366(17): 1577-85.
 23. Halperin F, Ding SA, Simonson DC, Panosian J, Goebel-Fabbri A, Wewalka M, et al. Roux-en-Y gastric bypass surgery or lifestyle with intensive medical management in patients with type 2 diabetes: Feasibility and 1-year results of a randomized clinical trial. *JAMA Surg.* 2014; 149(7): 716-26.
 24. Courcoulas AP, Goodpaster BH, Eagleton JK, Belle SH, Kalarchian MA, Lang W, et al. Surgical vs medical treatments for type 2 diabetes mellitus: randomized clinical trial. *JAMA Surg.* 2014; 149(7): 707-15.
 25. Courcoulas AP, Belle SH, Neiberg RH, Pierson SK, Eagleton JK, Kalarchian MA, et al. Three-year outcomes of bariatric surgery vs lifestyle intervention for type 2 diabetes mellitus treatment: A randomized clinical trial. *JAMA Surg.* 2015; 150(10): 931-40.
 26. Ding SA, Simonson DC, Wewalka M, Halperin F, Foster K, Goebel-Fabbri A, et al. Adjustable gastric band surgery or medical management in patients with type 2 diabetes: A randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100(7): 2546-56.
 27. Ikramuddin S, Korner J, Lee WJ, Connett JE, Inabnet WB, Billington CJ, et al. Roux-en-Y gastric bypass vs intensive medical management for the control of type 2 diabetes, hypertension, and hyperlipidemia: The Diabetes Surgery Study randomized clinical trial. *JAMA.* 2013; 309(21): 2240-9.
 28. Ikramuddin S, Billington CJ, Lee WJ, Bantle JP, Thomas AJ, Connett JE, et al. Roux-en-Y gastric bypass for diabetes (the Diabetes Surgery Study): 2-year outcomes of a 5-year, randomised, controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015; 3(6): 413-22.
 29. Petry TZ, Fabbri E, Otoch JP, Carmona MA, Caravatto PP, Salles JE, et al. Effect of duodenal-jejunal bypass surgery on glycemic control in type 2 diabetes: A

- randomized controlled trial. *Obesity (Silver Spring)*. 2015; 23(10):1973-9.
30. Cummings DE, Arterburn DE, Westbrook EO, Kuzma JN, Stewart SD, Chan CP, et al. Gastric bypass surgery vs intensive lifestyle and medical intervention for type 2 diabetes: The CROSSROADS randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2016; 59(5): 945-53.
 31. Mingrone G, Panunzi S, de Gaetano A, Guidone C, Iaconelli A, Nanni G, et al. Bariatric-metabolic surgery versus conventional medical treatment in obese patients with type 2 diabetes: 5 year follow-up of an Open-label, single-centre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015; 386(9997): 964-73.
 32. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrbach K et al. Bariatric surgery: a systematic review and metaanalysis. *JAMA*. 2004; 292(14): 1724-37.
 33. Rubino F, Nathan DM, Eckel RH, Schauer PR, Alberti KG, Zimmet PZ, et al. Metabolic surgery in the treatment algorithm for type 2 diabetes: A Joint Statement by International Diabetes Organizations. *Diabetes Care*. 2016; 39(6): 861-77.
 34. Vest AR, Henegahan HM, Agarwal S, Schauer PR, Young JB. Bariatric surgery and cardiovascular outcomes: a systematic review. *Heart* 2012; 98(24): 1763-77.
 35. Johnston R, Uthman O, Cummins E, Clar C, Royle P, Colquitt J, et al. Canagliflozin, dapagliflozin and empagliflozin monotherapy for treating type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2017; 21(2): 1-218.
 36. Courtney H, Nayar R, Rajeswaran C, Jandhyala R. Long-term management of type 2 diabetes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2017; 10: 79-87.
 37. Røder ME. Major Adverse cardiovascular event reduction with GLP1 and SGLT2 agents: evidence and clinical potencial. *Ther Adv Chronic Dis*. 2018; 9(1): 33-50.
 38. DeFronzo RA. Combination therapy with GLP-1 receptor agonist and SGLT2 inhibitor. *Diabetes Obes Metab*. 2017; 19(10): 1353-62.
 39. Ludvik B, Frías JP, Tinahones FJ, Wainstein J, Jiang H, Robertson KE, et al. Dulaglutide as add-on therapy to SGLT2 inhibitors in patients with inadequately controlled type 2 diabetes (AWARD-10): a 24-week, randomised, double-blind,

- placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018; 6(5): 370-81.
40. Frias JP, Guja C, Hardy E, Ahmed A, Dong F, Öhman P, et al. Exenatide once weekly plus dapagliflozin once daily versus exenatide or dapagliflozin alone on patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy (DURATION 8): a 28 week, multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016; 4(12): 1004-16.
 41. Fulcher G, Matthews DR, Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, Mathieu C, et al. Efficacy and safety of canagliflozin when used in conjunction with incretin-mimetic therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2016; 18(1): 82-91.
 42. American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment. Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care.* 2018; 41 (Suppl1): S73-85.
 43. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002; 346(6): 393-403.
 44. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Eng J Med.* 2015; 373(22): 2117-28.
 45. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondy N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Eng J Med.* 2017; 377(7): 644-57.
 46. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2018. doi: 10.1056/NEJMoa1812389. [Epub ahead of print].
 47. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Eng J Med.* 2016; 375(4): 311-22.
 48. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Eng J Med.* 2016; 375(19): 1834-44.
 49. Aldekhail NM, Logue J, McLoone P, Morrison DS. Effect of orlistat on glycemic

- control in overweight and obese patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev.* 2015; 16(12): 1071-80.
50. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, Kushner RF, Lewin A, Skjøth TV, et al. Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes: The SCALE diabetes randomized clinical trial. *JAMA.* 2015; 314(7): 687-99
51. Gadde KM, Allison DB, Ryan DH, Peterson CA, Troupin B, Schwiers ML, et al. Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2011; 377(9774): 1341-52.
52. Bohula EA, Wiviott SD, McGuire DK, Inzucchi SE, Kuder J, Im K. Cardiovascular Safety of Lorcaserin in Overweight or Obese Patients. *N Engl J Med.* 2018; 379(12): 1107-17.
53. Bohula EA, Scirica BM, Inzucchi SE, McGuire DK, Keech AC, Smith SR et al. Effects of lorcaserine on prevention and remission of type 2 diabetes in overweight and obese patients (CAMELLIA-TIMI 61): a randomized, placebo controlled trial. *Lancet.* 2018; 392(10161): 2269-79.
54. le Roux CW, Heneghan HM. Bariatric surgery for obesity. *Med Clin North Am* 2018; 102(1): 165-82.
55. Billeter AT, de la Garza Herrera JR, Scheurlen KM, Nickel F, Billmann F, Müller-Stich BP. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Which metabolic procedure? Comparing outcomes in sleeve gastrectomy and Roux-en Y gastric bypass. *Eur J Endocrinol.* 2018; 179(2): R77-93.
56. Osland E, Yunus RM, Khan S, Memon B, Memon MA. Diabetes improvement and resolution following laparoscopic vertical sleeve gastrectomy (LVSG) versus laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass (LRYGB) procedures: a systematic review of randomized controlled trials. *Surg Endosc.* 2017; 31(4): 1952-63.
57. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Aminian A, Brethauer SA et al. Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes - 5-Year Outcomes. *N Engl J Med.* 2017; 376(7): 641-51.
58. Smith SR, Garvey WT, Greenway FL, Zhou S, Fain R, Pilson R, et al.

- Coadministration of lorcaserin and phentermine of weight management: A 12-week, randomized, pilot safety study. *Obesity (Silver Spring)*. 2017;25(5): 857-65.
59. Hollander P, Bays HE, Rosenstock J, Frustaci ME, Fung A, Vercruyse F, et al. Coadministration of canagliflozin and phentermine for weight management in overweight and obese individuals with out diabetes: A randomized clinical trial. *Diabetes Care*. 2017; 40(5): 632-9.
 60. Courcoulas AP, Christian NJ, Belle SH, Berk PD, Flum DR, Garcia L, et al. Weight change and health outcomes at 3 years after bariatric surgery among individuals with severe obesity. *JAMA*. 2013; 310(22): 2416-25.
 61. Stanford FC, Alfaris N, Gomez G, Ricks ET, Shukla AP, Corey KE, et al. The utility of weight loss medications after bariatric surgery for weight regain or inadequate weight loss: A multicenter study. *Surg Obes Relat Dis*. 2017; 13(3): 491-500.
 62. Batterham RL, Cummings DE. Mechanisms of diabetes improvement following bariatric/metabolic surgery. *Diabetes Care*. 2016; 39(6): 893-901.
 63. Cummings DE, Overduin J, Shannon MH, Foster-Schubert KE; 2004 ABS Consensus Conference. Hormonal mechanisms of weight loss and diabetes resolution after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2005; 1(3): 358-68.
 64. Rubino F, Forgione A, Cummings DE, Vix M, Gnuli D, Mingrone G, et al. The mechanism of diabetes control after gastrointestinal bypass surgery reveals a role of proximal small intestine in the pathophysiology of type 2 diabetes. *Ann Surg*. 2006; 244(5): 741-9.
 65. Anhe FF, Varin TV, Schertzer JD, Marette A. The Gut Microbiota as a Mediator of Metabolic Benefits after Bariatric Surgery. *Can J Diabetes*. 2017; 41(4): 439-47.
 66. American Diabetes Association. Obesity Management for the Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018; 41(Suppl. 1): S65-72.
 67. Wentworth JM, Playfair J, Laurie C, Ritchie ME, Brown WA, Burton P et al. Multidisciplinary diabetes care with and without bariatric surgery in overweight people: a randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014; 2(7): 545-52.
 68. Buse JB, Caprio S, Cefalu WT, Ceriello A, Del Prato S, Inzucchi SE et al. How do we define cure of diabetes? *Diabetes Care*. 2009; 32(11): 2133-35.

69. Mas-Lorenzo A, Benaiges D, Flores-Le-Roux JA, Pedro-Botet J, Ramon JM, Parri A et al. Impact of different criteria on type 2 diabetes remission rate after bariatric surgery. *Obes Surg.* 2014; 24(11): 1881-7.
70. Ramos-Levi AM, Cabrerizo L, Matía P, Sánchez-Pernaute A, Torres AJ, Rubio MA. Which criteria should be used to define type 2 diabetes remission after bariatric surgery? *BMC Surg.* 2013; 13: 8.
71. Baskota A, Li S, Dhakal N, Liu G, Tian H. Bariatric Surgery for Type 2 Diabetes Mellitus in Patients with BMI <30 kg/m²: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015; 10(7): e0132335.
72. Rao WS, Shan CX, Zhang W, Jiang DZ, Qiu M. A meta-analysis of short-term outcomes of patients with type 2 diabetes mellitus and BMI ≤ 35 kg/m² undergoing Roux-en-Y gastric bypass. *World J Surg.* 2015; 39(1): 223-30.
73. Kim MJ, Hur KY. Short-Term Outcomes of Laparoscopic Single Anastomosis Gastric Bypass (LSAGB) for the Treatment of Type 2 Diabetes in Lower BMI (<30 kg/m²) Patients. *Obes Surg.* 2014; 24(7): 1044-51.
74. Kim DJ, Paik KY, Kim MK, Kim E, Kim W. Three-year result of efficacy for type 2 diabetes mellitus control between laparoscopic duodenojejunal bypass compared with laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Ann Surg Treat Res.* 2017; 93(5): 260-5.
75. Geloneze B, Geloneze SR, Chaim E, Hirsch FF, Felici AC, Lambert G et al. Metabolic surgery for non-obese type 2 diabetes: incretins, adipocytokines, and insulin secretion/resistance changes in a 1-year interventional clinical controlled study. *Ann Surg.* 2012; 256(1): 72-8.
76. Heo Y, Ahn JH, Shin SH, Lee YJ. The effect of duodenojejunal bypass for type 2 diabetes mellitus patients below body mass index 25 kg/m²: one year follow-up. *J Korean Surg Soc.* 2013; 85(3): 109-15.
77. Cohen R, Le Roux CW, Junqueira S, Ribeiro RA, Luque A. Roux-En-Y Gastric Bypass in Type 2 Diabetes Patients with Mild Obesity: a Systematic Review and Meta-analysis. *Obes Surg.* 2017; 27(10): 2733-39.
78. Kang JH, Le QA. Effectiveness of bariatric surgical procedures: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96(46): e8632.

CAPÍTULO 6

ANEXOS

- a. Documento de aprobación del comité ético del Hospital
Universitari y Politècnic La Fe**

DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA

Don Serafín Rodríguez Capellán, Secretario del Comité Ético de Investigación Biomédica del Hospital Universitario y Politécnico La Fe,

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado en su sesión de fecha **5 e marzo de 2014**, el Proyecto de Investigación titulado **“EFECTOS A LARGO PLAZO DE LA CIRUGIA EN OBESIDAD MORBIDA CON ESPECIAL ATENCION A LA DIABETES MELLITUS Y LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR.”**, con nº de registro **2014/0058**.

Que dicho proyecto se ajusta a las normativas éticas sobre investigación biomédica con sujetos humanos y es viable en cuanto al planteamiento científico, objetivos, material y métodos, etc, descritos en la solicitud, así como la Hoja de Información al Paciente y el Consentimiento Informado.

En consecuencia este Comité acuerda emitir **INFORME FAVORABLE** de dicho Proyecto de Investigación que será realizado en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe por el/la **Dr. / Dra. JUAN FRANCISCO MERINO TORRES** del servicio de **ENDOCRINOLOGIA** como Investigador Principal.

Miembros del CEIB:

Presidente:

Dr. JUAN SALOM SANVALERO (Unidad de Circulación Cerebral Experimental)

Vicepresidente:

Dr. JOSE VICENTE CERVERA ZAMORA (Hematología)

Secretario:

D. SERAFIN RODRIGUEZ CAPELLAN (Asesor jurídico)

Miembros:

Dr. SALVADOR ALIÑO PELLICER (Catedrático Farmacólogo Clínico)

Dra. BELEN BELTRAN NICLOS (Medicina Digestiva)

Dra. INMACULADA CALVO PENADES (Reumatología Pediátrica)

Dr. JOSE VICENTE CASTELL RIPOLL (Director de Investigación)

Dra. REMEDIOS CLEMENTE GARCIA ((Medicina Intensiva) (Miembro CBA))

Dra. MARIA JOSE GOMEZ-LECHON MOLINER (Investigadora del Grupo Acreditado en Hepatología Experimental)

Dr. RAMIRO JOVER ATIENZA (Doctor en biología-Universidad de Valencia- Unidad de Bioquímica y Biología Molecular)

Dr. JAVIER PEMAN GARCIA (Investigador del Grupo Acreditado multidisciplinar para el estudio de la Infección Grave)

Dr. ALFREDO PERALES MARIN (Jefe de Servicio - Obstetricia)

Dr. JOSE LUIS PONCE MARCO ((Unidad de Cirugía Endocrino Metabólica)

Dr. JOSE LUIS VICENTE SANCHEZ (Jefe de sección-Unidad de Reanimación)

Dra. PILAR SAENZ GONZALEZ (Neonatología)

Dr. MELCHOR HOYOS GARCIA (Gerente del Departamento de salud nº 7-La Fe)

Dra. BEGOÑA POLO MIQUEL ((Gastroenterología Pediátrica)

Dr. ISIDRO VITORIA MIÑANA (Pediatria)

Dra. EUGENIA PAREJA IBARS (Unidad de Cirugía y Trasplante Hepático)
Dr. JAIME SANZ CABALLER (Investigador del Grupo Acreditado en Hematología y Hemoterapia)
Dra. MARIA LUISA MARTINEZ TRIGUERO (Análisis Clínicos)
Dra. MARIA TORDERA BAVIERA (Farmacéutica del Hospital)
Dr. JESUS DELGADO OCHANDO (Diplomado en Enfermería) (Miembro Comisión de Investigación))
Dr. JOSE MULLOR SANJOSE (Investigador del Grupo de Investigación Traslacional en Enfermedades Neurosensoriales)
Dr. JOSE ANTONIO AZNAR LUCEA (Jefe de Unidad - Hemostasia y Trombosis)
Dr. ENRIQUE VIOSCA HERRERO (Jefe de Servicio - Medicina Física y Rehabilitación)
Dr. RAFAEL BOTELLA ESTRADA (Dermatología)

Lo que firmo en Valencia, a 5 de marzo de 2014



Fdo.: Don Serafín Rodríguez Capellán
Secretario del Comité Ético de Investigación Biomédica

***OBSERVACIONES ADICIONALES AL DICTAMEN:**

Se emite INFORME FAVORABLE, pero se recomienda al investigador que añada la siguiente información, en la hoja de información al paciente, antes de comenzar el estudio:

- Página 2 - Párrafo 3: Respecto a la confidencialidad de la información del paciente, deben decir quién es el responsable del Registro de los datos en la Agencia Española de Protección de Datos.

b. Otras publicaciones científicas

1. Comunicación en formato póster presentada en el congreso de la Sociedad Española de Diabetes (SED) del 15 al 17 de abril de 2015, Valencia.

Título: “Efectos de la cirugía bariátrica en pacientes obesos con alteración del metabolismo hidrocarbonado: seguimiento a dos años.”

Autores: Rubio-Almanza M, Querol-Ripoll R, Caudet-Esteban J, Cámara-Gómez R, García-Castells A, Burchés-Feliciano M, Merino-Torres JF. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia.

2. Comunicación en formato póster presentada en el congreso de la Sociedad Valenciana de Endocrinología y Nutrición (Svedyn) del 20 al 21 de Noviembre de 2015 en Castellón de la Plana.

Título: “Parámetros relacionados con la resistencia a la insulina en pacientes intervenidos de cirugía bariátrica: seguimiento a 5 años”.

Autores: Rubio-Almanza M, Cámara-Gómez R, Hervás-Marín D, Micó-García A, García-Castells A, Catalá-Gregori A, Merino-Torres JF. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia.