

Diabetes Mellitus Tipo 2 ¿Debe ser la cirugía metabólica parte del *armamentarium* terapéutico?

Bartolomé Burguera

Endocrinología. Hospital Universitario Son Espases
IUNICS. Palma de Mallorca

La obesidad y la Diabetes Mellitus Tipo 2 (DMT2) son dos problemas sanitarios fuera de control y con un coste económico muy significativo¹⁻⁵. Sus proporciones son ya epidémicas en la mayor parte del mundo: se estima que actualmente existen 246 millones de personas afectadas de DMT2 en todo el planeta, una cifra que puede llegar a los 380 millones en el año 2025, si se cumplen las últimas predicciones. En España, los resultados preliminares del estudio di@bet.es sitúan la prevalencia de DMT2 en el 12% en nuestro país, mientras que la prevalencia de obesidad se sitúa alrededor de 33%⁶.

Hace unos meses se presentó en mi consulta un paciente de 51 años con DMT2, hipertensión, dislipemia, gastritis y un índice de masa corporal (IMC) de 31 kg/m². En total tomaba ocho pastillas diarias. Su hemoglobina glicosilada (HbA1C) era 8.4% y quería ser considerado para cirugía bariátrica. Tras indicarle que no era candidato, para dicha cirugía (pues su IMC debía ser superior a 35 kg/m²) no volvió a presentarse en mi consulta, hasta hace un mes. Su IMC era 27 kg/m², su analítica mostraba una HbA1c y LDL normales y me indicó que sólo tomaba una pastilla para controlar su tensión arterial. Una visita a su hija, enfermera en una clínica de cirugía bariátrica en Brasil y \$8.000 del coste de la cirugía (tubulización gástrica), habían tenido un efecto dramático mejorando su calidad de vida, control de su DMT2 y riesgo cardiovascular. No menos importante fue el ahorro que esta cirugía habrá tenido en nuestro Sistema Nacional de Salud, evitando probablemente en este paciente, el coste del tratamiento una enfermedad crónica como es la diabetes (y dislipemia).

Esta historia verídica debe ser puesta en el contexto de que la cirugía bariátrica (CB) es actualmente el tratamiento de la obesidad mórbida más efectivo, evidenciando las limitaciones del abordaje médico a esta patología⁷⁻¹⁰. En consecuencia cada año se operan más pacientes con obesidad y las listas de espera de CB, llegan a los 3 años en muchos hospitales españoles, ya que la CB no se encuentra recogida en el Real Decreto 1030/2006, 15 de septiembre, que garantiza la reali-

zación de la cirugía en un plazo inferior a 6 meses. La CB ha demostrado tasas de resolución de DMT2 muy importantes (50-85%) en un plazo de días después de la cirugía, incluso antes de que se haya producido una pérdida de peso significativa⁷⁻¹⁰. Esta tasa de resolución de DMT2 se correlaciona inversamente con los años de duración de la misma y con el peso del paciente⁹.

La Asociación Americana de Diabetes, indica que la DMT2 es actualmente una enfermedad crónica y no curable a través del tratamiento con medicamentos¹¹. Prueba de ello es que a nuestros pacientes con DMT2 y sobrepeso (IMC, 25-30 kg/m²) u obesidad grado I (IMC, 30-35 kg/m², no obesos mórbidos), les ofrecemos tratamiento médico que en la gran mayoría de los casos, se acompaña de un aumento progresivo de la dosis del medicamento y la adición sucesiva de nuevos fármacos, hasta la utilización definitiva de insulina. Toda esta progresión terapéutica está íntimamente asociada a un aumento de peso, con un avance en los grados de obesidad, pasando de grado I a grado II-III.

En consecuencia una de las preguntas actualmente más relevantes en el campo de la endocrinología, es la siguiente: si la CB cura/mejora la DMT2 y es más efectiva cuantos menos años de evolución tenga la DMT2 y antes de desarrollar IMC elevados, ¿Por qué no enviamos a cirugía a nuestros pacientes (mal controlados con tratamiento farmacológico) temprano en el curso de su DMT2, antes de que la reserva pancreática se haya agotado y sea demasiado tarde para potencialmente remitir su diabetes?

Diversos grupos hemos tratado de investigar cómo funciona la CB, para así poder empezar a desarrollar tratamientos médicos alternativos a la cirugía^{7, 9, 10, 12, 13}. Sin embargo todavía no tenemos un claro entendimiento de los mecanismos responsables de esta mejora de la sensibilidad a la insulina y su duración, especialmente en pacientes con DMT2 y un menor IMC. Inicialmente se pensó que la ghrelina podría ser responsable de la pérdida de peso tras la CB¹⁴, sin

embargo estudios posteriores han mostrado evidencias sólidas, del papel limitado que ghelina parece tener ayudando a perder peso tras la CB¹⁵⁻¹⁹

Estudios recientes sugieren que las incretinas, especialmente el GLP-1 podría ser en parte responsable de la resolución de la DMT2 e incluso de la reducción de apetito, que en muchos casos se asocia a la CB. GLP-1 es un péptido sintetizado por L-células del intestino distal que se libera en respuesta a la ingestión de nutrientes²⁰ y estimula la secreción de insulina dependiente de glucosa. Además, el GLP-1 regula el apetito²¹ y se ha demostrado que sus niveles aumentan después de la CB. La utilización de análogos de GLP-1 como liraglutida o exenatida, pueden ser una opción atractiva de tratamiento para DMT2 y la obesidad.

La posibilidad de que la CB o cirugía metabólica (en pacientes sin obesidad mórbida) sea considerada un posible tratamiento de la DMT2 en pacientes con obesidad grado I ha sido recientemente revisado por Lautz D et al.²² en Diabetes Care. Bajo el título: "El Gran Debate: Medicina o Cirugía", estos autores evalúan los posibles mecanismos responsables de la pérdida de peso y de la mejora de la diabetes tras la cirugía y tratamiento médico. Esta revisión señala que para cambiar las indicaciones de práctica clínica y utilizar procedimientos de CB en grados menores de obesidad y más temprano el curso de la DMT2, se deben de llevar a cabo estudios que comparen el tratamiento quirúrgico con el tratamiento médico. En esta revisión se recogen los 11 ensayos clínicos registrados en www.clinicaltrials.gov, que comparan varias técnicas quirúrgicas con un tratamiento médico en pacientes con DMT2 e IMC entre 27 y 43 kg/m² ²².

Existen igualmente varios artículos en la literatura describiendo la utilización de la CB (metabólica) como tratamiento de la DMT2 en sujetos con sobrepeso y obesidad grado I)⁷⁻¹⁰. Uno de ellos todavía en fase de reclutamiento, corresponde al Dr. Schauer de la Universidad de Cleveland. El ensayo clínico STAMPEDE que incluye pacientes con IMC 27-40 kg/m² que son randomizados a uno de estos tres brazos: tratamiento con insulina, bypass gástrico o gastrectomía tubular²³. El grupo del Dr. Scopinaro¹² también ha publicado reciente el efecto de la Diversión Biliopancreática (DBP) en una serie de 30 pacientes con DMT2 y con IMC de 25 a 35 kg/m². Sus datos mostraron que la DBP tuvo un efecto muy

beneficioso sobre la DMT2 en estos pacientes, sin causar una pérdida excesiva de peso. Un año después DBP, el 83% de los pacientes estaban controlados sólo con dieta y sin tratamiento con antidiabéticos orales o insulina.

Igualmente un estudio observacional retrospectivo, fue llevado a cabo por Curvelo et al.²⁴ en 27 pacientes con IMC de 30-35 kg/m² sometidos a bypass gástrico para el tratamiento de DMT2. Sus datos mostraron una mejoría del 100 % en glucemia y una resolución del 48 % de DMT2.

Hasta hace poco carecíamos de medios eficaces y fiables para la pérdida de peso a largo plazo, en el contexto de ensayos clínicos multicéntricos, sin embargo los recientes ensayos clínicos aleatorios (Estudio Sueco obesidad y otros)^{7, 25}, han demostrado una reducción significativa en el peso corporal, así como importantes beneficios a largo plazo sobre comorbilidades de la obesidad, (especialmente DMT2) y una reducción de la mortalidad. Aunque la CB resulta en una gran mejoría (y en muchos casos curación) de la DMT 2, carecemos sin embargo de ensayos clínicos aleatorizados, prospectivos que comparan directamente la eficacia de la cirugía bariátrica en la mejora de la DMT2 (y sus complicaciones) a largo plazo con un tratamiento médico, en pacientes con sobrepeso y obesidad grado I, que son las que tienen más posibilidades de resolver su DMT 2 de por vida²². En esta línea, la Declaración Consenso de la 1ª Cumbre de Cirugía de Diabetes (DSS) realizada en Roma en Marzo del 2007 para desarrollar directrices para el empleo de cirugía metabólica para tratar DMT2, indica lo siguiente: "Un abordaje quirúrgico puede ser apropiado como una alternativa no primaria para tratar la DMT2 que no está controlada, en pacientes adecuados para cirugía con IMC 30-35 kg/m² y que las técnicas quirúrgicas (bypass duodenal-yeyunal, interposición ileal, gastrectomía tubular y mangas endoluminales) deberían ser usadas sólo en el contexto de ensayos clínicos aprobados por Comités Éticos²⁶. Cada vez más expertos en obesidad mórbida²⁷⁻²⁹ postulan, que debemos considerar el operar a nuestros pacientes diabéticos temprano en el curso de su enfermedad, antes de que sea demasiado tarde. Una revisión del tema por Fried M et al³⁰ señala que "Ensayos clínicos prospectivos y randomizados, que evalúen la importante pregunta de si el tratamiento quirúrgico o el tratamiento médico, es el tratamiento óptimo en pacientes con diabetes tipo 2 y sobrepeso, son ahora nece-

sarios”. De la misma forma la revisión recientemente publicada por Villamizar y Pryor²⁷ en el Journal of Obesity, indica “Es importante el promover la financiación de proyectos que estudien la seguridad, efectividad y coste-eficacia de la cirugía metabólica en pacientes con obesidad grado I y Diabetes mellitus tipo 2”.

El impacto médico y económico de esta eventual recomendación sería inmenso ya que entre el 6-8% de la población podría ser candidata a cirugía metabólica. La CB ya se realiza en pacientes diabéticos con IMC 35-40 kg/m² con comorbilidades y tenemos datos sólidos sobre su efectividad y seguridad mejorando o curando la DMT2 en esta subpoblación^{9-11,31}. Ante esta circunstancia es imperativo que pongamos en marcha ensayos clínicos en nuestro país, que nos permitan averiguar hasta qué punto la cirugía metabólica debe ser considerada un tratamiento seguro y efectivo para tratar a nuestros pacientes con diabetes y obesidad grado I, que no están bien controlados con tratamiento médico.

Bibliografía

- 1.- Flegal KM, Carroll MD, Ogden DL, Johnson CL. Prevalence and Trends in Obesity Among US Adults, 1999-2000. JAMA 2002; 288: 1723-1727.
- 2.- Wyatt SB, Winters KP, Dubbert PM. Overweight and obesity: prevalence, consequences, and causes of a growing public health problem. Am J Med Sci 2006;331(4):166-74.
- 3.- Report of a WHO Consultation on Obesity, Geneva 3-5 June 1997. Obesity: preventing and managing the global epidemic. WHO Publications: Geneva, 1997.
- 4.- DeVol R, Bedroussian A: An Unhealthy America: The Economic Burden of Chronic Disease. Santa Monica, California, Milken Institute, 2007
- 5.- Martinez J, Moreno B, Martinez-Gonzalez MA. Prevalence of obesity in Spain. Obes Rev. 2004; 3:171-2.
- 6.- Estudio di@bet.es. Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM). Nota de prensa. Madrid, 7 de octubre de 2010
- 7.- Sjostrom, L., Narbro, K., Sjostrom, C. D., Karason, K., Larsson, B., Wedel, H., Lystig, T., Sullivan, M., Bouchard, C., Carlsson, B., Bengtsson, C., Dahlgren, S., Gummesson, A., Jacobson, P., Karlsson, J., Lindroos, A.-K., Lonroth, H., Naslund, I., Olbers, T., Stenlof, K., Torgerson, J., Agren, G., Carlsson, L. M.S., the Swedish Obese Subjects Study, (2007). Effects of Bariatric Surgery on Mortality in Swedish Obese Subjects. NEJM 357: 741-752
- 8.- Pories WJ et al. Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. Ann Surg 1995; 222:339-50; discussion 350-2.
- 9.- Schauer PR, Burguera B, Kelley D et al. Outcomes after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity. Ann Surg 2000; 232:515-29.
- 10.- Scopinaro N, Adami GF, Marinari GM, et al. Biliopancreatic diversion. World J Surg 1998; 22:936-46.17.-Schauer PR, Burguera B, et al. Effect of laparoscopic Roux-en Y gastric bypass on type 2 diabetes mellitus. Ann Surg. 2003; 238:467-84
- 11.- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2011 Jan;34 Suppl 1:S62-9.
- 12.- Scopinaro N, Adami GF, Papadia FS, Camerini G, Carlini F, Briatore L, D'Alessandro G, Parodi C, Weiss A, Andraghetti G, Catalano M, Cordera R. The Effects of Biliopancreatic Diversion on Type 2 Diabetes Mellitus in Patients with Mild Obesity (BMI 30-35 kg/m(2)) and Simple Overweight (BMI 25-30 kg/m (2)): A Prospective Controlled Study. Obes Surg. 2011
- 13.- Aguirre, V. et al. (2008) An endoluminal sleeve induces substantial weight loss and normalizes glucose homeostasis in rats with diet-induced obesity. Obesity (Silver Spring) 16, 2585-2592
- 14.- Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, Breen PA, Ma MK, Dellinger EP, Purnell JQ. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. N Engl J Med. 2002 May 23;346 (21):1623-30
- 15.- Fruhbeck G, Rotellar F, Hernandez-Lizoain JL et al. Fasting plasma ghrelin concentrations 6 months after gastric bypass are not determined by weight loss or changes in insulinemia. Obes Surg 2004; 14: 1208-15.
- 16.- Faraj M, Havel PJ, Phelis S et al. Plasma acylation-stimulating protein, adiponectin, leptin, and ghrelin before and after weight loss induced by gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 1594-602.
- 17.- Holdstock C, Engstrom BE, Ohrvall M et al. Ghrelin and adipose tissue regulatory peptides: effect of gastric bypass surgery in obese humans. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 3177-83.
- 18.- Couce ME, Cottam DR, Teijeiro R, Esplen J, Schauer P, Burguera B. Impact of Gastric Bypass Surgery on plasma ghrelin levels. A negative answer. Obes Surg. 2006 16:870-8.
- 19.- Adami GF, Cordera R, Andraghetti G et al. Changes in serum ghrelin concentration following biliopancreatic diversion for obesity. Obes Res 2004; 12: 684-7.

- 20.- Wang, T.T. et al. Ileal transposition controls diabetes as well as modified duodenal jejunal bypass with better lipid lowering in a nonobese rat model of type II diabetes by increasing GLP-1. *Ann. Surg.* 2008; 247, 968–975
- 21.- Vilsboll T, Zdravkovic M, Le-Thi T, et al. Liraglutide, a long-acting human glucagon-like peptide-1 analog, given as monotherapy significantly improves glycemic control and lowers body weight without risk of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 1608–10.
- 22.- Lautz D, Halperin F, Goebel-Fabbri A, Goldfine AB. The great debate: medicine or surgery: what is best for the patient with type 2 diabetes? *Diabetes Care.* 2011; 34:763-70.
- 23.- Kashyap SR, Bhatt DL, Schauer PR; STAMPEDE Investigators. Bariatric surgery vs. advanced practice medical management in the treatment of type 2 diabetes mellitus: rationale and design of the Surgical Therapy And Medications Potentially Eradicate Diabetes Efficiently trial (STAMPEDE). *Diabetes Obes Metab.* 2010; 12:452-
- 24.- de Sa Vladimir Curvelo Tavares; Ferraz Alvaro A; Campos Josemberg M; Ramos Almino C; Araujo Jose Guido C; Ferraz Edmundo M. Gastric bypass in the treatment of type 2 diabetes in patients with a BMI of 30 to 35 kg/m². *Obesity surgery* 2011; 21:283-7
- 25.- Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrback K, Schoelles K. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2004, 292: 1724-37.
- 26.- Rubino F, Kaplan LM, Schauer PR, Cummings DE. The diabetes surgery summit consensus conference: recommendations for the evaluation and use of gastrointestinal surgery to treat type 2 diabetes mellitus. *Annals of Surgery.* 2010;251(3):399–405.
- 27.- Villamizar N, Pryor AD. Safety, effectiveness, and cost effectiveness of metabolic surgery in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *J Obes.* 2011;2011: 790683
- 28.- Rubino, F. et al. The mechanism of diabetes control after gastrointestinal bypass surgery reveals a role of the proximal small intestine in the pathophysiology of type 2 diabetes. *Ann. Surg.* 2006, 244, 741–749
- 29.- Cohen RV, Schiavon CA, Pinheiro JS, Correa JL, Rubino F. Duodenal-jejunal bypass for the treatment of type 2 diabetes in patients with body mass index of 22–34 kg/m²: a report of 2 cases. *Surgery for Obesity and Related Diseases.* 2007;3(2):195–197.
- 30.- Fried M, Ribaric G, Buchwald JN, Svacina S, Dolezalova K, Scopinaro N. Metabolic surgery for the treatment of type 2 diabetes in patients with BMI <35 kg/m²: an integrative review of early studies. *Obes Surg.* 2010; 20:776-90.
- 31.- Burguera B, Agusti A, Arner P, Baltasar A, Barbe F, Barcelo A, Breton I, Cabanes T, Casanueva FF, Couce ME, Dieguez C, Fiol M, Fernandez Real JM, Formiguera X, Fruhbeck G, Garcia Romero M, Garcia Sanz M, Ghigo E, Gomis R, Higa K, Ibarra O, Lacy A, Larrad A, Masmiquel L, Moizé V, Moreno B, Moreiro J, Ricart W, Riesco M, Salinas R, Salvador J, Pi-Sunyer FX, Scopinaro N, Sjostrom L, Pagan A, Pereg V, Sánchez Pernaute A, Torres A, Urgeles JR, Vidal-Puig A, Vidal J, Vila M. Critical assessment of the current guidelines for the management and treatment of morbidly obese patients. *J Endocrinol Invest.* 2007 30:844-52.
- 32.- Pories WJ, Dohm GL. Full and durable remission of type 2 diabetes? Through surgery?. *Surg Obes Relat Dis.* 2009; 5:285-8.

