

2^{da}
EDICIÓN

INCRETINAS

**DIABETES MELLITUS TIPO 2: ABORDAJE MULTIFACTORIAL
Y EL ROL DE LAS INCRETINAS EN SU FISIOPATOLOGÍA Y TRATAMIENTO**

Coordinador General:

Dr. Juan José Gagliardino

Coordinadores:

Dr. Gustavo Frechtel

Dr. Mario Saad

Dr. Héctor Del Zotto

Dr. Isaac Sinay

Dr. Claudio González

Dr. Jorge Alvariñas

Dra. Cristina Faingold

Dr. Félix Puchulu

Dr. Silvio Schraier

Dr. Guillermo Burlando

Dra. María Amelia Linari

Dr. Guillermo Dieuzeide

Dra. Graciela Fuente

Dra. Marianela Aguirre Ackermann

Dra. Silvia Sookoian

Auspicio de



MSD

INVENTING FOR LIFE

AUTORES

COORDINADORES:

Capítulo 1

Dr. Gustavo Frechtel

Profesor Titular. Cátedra de Nutrición. Departamento de Medicina. Facultad de Medicina. UBA. Jefe División Genética. Hospital de Clínicas. UBA. Jefe de Nutrición y Diabetes. Hospital Sirio Libanés.

Capítulo 2

Dr. Mario Saad

Profesor de Medicina Interna, Facultad de Ciencias Médicas, UNICAMP, São Paulo, Brasil.

Capítulo 3

Dr. Juan José Gagliardino

Doctor en Medicina, Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de La Plata (UNLP). Profesor Consultor de la Facultad de Ciencias Médicas de la UNLP. Investigador Superior del CONICET. Director del Curso de Postgrado de Prevención y tratamiento de la diabetes y otros factores de riesgo cardiovascular (DIFAR) de la misma Facultad y de la Universidad de Indiana (USA). Autor de más de 300 trabajos relacionados con diabetes y factores de riesgo cardiovascular publicados en revistas internacionales. Miembro del Comité Ejecutivo del programa BRIDGES de la Federación Internacional de Diabetes. Integrante de la Comisión Asesora del Ministerio de Salud de la Nación para el área de diabetes.

Capítulo 4

Dr. Héctor Del Zotto

Especialista en Anatomía Patológica, Colegio Médico Distrito I, Provincia de Buenos Aires. Investigador Adjunto en el Centro de Endocrinología Experimental y Aplicada CENEXA UNLP-CONICET La Plata. Profesor Titular Interino Dedicación Exclusiva, Cátedra de Citología, Histología y Embriología B, Facultad de Ciencias Médicas UNLP.

Capítulo 5

Dr. Isaac Sinay

Jefe de la Sección Diabetes, Servicio de Prevención, Instituto Cardiovascular de Buenos Aires. Ex Presidente de la Sociedad Argentina de Diabetes, de la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo y de la Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología.

Capítulo 6

Dr. Jorge Alvariñas

Médico Consultor en Nutrición Hospital Enrique Tornú de Buenos Aires. Ex Presidente de la Sociedad Argentina de Diabetes. Asesor de los Grupos de Trabajo de Diabetes y Embarazo de la SAD y de la ALAD.

Dr. Claudio González

Profesor Titular de Farmacología, Instituto Universitario CEMIC y Universidad Austral. Profesor Titular de la Escuela de Medicina de la Universidad del Salvador. Director Global de Asuntos Médicos, Diabetes, Merck & Co Inc, USA.

Capítulo 7

Dra. Cristina Faingold

Responsable Médico del Servicio de Endocrinología y Metabolismo, Unidad Asistencial Dr. César Milstein. Directora de la Carrera de Médico Especialista en Endocrinología de la UBA. Docente de postgrado de la Universidad Dr. René Favaloro. Médica del área de Diabetes del Instituto Cardiovascular de Buenos Aires. Presidente de la Sociedad Argentina de Diabetes 2015-2016.

Capítulo 8

Dr. Félix Puchulu

Jefe División Diabetología, Hospital de Clínicas José de San Martín, UBA. Director del Curso de Especialización en Diabetes. Sociedad Argentina de Diabetes (2009 –2010). Director del Posgrado de actualización en Diabetes Mellitus para Médicos Extranjeros Sociedad Argentina de Diabetes (2012 – 2013).

Capítulo 9

Dr. Silvio D. Schraier

Médico Especialista Universitario en Nutrición y Clínica Médica. Médico Asociado al Servicio de Clínica Médica, Sección Nutrición del Hospital Italiano de Buenos Aires. Ex Presidente de la Sociedad Argentina de Nutrición. Integrante de la Comisión Científica de la Sociedad Argentina de Diabetes. Experto en Lípidos (Sociedad Argentina de Lípidos). Director de la Carrera de Médicos Especialistas en Nutrición de la UBA-Sede Hospital Italiano de Buenos Aires. Subdirector de la Carrera de Médicos Especialistas en Nutrición-Instituto Universitario de Ciencias de la Salud-Fundación Barceló. Profesor Titular de Bioquímica Aplicada del Instituto Universitario del Hospital Italiano. Diplomado en Comunicación Científica, Médica y Ambiental (Universitat Pompeu-Fabra, Barcelona-España)

Capítulo 10

Dr. Guillermo Burlando

Médico consultor del Hospital E. Tornú. Ex Profesor Adjunto de Nutrición, Facultad de Medicina, UBA. Ex Jefe del Departamento de Medicina del Hospital E. Tornú. Ex Presidente de la Sociedad Argentina de Diabetes.

Capítulo 11

Dra María Amelia Linari

Médica especialista en Nutrición UBA. Magister en Diabetes, USAL. Magister en Epidemiología, Gestión y Políticas de salud, UNLA. Coordinadora de la Sección de Endocrinología y Nutrición, UOM Vicente López - Clínica Crespo. Docente universitaria en Instituto Universitario de Ciencias Médicas Fundación Barceló, Universidad de Favaloro y UBA.

Dr. Guillermo Dieuzeide

Doctor en Medicina UBA. Especialista en Endocrinología (CREM/SAEM/CMPBA). Miembro Titular de la SAD. Ex presidente del Capítulo Atlántico de la SAD. Jefe de División de Medicina Interna, Jefe del Servicio de Endocrinología y Diabetes, Hospital Nuestra Señora del Carmen - Chacabuco, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Capítulo 12

Dra. Graciela Fuente

Médica especialista en Nutrición y especializada en Diabetes. Jefa de la Unidad de Nutrición del Hospital Durand, CABA. Vicepresidente de la Sociedad Argentina de Diabetes. Encargada de la materia Nutrición en la UDH Durand.

Capítulo 13

Dra. Marianela Aguirre Ackermann

Especialista en Medicina Interna y Nutrición. Magister en Diabetes. Profesora Adjunta Medicina Interna Facultad Medicina Universidad Nacional del Nordeste (UNNE). Directora Asociada de Postgrado Obesidad Universidad Favaloro -Nutrinfo y Cirugía Bariátrica SAN. Coordinadora Grupo Cirugía Bariátrica SAN e Integrante Comité Obesidad SAD y SAN. Directora Nutrición y Diabetes del Centro de Endocrinología y Nutrición (CIEN) Corrientes.

Capítulo 14

Dra. Silvia Sookoian

Jefe del Departamento de Hepatología Clínica y Molecular. Instituto de Investigaciones Médicas. IDIM-UBA-CONICET. Investigadora Principal CONICET. Fellow American Association for the Study of Liver Diseases (FAASLD)

CO-AUTORES

Capítulo 1

Dr. Alejandro de Dios

Especialista Universitario en Medicina Interna (UBA). Egresado de la Escuela de Graduados en Diabetología (SAD). Médico de Planta del Servicio de Clínica Médica del Hospital Carlos Durand (CABA). Investigador de la División Genética del Hospital de Clínicas José de San Martín (CABA).

Dr. Cristian Suárez Cordo

Especialista en medicina interna y farmacología clínica. Especializado en diabetes. Coordinador del Comité de Farmacología y Subdirector de la Escuela de Graduados de la SAD. Director del Curso de Primer Contacto de la SAD. Coordinador del Área de Diabetes del Hospital Diego Thompson de San Martín.

Capítulo 2

Dr. Juan José Gagliardino

CENEXA. Centro de Endocrinología Experimental y Aplicada (UNLP-CONICET La Plata). Centro Colaborador OPS/OMS para Diabetes, Facultad de Ciencias Médicas UNLP, La Plata.

Capítulo 3

Dr. Luis Emilio Flores

Investigador Adjunto del CONICET con lugar de trabajo en CENEXA (Centro de Endocrinología Experimental y Aplicada, UNLP-CONICET-FCM, CEAS CICPBA). Investigación básica en modelos de Diabetes y prediabetes. Profesor Adjunto en la Cátedra de Biología, Facultad de Ciencias Médicas UNLP.

Dra. Bárbara Maiztegui

Investigador Adjunto del CONICET. CENEXA (Centro de Endocrinología Experimental y Aplicada, UNLP-CONICET La Plata). Investigación básica en el área de diabetes y prediabetes. Jefe de Trabajos Prácticos en la Cátedra de Biología. Facultad de Ciencias Médicas, UNLP.

Dra. Carolina Lisi Román

Becaria postdoctoral del CONICET. CENEXA (Centro de Endocrinología Experimental y Aplicada, UNLP-CONICET La Plata). Investigación básica en modelos de diabetes y prediabetes. Ayudante diplomado, dedicación exclusiva en la Cátedra de Biología. Facultad de Ciencias Médicas, UNLP.

Capítulo 4

Capítulo 5

Dra. María Inés Vera

Médica especialista en Endocrinología. Médica staff de la Unidad de Diabetes (ICBA). Coordinadora de manejo de internación de Diabetes del Instituto Cardiovascular de Buenos Aires (ICBA).

Dr. Hugo Sanabria

Médico especialista en medicina interna y cardiología. Egresado de la escuela de diabetes de la Sociedad Argentina de Diabetes. Docente de la Universidad Favaloro. Jefe de la Unidad de Diabetes del Instituto Cardiovascular de Buenos Aires.

Dr. Santiago Bruzone

Especialista en Medicina Interna. Egresado de la Escuela de Graduados en Diabetes (SAD). Médico del Servicio de Diabetes del Instituto Cardiovascular de Buenos Aires (ICBA), y médico del Centro de Investigaciones Metabólicas (IDIM). Prof. Adjunto en Medicina III (USAL).

Capítulo 6

Dra. Susana Salzberg

Directora del Departamento de Investigaciones Clínicas del Instituto Centenario, CABA. Asesora del Comité de Diabetes y Embarazo, Sociedad Argentina de Diabetes (SAD). Coordinadora del grupo de Trabajo "Diabetes y Embarazo", ALAD (2013-2016). Directora de la Escuela de Graduado de la SAD (1999-2000).

Dr. Luis Meléndrez Chas

Especialista en Medicina Interna. Especialista en Nutrición. Diplomado en Diabetes, UCES. Docente en Carrera de Especialista en Nutrición, UCA. Educador Certificado en Diabetes, SAD. Coordinador Médico de Internación en OSDE zona Norte, Buenos Aires.

Capítulo 7

Dra. Carla Musso

Coordinadora de Diabetes, Unidad Cardiometabólica Fundación Favaloro. Médica Endocrinóloga Unidad Asistencial Dr. C Milstein, SAEM. Investigadora Clínica National Institutes of Health NIH. Editor Lancet en español. Directora Jornadas de Actualización en diabetes Fundación Favaloro. Directora del posgrado "Diabetes en el adulto mayor" Fundación Favaloro.

Capítulo 9

Dr. Eduardo Esteban

Médico Cardiólogo, Experto en Lípidos (Sociedad Argentina de Lípidos). Profesor Adjunto de la Carrera de Médicos Especialistas en Nutrición - Instituto Universitario de Ciencias de la Salud-Fundación Barceló. Asesor en dislipidemias - Hospital de Alta complejidad El Cruce. Codirector del curso universitario de experto en lípidos y aterosclerosis departamento de postgrado Facultad de Ciencias Médicas de la UNLP. Miembro titular Sociedad Argentina de Cardiología. Miembro Honorario Sociedad Argentina de Nutrición.

Capítulo 10

Dra. Alicia García

Profesor Adjunto de Nutrición, Facultad de Medicina, UBA. Coordinadora del Programa de Prevención y Asistencia de la Diabetes, GCABA. Médica especialista en Nutrición, Nutrición, Hospital E. Tornú.

Capítulo 11

Dra. Florencia Badías

Especialista en Clínica Médica. Docente de la Cátedra de Clínica Médica, Universidad Nacional de Rosario. Staff de Clínica Médica, Hospital Provincial de Rosario.

Dra. María del Carmen Basbus

Especialista en Endocrinología, UBA. Directora del Centro Integral de Diabetes. Endocrinología y Nutrición (CIDEN) de Jujuy. Ex presidente del Capítulo NOA de la SAD (2013-2014). Ex vicepresidente de la Sociedad de Endocrinología de Jujuy (ACEMJU).

Dra. Florencia Noguerol

Especialista en Medicina General y Familiar, Hospital Provincial de Rosario.

Capítulo 12

Dra. Verónica Mazzantini

Médica especialista en Clínica Médica. Especialista en Nutrición. Docente de la materia Nutrición

(UDH Durand -Facultad de Medicina - UBA).

Dra. Sofía Fábregues

Médica especialista en Medicina General y Medicina de Familia. Graduada de la Escuela de Diabetes de la Sociedad Argentina de Diabetes.

Capítulo 13

Dr. Juan Patricio Nogueira

Médico Especialista Universitario en Clínica Médica y Endocrinología (UNC). Experto en Lípidos, Sociedad Argentina de Lípidos. Doctor en Nutrición (PhD), Universidad Aix-Marsella, Marsella, Francia. Investigador Adjunto del CONICET, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Nacional de Formosa.

Dra. Pilar Quevedo

Médica Graduada en la Universidad de Buenos Aires (UBA). Especialista en Clínica Médica. Especialista Universitaria en Nutrición (UBA). Experto en Soporte Nutricional. -Coordinadora de la Unidad Clínica y Metabólica de Cirugía Bariátrica en Centro CIEN-DIAGNOMED. Médica de Planta del Servicio de Nutrición del Hospital de Clínicas "Jose de San Martín". Integrante del Grupo de Trabajo de Cirugía Bariátrica de la Sociedad Argentina de Nutrición (SAN). Coordinadora Grupo de Trabajo Soporte Nutricional en la SAN. Co-autora del Consenso Argentino de Cirugía Metabólica.

Capítulo 14

Dr. Carlos Pirola

Jefe del Departamento de Genética y Biología Molecular de Enfermedades Complejas. Instituto de Investigaciones Médicas. IDIM-UBA-CONICET. Investigador Superior CONICET. Fellow American Heart Association (FAHA).

ÍNDICE

Capítulo 1 Genética molecular del eje enteroinsular.....13

Coordinador: Dr. Gustavo Frechtel
Coautores: Dr. Alejandro de Dios y Dr. Cristian Suárez Cordo

Capítulo 2 Microbiota y eje entero insular29

Coordinador: Dr. Mario Saad
Coautor: Dr. Juan José Gagliardino

Capítulo 3 El glucagón y su regulación en la fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2 41

Coordinador: Dr. Juan José Gagliardino
Coautores: Dr. Luis Flores, Dra. Bárbara Maiztegui y
Dra. Carolina Lisi Román

Capítulo 4 Incretinas y enfermedad cardiometabólica: alternativas terapéuticas 53

Coordinador: Dr. Héctor Del Zotto

Capítulo 5 Estudios de seguridad cardiovascular en diabetes mellitus tipo 2 67

Coordinador: Dr. Isaac Sinay
Coautores: Dra. María Inés Vera, Dr. Hugo Sanabria y Dr. Santiago Bruzone

Capítulo 6
Eficacia de los medicamentos que actúan
a través de incretinas 79

Coordinadores: Dr. Claudio González y Jorge Alvariñas
Coautores: Dra. Susana Salzberg y Dr. Luis Meléndrez Chas

Capítulo 7
Eficacia y seguridad de las terapias basadas
en incretinas en el adulto mayor101

Coordinador: Dra. Cristina Faingold
Coautor: Dra. Carla Musso

Capítulo 8
Guías para el tratamiento de la Diabetes Tipo 2 (DT2)111

Coordinador: Dr. Félix Puchulu

Capítulo 9
Tratamiento de las dislipemias en el paciente
con diabetes mellitus tipo 2 125

Coordinador: Dr. Silvio Schraier
Coautor: Dr. Eduardo Esteban

Capítulo 10
El manejo de la hipertensión arterial en los pacientes
con diabetes mellitus tipo 2 139

Coordinador: Dr. Guillermo Burlando
Coautor: Dra. Alicia García

||| **Capítulo 11**
||| **Adherencia al tratamiento en diabetes mellitus tipo 2**149

||| Coordinadores: Dra María Amelia Linari y Dr. Guillermo Dieuzeide
||| Coautores: Dra. María del Carmen Basbus, Dra. Florencia Noguerol
||| y Dra. Florencia Badías

||| **Capítulo 12**
||| **Hipoglucemias**161

||| Coordinador: Dra. Graciela Fuente
||| Coautores: Dra. Verónica Mazzantini y Dra. Sofía Fábregues

||| **Capítulo 13**
||| **Cirugía bariátrica e incretinas** 173

||| Coordinador: Dra. Marianela Aguirre Ackermann
||| Coautores: Dr. Juan Patricio Nogueira y Dra. Pilar Quevedo

||| **Capítulo 14**
||| **Hígado graso** 191

||| Coordinador: Dra. Silvia Sookoian
||| Coautor: Dr. Carlos Pirola

Capítulo 13.

CIRUGÍA BARIÁTRICA E INCRETINAS

Coordinadora: Dra. Marianela Aguirre Ackermann

Coautores: Dr. Juan Patricio Nogueira y Dra. María del Pilar Quevedo

Introducción

La Cirugía Bariátrica (CB) representa la opción terapéutica más eficaz para lograr y mantener una pérdida de peso sustancial en sujetos con obesidad moderada-severa.

El término “bariátrica” deriva de la palabra griega “barys” o “baros” que significa “pesado”, “pesadez” y “peso que abruma” y la palabra latina “iatria”, de “iatrikos”, que significa “relativo al tratamiento médico”. Actualmente es el tratamiento de elección en pacientes con obesidad moderada-severa que no han respondido favorablemente al abordaje terapéutico no quirúrgico.

La CB incluye una variedad de técnicas quirúrgicas del tracto gastrointestinal cuyos resultados no solo se miden con el descenso del peso corporal, ya que sus objetivos van más allá de reducir el peso, dado que logra reducir la mortalidad por todas las causas, logra la remisión o mejora de la diabetes tipo 2 (DT2), entre otras enfermedades asociadas a la obesidad, y la mejoría en la calidad de vida. (1)

Técnicas quirúrgicas: ¿en qué consiste la cirugía?

Si bien todos los procedimientos bariátricos mejoran el control metabólico de pacientes con DT2, los resultados varían según el tipo de procedimiento realizado. Estos procedimientos se dividen en 3 categorías: procedimientos puramente restrictivos, restricción gástrica con algún grado de malabsorción (representado por el *bypass* gástrico en Y de Roux) y restricción gástrica con significativa malabsorción intestinal. Todas ellas se realizan por vía laparoscópica.

Técnicas Restrictivas

- Banda gástrica ajustable (BGA)
- Gastrectomía tubular en manga o *sleeve gastrectomy* (SG)

Técnicas mixtas:

- *Bypass* gástrico en Y de Roux (BPGYR)
- Derivación biliopancreática (DBP)

Las dos técnicas más utilizadas actualmente son el BPGYR y la SG (Figura 1). Para mejorar el control de la DT2, se ha decidido utilizar preferentemente la primera por tratarse de una técnica probada y con un alcance terapéutico a corto y largo plazo conocido, que constituye actualmente el *Gold Standard* o Estándar de referencia para el tratamiento del paciente obeso con DT2.

a) BPGYR implica la creación de un estómago más reducido (de 7 x 4 cm y con una capacidad de 30 ml) y con la sección del intestino delgado a unos 70 cm del duodeno. Luego, se une directamente el asa distal del intestino delgado, ahora llamada “asa alimentaria”, al

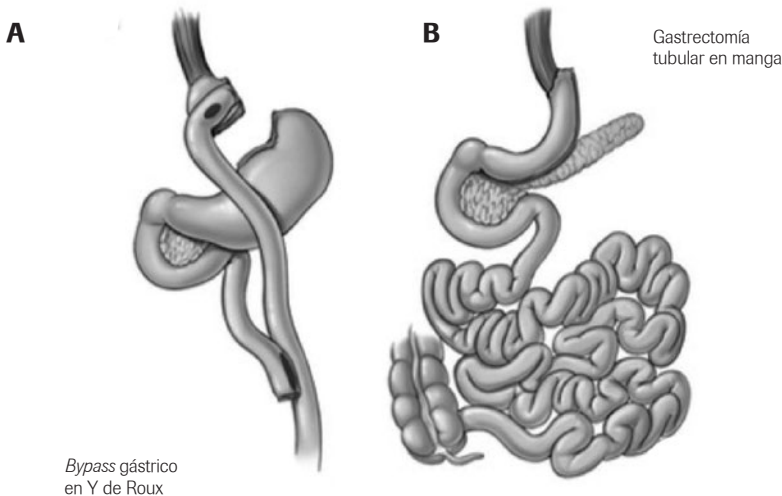
nuevo estómago reducido. Finalmente, se une el intestino delgado proximal, ahora “asa biliar”, al “asa alimentaria” a 120 cm desde la unión de esta última con el estómago. La técnica impone una restricción ya que reduce el tamaño gástrico y la disminución del área absorbiva como consecuencia del establecimiento de un puente que evita el paso del alimento por aproximadamente 2 metros de intestino delgado. Su eficacia se potencia por el componente hormonal tal como lo abordamos más adelante en este capítulo.

b) la SG consiste en realizar la resección de una parte importante del estómago y, en consecuencia, dejar un tubo gástrico pequeño, por lo que se llama gastrectomía vertical o en manga. Se reduce así el tamaño del estómago y así se limita su capacidad a 80 ml aproximadamente. De este modo, se logra restringir el volumen de la ingesta y por ende, una se produce una mayor sensación de saciedad y se reduce el aporte calórico.

c) la BGA es un dispositivo que se coloca alrededor de la parte superior del estómago y que provoca compresión mediante un reservorio colocado debajo de la piel que puede inflarse o desinflarse, aumentando o disminuyendo dicha compresión. Este pequeño estómago formado por la compresión de la banda limita el volumen de ingestión. Dado que no tiene efectos neurohormonales (a diferencia de las otras técnicas), el descenso de peso es comparativamente menor y ha sido desplazada como técnica restrictiva por la SG.

d) la DBP consiste en reducir la capacidad del estómago a la mitad y conectarlo directamente al segmento final del intestino delgado, evitando el paso a través de la parte superior del intestino. Allí permanece un canal común en el cual se mezclan la bilis y el jugo pancreático antes de entrar al colon. Es una técnica eminentemente malabsortiva y la pérdida de peso se debe a que la mayoría de los nutrientes calóricos son dirigidos al colon donde no son absorbidos. Es una técnica poco utilizada por sus efectos adversos.

Figura 1. Técnicas quirúrgicas



C

Banda gástrica
ajustable por vía
laparoscópica

**D**

Derivación biliopancreática

Cirugía: ¿cómo se seleccionan los pacientes?

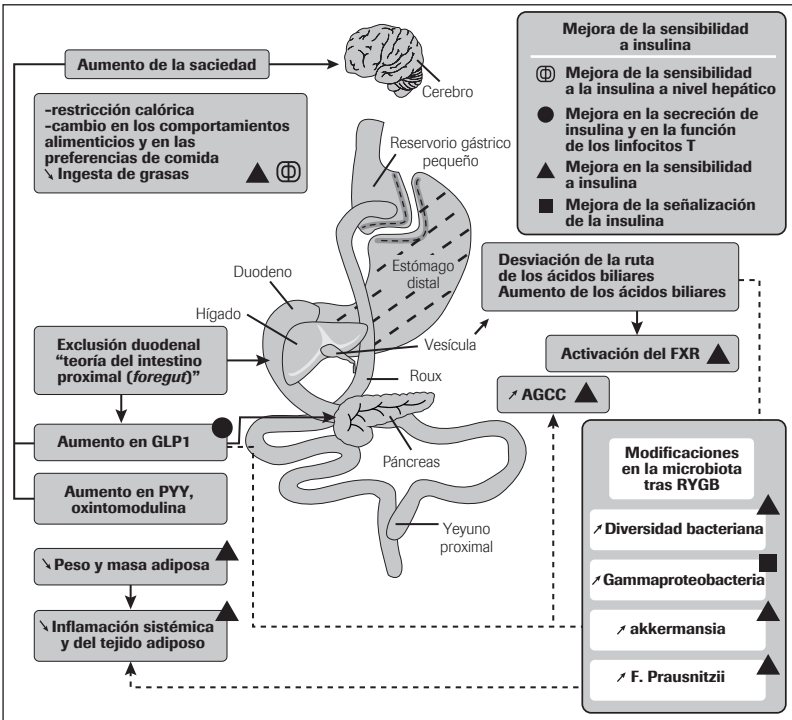
La selección cuidadosa del paciente (no solo a quién, sino en qué momento) resulta fundamental para lograr un tratamiento exitoso. Las guías más importantes para el manejo de la Obesidad y la DT2, tales como las de la Sociedad de Endocrinólogos de los EE. UU. AACE/ACE, (2) las de Manejo del Paciente Bariátrico AACE/TOS/ASMBS, (3) de la Asociación de Endocrinólogos de los EE. UU., de la Sociedad de Obesidad y Sociedad de Cirugía Bariátrica y Metabólica, las europeas Interdisciplinarias en Cirugía Bariátrica y Metabólica de IFSO y EASO, (4) las de la Federación Internacional de Cirugía de la Obesidad y Sociedad Europea para el Estudio de la Obesidad y las de la Asociación Americana de Diabetes (ADA), plantean que la cirugía debería indicarse en pacientes con las siguientes características:

- **IMC >40 kg/m²** en quienes la cirugía no se asocie a riesgo excesivo.
- **IMC >35 kg/m²** con una o más comorbilidades, en quienes el descenso de peso podría mejorar la condición: DT2, hipertensión arterial (HTA), dislipidemias, esteatosis hepática no alcohólica, síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS), enfermedades cardio-respiratorias, reflujo gastroesofágico (RGE), enfermedad articular severa, calidad de vida considerablemente deteriorada y desórdenes psicológicos severos relacionados a la obesidad.

Uno de los mayores beneficios de la CB es la remisión de la DT2. Por un lado, la restricción calórica y la pérdida de peso mejoran la insulinosensibilidad, tal como lo vemos en pacientes que logran bajar de peso con el tratamiento convencional (cambios del estilo de vida y fármacos para la DT2). Sin embargo, se ha demostrado que la mejoría metabólica inducida por la cirugía va más allá de la pérdida de peso, ya que se manifiesta en forma inmediata cuando el paciente aún no ha perdido peso.

Figura 2. Resumen de las principales modificaciones que ocurren tras el BPGYT.

Los recuadros grises en letras negras representan modificaciones en el tracto digestivo y conducta alimentaria. Los azules representan las diferentes vías de mejora en el metabolismo de la glucosa. Las líneas azules representan el mecanismo por el que las modificaciones observadas luego de la cirugía impactan en la insulinosensibilidad. Los recuadros verdes representan otros cambios importantes tras la cirugía, no relacionados con modificaciones anatómicas, que también impactan en la insulinosensibilidad. Los recuadros rojos resumen los cambios principales inducidos en la microbiota.



Aron Wisniewsky 2014

Numerosos estudios aleatorizados controlados (ERC) con seguimiento de 1-5 años han documentado la remisión sostenida de DT2 en el 30-63 % de los pacientes operados. (5-11) Dichos estudios han demostrado mayor reducción, en comparación con el tratamiento médico convencional, de factores de riesgo cardiovascular (5-11) y mejoría en los índices de calidad de vida en pacientes con DT2 a los que se les realizó cirugía. (12,13)

Además, varios estudios de cohorte y casos y controles han mostrado reducción de la morbilidad y mortalidad cardiovascular luego de la CB. En la cohorte de 607 pacientes con

DT2 del estudio SOS (*Swedish obese study*, el estudio prospectivo con mayor seguimiento en CB) con un seguimiento medio de 13,3 años, se demostró que la CB redujo en un 44 % la incidencia de IAM en obesos con DT2 y la de eventos CV en un 47 %. (14)

Si bien a lo largo del seguimiento los pacientes que mostraron remisión de la DT2 pueden experimentar recurrencia, su control glucémico a 5-15 años mejora sustancialmente. Un período inferior desde el diagnóstico de DT2 (por ej. <8 años de enfermedad), el tratamiento con fármacos orales y un mejor control glucémico previo se asocian con tasas de remisión mejoradas y con un riesgo de recidiva de DT2 menor después de la cirugía. (7-13)

A pesar de la reducción en la remisión de la DT2 a los 15 años de la cirugía, se mantuvo la reducción significativa en mortalidad y eventos cardiovasculares (15)

Durante las últimas décadas, las técnicas quirúrgicas tradicionalmente ofrecidas para perder peso, principalmente BPGYR y DBP, han demostrado excelentes resultados (16,17), lo que logró mejorar y/o remitir la DT2 tempranamente luego de la cirugía, incluso mucho antes de que ocurra una pérdida de peso significativa. (25-29) Esta observación indujo a los científicos a investigar los efectos metabólicos de la CB en pacientes con DT2, incluso con un IMC de <35 kg/m². Allí surge el concepto de Cirugía Metabólica. (17-19)

Tabla 1. Comparación de objetivos y resultados de la cirugía bariátrica y metabólica

Cirugía bariátrica vs. metabólica		
	Cirugía Bariátrica	Cirugía Metabólica
Condición predisponente/ Enfermedad	Obesidad Severa	Obesidad "Metabólica", DT2, SM
Objetivo Principal	Pérdida de peso	Control Glucémico y Metabólico Reducción de Riesgo cardiometabólico
Criterio de Indicación Quirúrgica	Peso (IMC)	Circunferencia de cintura + IMC, parámetros específicos de enfermedad*, respuesta a tratamientos conservadores, enfermedades asociadas que aumentan el riesgo CV en aquellos que sean potencialmente "respondedores a la cirugía" (HTA, Dislipemia, Apnea del sueño)
Procedimientos	BPGYR, SG, BGA, DBP	BPGYR, SG, BGA, DBP
Medidas de éxito terapéutico	Perdida del >50 % Exceso de peso	Control Glucémico, control lipídico, pérdida de peso, reducción del riesgo CV
Equipo multidisciplinario	Cirujano, clínico, nutrición, psicólogo	Cirujano, endocrinólogo-diabetólogo, nutrición, cardiólogo, educadores
Mecanismos propuestos	Simple, primariamente mecánico**	Complejo, neuroendocrino y/o de naturaleza neuroendocrina***

*HbA_{1c}, péptido c, insulina y glucosa plasmática en ayunas. **Restricción/Malabsorción de nutrientes ***Cambios en hormonas GI, cambios en la regulación del apetito, cambio en el sentido de nutrientes, microbiota y ácidos biliares. Adaptado del artículo "The coming age of metabolic surgery". Rubino F, Cummings D. 2012.

Si bien las técnicas que se utilizan en la cirugía bariátrica y metabólica son las mismas, los objetivos difieren: la cirugía metabólica (CM) pretende lograr la mejora o remisión de la DT2 y patologías asociadas en pacientes con DT2 e IMC $>30 \text{ kg/m}^2$ que no logran un control adecuado con el tratamiento convencional. En consecuencia, los criterios de selección del paciente que podría beneficiarse con una CM están más relacionados con el grado de control metabólico del paciente (glucemia, HbA_{1c} e insulinemia) en lugar del IMC.

Si bien numerosas guías de tratamiento, como la de la ADA, (21) recomiendan la cirugía bariátrica para el tratamiento de pacientes con DT2 con control metabólico inadecuado e IMC de $>35 \text{ kg/m}^2$, otras publicaciones cuestionan al IMC como criterio apropiado de selección, ya que no refleja necesariamente la composición corporal ni la distribución de la grasa corporal ni el grado de control metabólico de los pacientes. (22,23)

¿Qué dicen las guías?

En 2007, una cumbre de 50 expertos (en su mayoría endocrinólogos y expertos en diabetes) reunidos en Roma en el *Diabetes Surgery Summit* (DSS-1) oficializó por primera vez la recomendación de la cirugía «metabólica gastrointestinal» para los pacientes con IMC de entre 30 y 35 kg/m^2 que no pueden controlar la glucemia con los cambios en el estilo de vida y la terapia médica. (24)

La IDF (Federación Internacional de Diabetes), desde su Grupo de Trabajo de Epidemiología y Prevención de la Diabetes, convocó a un grupo de consenso de diabetólogos, endocrinólogos, cirujanos y expertos en salud pública para revisar el rol de la cirugía en el tratamiento y prevención de la DT2. En su "*Position Statement*" de 2011 (25), IDF considera que la cirugía es un tratamiento efectivo y costo-efectivo para los pacientes con DT2 y obesidad con un perfil de seguridad aceptable. Además, incluye consideraciones clínicas para la selección del paciente, reconociendo la relevancia de la severidad de la enfermedad y el riesgo cardiovascular y no solo el IMC.

En su resumen ejecutivo enuncia lo siguiente:

- La cirugía bariátrica es un tratamiento adecuado para las personas con DT2 y obesidad que no alcanzan los objetivos de tratamiento recomendados con el tratamiento médico, especialmente cuando existen otras comorbilidades importantes.
- Debería ser una opción aceptada en personas que tienen DT2 e IMC de $\geq 35 \text{ kg/m}^2$.
- Debería ser considerada como una opción alternativa de tratamiento en pacientes con un IMC de entre 30 y 35 kg/m^2 cuando no es posible controlar la DT2 adecuadamente con un régimen médico óptimo, especialmente en presencia de otros factores de riesgo de enfermedad cardiovascular de importancia.

En 2015 fue publicado el Primer Consenso Argentino de Cirugía Metabólica, elaborado por las Sociedades de Diabetes (SAD), de Nutrición (SAN), y de Cirugía de la Obesidad (SACO). En esta publicación, se establecieron los parámetros de selección de los pacientes candidatos a la CM con criterios básicos mayores y menores, incluyen a pacientes con DT2 y un inadecuado control metabólico, a partir de 30 kg/m^2 . (26)

En 2016, se realiza la **2.ª Cumbre de Cirugía de la Diabetes (Diabetes Surgery Summit DSS-II)** en colaboración con la *American Diabetes Association, International Diabetes Federation, Chinese Diabetes Society, Diabetes India, European Association for the Study of Diabetes* y *Diabetes UK* con el objetivo de desarrollar recomendaciones que integren el tratamiento médico y quirúrgico en un Algoritmo de tratamiento para DT2 y brindar una guía para la selección de candidatos quirúrgicos.

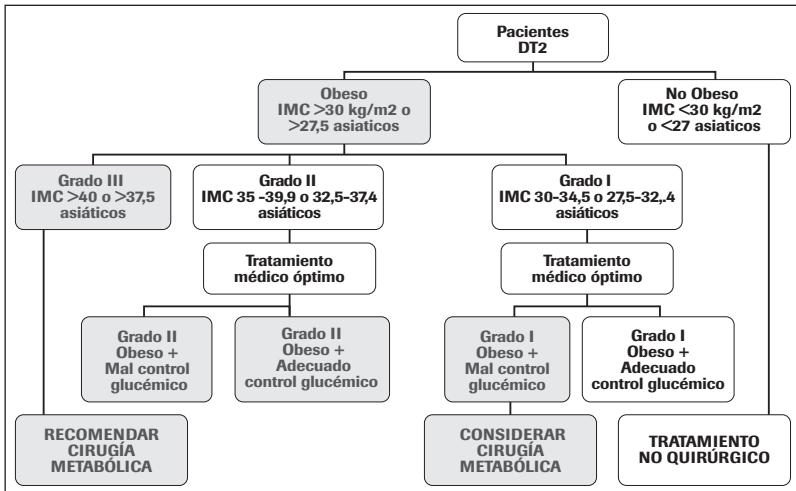
El DSS-II (publicado en *Diabetes Care* 2016, avalado por más de 50 Sociedades de Diabetes, incluida la Sociedad Argentina de Diabetes) (27) considera que, en la actualidad, disponemos de evidencia suficiente para incluir la Cirugía GI entre las intervenciones terapéuticas para personas con DT2 y obesidad. Afirman que los algoritmos para tratar la DT2 deberían incluir a la CM como opción terapéutica junto con los cambios nutricionales y/o farmacológicos y los cambios en el estilo de vida.

Finalmente, DSS-II concluye diciendo que:

- Se recomienda la CM para tratar la DT2 en pacientes con obesidad grado III (IMC >40 kg/m²) y obesidad grado II (IMC 35-39,9 kg/m²) cuando la hiperglucemia es inadecuadamente controlada por el estilo de vida y el tratamiento médico óptimo.
- Se debería considerar la CM para tratar pacientes con DT2 y obesidad grado I (IMC 30,0-34,9 kg/m²) cuando la hiperglucemia es inadecuadamente controlada de forma inadecuada a pesar del tratamiento óptimo oral o inyectable.

Estas conclusiones fueron incluidas en la publicación de 2017 de “*Standards of Medical Care in Diabetes*” de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) (21)

El siguiente cuadro muestra el algoritmo para el tratamiento de la DT2 propuesto por DSS-II.



Incretinas: la Cirugía es mucho más que una cuestión de peso

Las incretinas fueron descritas a mediados del siglo XX mediante estudios comparativos que mostraron que, frente a valores iguales de glucemia, la secreción de insulina era significativamente mayor tras administrar glucosa por vía oral, en comparación con la vía endovenosa. (28)

Estas incretinas incluyen diversos péptidos, como el Péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y el Péptido inhibidor gástrico (GIP). Ambos compuestos son secretados en respuesta a la ingesta de alimentos, potencian la secreción de insulina inducida por glucosa y el GLP-1 inhibe además la secreción de glucagón.

El GIP es producido por las células K en el duodeno y la primera parte del yeyuno, mientras que el GLP-1 se sintetiza en las células L que se encuentran principalmente en el íleon y el colon. Las células L producen GLP-1, GLP-2, glicentina y oxintomodulina, una familia de hormonas conocida como *enterohormonas*.

Dentro de los estímulos que producen liberación de GLP-1 se encuentran la glucosa, los ácidos grasos de cadena corta y larga y los ácidos biliares. La secreción de GLP-1 es bifásica, con un primer pico a los 15 minutos y un segundo pico más prolongado a los 60 minutos. La liberación de incretinas es proporcional a la carga calórica, siendo los carbohidratos y las grasas los principales estímulos.

La concentración postprandial de GLP-1 es de 30 pmol y la de GIP es de 300 pmol. Tras su liberación, pasan a la sangre y se unen a sus receptores específicos antes de ser metabolizados por la enzima dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4).

Efectos metabólicos de las incretinas

El GLP-1 contribuye a la homeostasis de la glucosa mediante una acción insulínica e inhibidora de la secreción de glucagón. Más del 60 % de la secreción de insulina inducida por glucosa depende del efecto potenciador de las incretinas en el estado postprandial; su secreción depende del ingreso de glucosa a la célula β .

La exendina-4 (Ex-4), péptido de origen natural no mamífero que comparte el 53 % de la estructura del GLP-1 reproduce su acción insulínica al igual que con el metabolismo de la glucosa y de lípidos en tejidos extrapancreáticos *in vivo* e *in vitro* en modelos animales.

Se ha demostrado que el GLP-1 estimula la incorporación de glucosa al glucógeno en el hepatocito y en el músculo esquelético aislado y que su efecto glucogénico está asociado a un aumento de la actividad de la glucógeno sintasa y a la estimulación de la oxidación y utilización de glucosa vía glucólisis.

Respecto al metabolismo lipídico, en el hámster dorado sirio, modelo de gran similitud al modelo humano en metabolismo del quilomicrón, se demostró que un agonista del GLP-1 disminuye la secreción del quilomicrón, con disminución de ácidos grasos libres. En sujetos sanos, la administración de un análogo de GLP-1, como exenatida, redujo significativamente la producción de quilomicrón además de la disminución de la apoproteína B-48 - su apoproteína principal - independientemente de la secreción

de insulina y del vaciamiento gástrico. A nivel hepático, el efecto incretina sobre la apoproteína B-100 fue nulo.

Otros efectos de las incretinas

El GLP-1 es un regulador de la ingesta que induce la sensación de saciedad. Se conoce la existencia de receptores del GLP-1 en el cerebro, principalmente en el núcleo del tracto solitario (NTS). Su estímulo disminuye la ingesta de alimentos, inhibe el vaciamiento gástrico, además de tener un rol neurotrófico mediante el cual regula la plasticidad y la vida de las neuronas.

Hasta la fecha, se le han adjudicado al GLP-1 una gran variedad de acciones en el sistema cardiovascular, incluso una acción vasodilatadora y otra citoprotectora sobre el músculo cardíaco. En este sentido, diferentes estudios demuestran la presencia de receptores del péptido (GLP-1R) en el miocardio de animales y en tejido cardíaco humano, lo que sugiere un efecto directo sobre el corazón. De hecho, varios estudios experimentales demuestran que la acción directa de GLP-1 en el miocardio preserva la función cardíaca. (29) Por ejemplo, la delección genética del GLP-1R en ratones resulta en una disminución de la capacidad contráctil del ventrículo izquierdo y de la función diastólica. (30) La incubación con GLP-1, o exendina-4, inhibe la activación de los procesos de apoptosis y necrosis y aumenta la viabilidad de los cardiomiocitos neonatales en condiciones de isquemia-reperfusión. Estos efectos están mediados por mecanismos dependientes de la activación de la vía de la fosfoinositol 3-quinasa (PI3K) y de las quinasas reguladas por señales extracelulares (ERK1/2).

Péptido similar al glucagón 2 (GLP-2)

El GLP-2 es cosecretado con el GLP-1. Cumple un rol en la integridad de la mucosa intestinal. Estimula el crecimiento de las vellosidades intestinales, los transportadores intestinales y disminuye la motilidad intestinal, además de tener funciones opuestas al GLP-1; esta acción opuesta facilita el mantenimiento de la homeostasis al cumplir un rol similar al principio de la filosofía china, en el que el yin y el yang son dos energías opuestas que se complementan. A nivel pancreático, estimula la secreción de glucagón.

La administración de GLP-2 en hámsteres aumentó la lipemia postprandial mediante el incremento de la secreción de quilomicrones tanto *in vivo* como *ex vivo*. Esto se debe a que el GLP-2 aumenta la expresión de CD36 glicosilado mediante el aumento de la absorción de ácidos grasos libres. Debido a sus efectos tróficos en el intestino, se aprobó su uso farmacológico en el tratamiento del intestino corto.

¿Qué cambios ocurren en las incretinas luego de la cirugía bariátrica y metabólica?

El diálogo cruzado (*cross-talk*) entre el intestino, las células B pancreáticas y el camino que los nutrientes recorren desde la ingesta hasta su absorción, conocido como *eje entero-insular*, cumple un rol preponderante en el mantenimiento de la homeostasis glucémica, por lo que se puede inferir que el intestino juega un rol relevante en la patogénesis de la DT2. (31)

La visión actual del eje entero-insular está basada en el concepto de incretinas. Un dato relevante es que tanto la mejora en la insulinosensibilidad descrita en un 70 % o más, como la recuperación de la primera fase de secreción de insulina ocurren *precozmente* luego de la cirugía, aun cuando la pérdida de peso no es significativa. (32) Al excluir el intestino proximal, el BPGYR y la DBP producen *cambios en el eje entero-endocrino ligados a profundos cambios hormonales*, que serían los mecanismos principales responsables de los efectos tempranos (ya desde las primeras horas después de la cirugía) de la CB en pacientes con DT2.

La DPP-4 se encontró no sólo en las membranas del borde en cepillo del riñón e intestino, sino también en otros tejidos (hepatocitos alrededor de los canalículos biliares, células epiteliales del páncreas y en el endotelio capilar) y en una forma soluble en plasma. Alam *et al.* (33) propusieron que la disminución en la actividad de la DPP-4 podría explicar el aumento en los niveles de incretinas después de la cirugía. Ellos demostraron que en 16 pacientes obesos con DT2 después del BPGYR y en 14 pacientes a los que se les indicó dieta detrás adelgazar 10 kg, la actividad de la DPP-4 en ayunas disminuyó un 11,6 % después de la cirugía; esta disminución fue paralela al aumento de los niveles de incretinas.

En los últimos años, múltiples publicaciones han descrito las características de la respuesta de GLP-1 después de la CB que podrían resumirse de la siguiente manera (34):

- 1)** CB NO altera los niveles de GLP-1 en ayunas.
- 2)** La CB aumenta la respuesta del GLP1 posprandial tan tempranamente como a los 1-3 días posteriores a la cirugía.
- 3)** La respuesta del GLP-1 postprandial es MAYOR después del BPGYR (5 veces), en comparación con la SG (3 veces).
- 4)** La pérdida de peso con restricción calórica (para simular la dieta poscirugía) NO aumenta la respuesta del GLP-1.
- 5)** Algunos autores han observado un aumento progresivo en la respuesta GLP-1 postprandial durante el primer año posterior a la CB, si bien este hallazgo no es homogéneo.
- 6)** La CB aumenta la respuesta de GLP-1 en forma PERSISTENTE en el tiempo.
- 7)** Los cambios hallados en la secreción de GLP-1 contrastan con la secreción relativamente inalterada de GIP post cirugía.
- 8)** Si bien la mejoría en la secreción/acción del GLP-1 post cirugía es uno de los mecanismos más importantes en la remisión de la DT2 y en los beneficios metabólicos asociados con estas técnicas quirúrgicas, el conocimiento actual no apoya la mejora de GLP-1 como el único mecanismo involucrado.

Una mejor comprensión del papel del GLP-1 endógeno en la fisiología metabólica se ha visto facilitada por la disponibilidad del potente antagonista del receptor de GLP-1, la exendina-9-39 (Ex-39). A la fecha se han publicado cuatro estudios (35-38)

sobre los efectos del bloqueo del receptor GLP-1 sobre la función de las células beta y la tolerancia a la glucosa después de RYGB o SG en humanos con DT2 en diferentes momentos después de la cirugía.

Los experimentos con el uso del inhibidor del receptor de GLP-1 demostraron que la mejora del GLP-1 no es el único mecanismo en la remisión de DT2 después de la cirugía. Trabajos en ratas Goto-kakizaki muestran que la mejora glucémica posterior a la cirugía es revertida por la administración de exendina 9-39. En humanos, los datos con exendina 9-39 también apoyarían un papel crítico del GLP-1 en la primera semana después de la cirugía. Sin embargo, con el paso del tiempo, este efecto es superado por la pérdida de peso después de la BPGYR. Los cambios en la anatomía gastrointestinal con la mayoría de las técnicas quirúrgicas metabólicas actualmente realizadas tienen un profundo impacto en la fisiología intestinal y un número importante de candidatos adicionales han surgido como mediadores potenciales de los beneficios de la cirugía metabólica sobre la homeostasis y el balance energético.

A continuación, resumiremos los hallazgos actuales más importantes posteriores a la cirugía para cada una de ellas:

GLP-1: las publicaciones de aumento de incretinas después de la CB comenzaron a fines de 1970; publicaciones más recientes confirman un aumento significativo del GLP-1, 5-10 veces mayor, luego de la BPGYR en respuesta a las comidas (47) o a la administración de glucosa oral

Se han estudiado exhaustivamente los cambios del GLP-1 luego de la cirugía. Los hallazgos más consistentes son los relativos a la respuesta postprandial postquirúrgica. (42) En estos casos, las publicaciones señalan el aumento en la secreción de GLP-1 luego de la prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) o luego de prueba de comida mixta post BPGYR o DBP tanto en sujetos obesos como en pacientes con DT2. (43) Dicho aumento ocurre dentro de los primeros 2 días luego del BPGYR (39) y persiste a los 6 meses y al año. (40)

Además de este aumento postprandial de las hormonas, se ha demostrado que el efecto incretínico sobre la secreción de insulina, que está disminuido en gran parte de los pacientes con DT2, se recupera a niveles normales –similares a los de los controles no diabéticos- tras cumplirse un mes de la BPGYR.

GIP: existen menos estudios para los efectos de la CB sobre el GIP, y los resultados son menos consistentes que los publicados para GLP-1. Varios estudios observaron una reducción (31,43) o ausencia de cambios (44) en los niveles de GIP en ayunas después del BPGYR y DBP, y ninguno ha mostrado un aumento del mismo *en ayunas* después de la cirugía. Los niveles plasmáticos de GIP posteriores a PTOG o la prueba de comida mixta se redujeron a las 2 semanas de realizado el BPGYR y DBP. (31,43) Los diversos estudios demuestran gran variabilidad en sus niveles, principalmente los vinculados al tiempo postquirúrgico y al status metabólico del paciente. (40)

Se han sugerido 2 hipótesis para explicar los efectos tempranos y la remisión de la DT2 después de la cirugía bariátrica. Estas son conocidas como hipótesis del intestino proximal y distal.

Hipótesis Intestino Proximal y Distal: Esta *hipótesis del Intestino Distal (Hindgut Hypothesis)*, sugiere que la rápida estimulación del íleo distal por la llegada anticipada de nutrientes es lo que provoca el aumento del GLP-1 y los efectos favorables en la tolerancia a la glucosa. Después de la cirugía BPGYR, el vaciado de la bolsa gástrica es más rápido (sobre todo para líquidos) y esto resultaría en una rápida liberación de GLP-1 por el íleo distal.

Por su parte, la **hipótesis del intestino proximal (Foregut Hypothesis)** sugiere que la exclusión del intestino delgado proximal reduce o suprime la secreción de algún factor u hormona con un rol "anti-incretina" que promueve la insulinoresistencia, con la consecuente mejora de los valores de glucemia. Diversos estudios experimentales realizados por Rubino *et al.* sugieren la existencia de un factor en el intestino proximal que contribuye al fenotipo de la DT2 y que, al puentar este sector, disminuiría su acción. (45) Estos autores también describieron que la población de pacientes obesos con DT2 antes del BPGYR tenían niveles plasmáticos de GIP significativamente mayores que los pacientes no diabéticos con valores normales. Sorprendentemente, durante la etapa postoperatoria, los valores de GIP descendieron en las personas diabéticas, pero no en los obesos no diabéticos. En función de estos resultados, se postuló que, para una población de individuos *susceptibles*, la estimulación crónica y exagerada con grasas y carbohidratos en el intestino proximal podría inducir a la sobreproducción de un factor *aún desconocido* que alteraría la expresión del receptor de GIP (GIPR) o la interacción GIP/GIPR. Su consecuencia sería una secreción de insulina insuficiente o inapropiada, que simularía un estado de «resistencia al GIP», tal como se observó en el preoperatorio. De este modo, la exclusión quirúrgica del duodeno y yeyuno proximal resolvería esta alteración y lograría que se reestablezca la sensibilidad al GIP y se reduzcan los valores plasmáticos circulantes. La «*teoría de las anti-incretinas*» propuesta por Rubino *et al.* en varias publicaciones sigue este camino. (47)

Teoría de las anti-incretinas

Actualmente, el denominado eje entero-insular se basa casi exclusivamente en el concepto de incretinas; sin embargo, para explicar cómo la exclusión del duodeno mejora la diabetes, se ha postulado la teoría de las «anti-incretinas». Rubino *et al.* postularon que el sistema anti-incretinas tendría acciones opuestas a sus contrapartes, lo que disminuiría la secreción y acción de la insulina y la masa celular B, y, así, evitaría el descenso de la glucemia inducida por incretinas. (47) Un desequilibrio entre ambos sistemas a favor de las anti-incretinas ocasionaría insulinoresistencia, menor secreción de insulina y reducción de la masa de células B. Sin bien aún no han sido identificadas las hormonas o factores que cumplirían ese rol, es destacable la acción disminuida del GIP y de la expresión de su receptor en la DT2. (44) Más aun, el compromiso de la fase temprana de secreción de insulina mediada por GIP en DT2 es consistente con la existencia de un factor que interfiere en su acción y que, luego del BPGYR, pareciera recuperarse. La evidencia de la mejora casi inmediata de la secreción temprana de insulina post procedimiento apoya esta presunción. (45) Tanto la exclusión duodenal (*foregut hypothesis*) como la rápida exposición del íleon distal a los nutrientes pobremente digeridos (*hindgut hypothesis*) son posibles mecanismos promotores de la elevación de incretinas después del BPGYR. Sin embargo, la

hipótesis de la exclusión duodenal no ha sido comprobada aún en humanos, tampoco las antiincretinas, y tiene menos probabilidades de ser válida por algunos resultados publicados en SG, en los que también se ha observado remisión de DM y aumento de hormonas intestinales a pesar de tener un duodeno funcional. (46)

Cabe remarcar que el BPGYR difiere de la DBP en relación a la secreción de insulina y la insulinosensibilidad. Los pacientes con BPGYR presentan mejora de la glucemia posterior a una mejora de la secreción de insulina. De hecho, se ha demostrado en reiterados estudios el aumento de la secreción de GIP y GLP-1 con el consecuente aumento de la secreción de insulina. Con respecto a la DBP, el aumento temprano de la insulinosensibilidad se asocia a una reducción de la secreción de la hormona. (45)

Bajar de peso sin cirugía, ¿tiene los mismos efectos sobre las incretinas?

Se ha sugerido que una pérdida significativa de peso aumentaría los valores de GLP-1 en respuesta a una prueba de comida mixta. (48) En este sentido, LaFerrere *et al* condujeron un estudio prospectivo con una rama de pacientes quirúrgicos en quienes dosaron incretinas antes y un mes posterior a la cirugía y otra rama de pacientes con dieta (1000-1200 kcal/d) y fármacos en quienes indujeron la misma pérdida de peso. Incluyeron pacientes con un IMC de >35 kg/m² y DT2 de menos de 5 años de duración que no utilizaban insulina o fármacos incretínicos. (42) La pérdida de peso en ambos grupos resultó en una disminución significativa y similar de la glucemia e insulinemia en ayunas. Sin embargo la recuperación de la primer fase de secreción de insulina en respuesta a la administración oral de glucosa y la mejora en los niveles y efectos de las incretinas fue observado solamente luego del BPGYR. Estos datos sugieren que los efectos del BPGYR sobre la homeostasis glucémica incluyen la pérdida de peso, pero la mejora incretínica no se logra con la pérdida de peso inducida por una dieta hipocalórica. (42)

Más aun, se ha demostrado un incremento persistente del GLP-1 y GIP en pacientes tras 20 años del bypass yeyuno-ileal, en comparación con la población obesa no operada. (49)

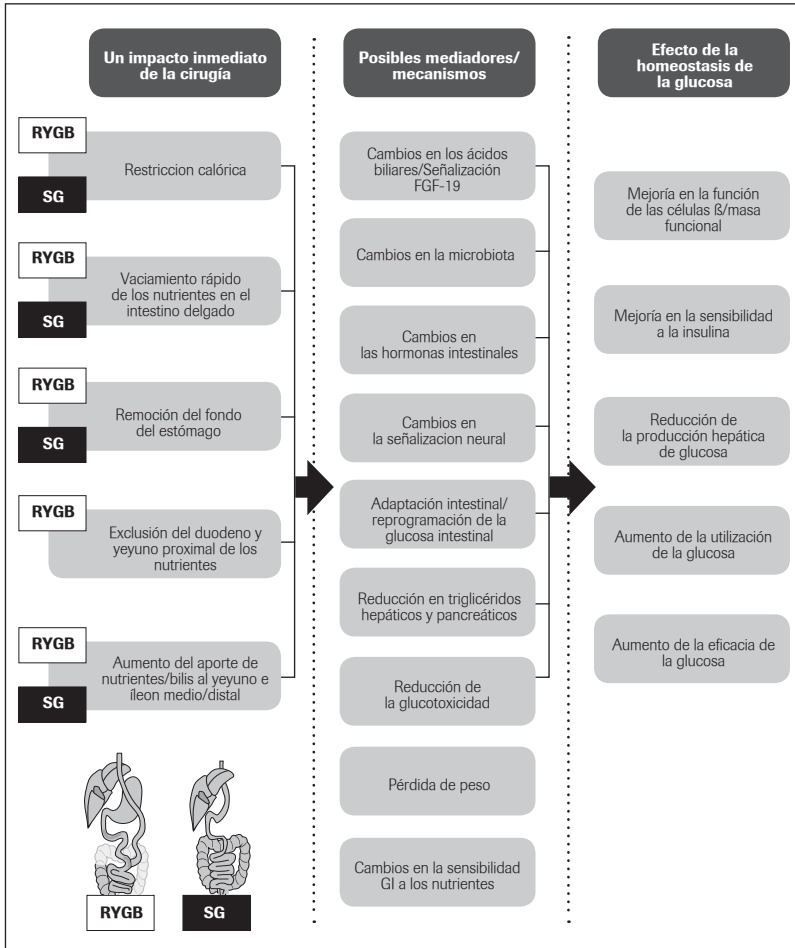
Algunos parámetros tales como la concentración y el efecto de las incretinas sobre la primera fase de liberación de insulina mejoran rápidamente luego del BPGYR. Sin embargo, otras variables tales como la glucemia e insulinemia en ayunas, la leptina y la adiponectina continúan mejorando en función de la magnitud de la pérdida de peso durante el primer año posterior al BPGYR (50)

Finalmente, cabe destacar el rol preponderante del intestino delgado en el mantenimiento de la homeostasis glucémica. La comunicación (*cross-talk*) eje entero-insular basada principalmente en la interacción de los nutrientes en la luz de tubo digestivo con la secreción y efecto de las incretinas se ve profundamente afectada por la CB. Si bien la pérdida de peso persistente es considerada un colaborador enorme en el mantenimiento del control glucémico post BPGYR, los cambios tempranos en los niveles de incretinas circulantes y sus efectos sobre la secreción de insulina parecen no estar

vinculados a ella. Comprender los mecanismos que rigen los cambios metabólicos que ocurren post cirugía ayudará a descifrar el rol del intestino en la fisiopatología de la DT2.

Por otro lado, los mecanismos que mejoran la glucemia luego de la cirugía no se limitan a la mejora incretínica. En el siguiente esquema, presentamos un resumen del impacto de la cirugía que ocurre desde el momento mismo de la cirugía y su efecto sobre la homeostasis glucémica.

Figura 3: Esquema de mecanismos que contribuyen a la mejora de glucemia después del CB y CM.



Tratamiento combinado de la DT2

El aumento preocupante de la incidencia de obesidad y DT2 presenta desafíos significativos para los profesionales de la salud, los sistemas de salud y el gobierno, como así también un enorme impacto en la salud de las personas.

El aumento de la epidemia en estas dos condiciones crónicas requiere el reemplazo de las estrategias de Manejo “Reactivo” que incluyen indicaciones dietarias no sostenibles, inercia en el inicio y administración progresiva de fármacos, como así también en prescripción de CB y CM en pacientes así que lo requieran. La propuesta más eficaz incluye el abordaje proactivo centrado en el logro de un nuevo estilo de vida para controlar el peso, además del apoyo del tratamiento farmacológico y/o quirúrgico adecuado (según el caso) para lograr objetivos glucémicos y el control de los factores de riesgo cardiovascular asociados para reducir el riesgo cardiovascular y mejorar la expectativa y calidad de vida de los pacientes con obesidad y DT2.

Como profesionales de la salud, debemos proporcionar atención médica individualizada e integrada, evaluar la eficacia terapéutica y proporcionar las mejores opciones para cada paciente. Nos enfrentamos al desafío de mantenernos al día con el volumen creciente de terapias nuevas, dispositivos y recomendaciones de estilo de vida y de comprender adecuadamente los matices de las estrategias de tratamiento mientras equilibraremos racionalmente las realidades del mundo en el que desarrollamos nuestra práctica médica. La morbilidad asociada con la DT2 y su estrecha asociación con la obesidad y las enfermedades cardiovasculares requiere el desarrollo e implementación de estrategias de tratamiento integradas. La piedra angular para el tratamiento de un paciente con DT2 sería la integración interdisciplinaria que involucre múltiples componentes para lograr un mejor estilo de vida integral y así un mejor control de la enfermedad.

Finalmente, dentro de las opciones de tratamiento disponibles para la obesidad y la DT2, la CB y CM deberían estar presentes. Hoy sabemos que no se trata de un tratamiento médico versus la cirugía: la evidencia demuestra que los mejores resultados se obtienen con la combinación de ambos tratamientos, el tratamiento médico y el quirúrgico. Incluso en el campo de la CM, hoy hablamos de cirugía en combinación con medicamentos para la DT2 (con reducción del número de fármacos) para optimizar los resultados mediante el tratamiento conjunto y no de cirugía para dejar de tomar medicamentos para la DT2.

La CB y CM realizadas por equipos con amplia experiencia en pacientes cuidadosamente seleccionados y con un buen equipo de apoyo multidisciplinario mejora sustancialmente las morbilidades asociadas a la DT2. El uso de la CB y CM en el manejo clínico de la DT2 en personas con obesidad ha sido incluido en las recomendaciones de práctica clínica publicadas por las asociaciones diabetológicas más influyentes. Los datos disponibles muestran que su empleo en los primeros años de diagnóstico de la enfermedad logra los mejores resultados y tiene mayor eficacia en la prevención y desarrollo de sus complicaciones crónicas.

REFERENCIAS:

1. Sjöström L, Narbro K Sjöström D, *et al*. Effects of Bariatric Surgery on Mortality in Swedish Obese Subjects. *N Engl J Med*. 2007; 357 (8): 741-52
2. Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, *et al*. American Association Of Clinical Endocrinologists And American College Of Endocrinology Comprehensive Clinical Practice Guidelines For Medical Care Of Patients With Obesity. *Endocr Pract*. 2016; 22 (Suppl 3): 1-203.
3. Mechanick JI, Youdim A, Jones BD, *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. *Surg Obes Relat Dis*. 2013; 9 (2): 159-191.
4. Fried M, Yumuk V, Oppert JM, *et al*. Interdisciplinary European Guidelines on Metabolic and Bariatric Surgery. *Obes Surg*. 2014; 24 (1): 42-55.
5. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, *et al*. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2012; 366: 1577-1585.
6. Ikramuddin S, Korner J, Lee WJ, *et al*. Roux-en-Y gastric bypass vs 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): 2240-2249.
7. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, *et al*. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetesd 5-year outcomes. *N Engl J Med*. 2017; 376: 641-651.
8. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, *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, randomized controlled trial. *Lancet*. 2015; 386 (9997): 964-973.
9. Cummings DE, Arterburn DE, Westbrook EO, *et al*. Gastric bypass surgery vs intensive lifestyle and medical intervention for type 2 diabetes: the CROSSROADS randomized controlled trial. *Diabetologia*. 2016; 59 (5): 945-953.
10. Courcoulas AP, Belle SH, Neiberg RH, *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): 931-940.
11. Gloy VL, Briel M, Bhatt DL, *et al*. Bariatric surgery versus non-surgical treatment for obesity: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2013; 347: f5934.
12. Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, *et al*. Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. *JAMA*. 2012; 307(1): 56-65.
13. Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, *et al*. Association of bariatric surgery with long-term remission of type 2 diabetes and with microvascular and macrovascular complications. *JAMA*. 2014; 311 (22): 2297-2304.
14. Brethauer SA, Aminian A, Romero-Talamás H, *et al*. Can diabetes be surgically cured? Long term metabolic effects of bariatric surgery in obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg*. 2013;258(4):628-636; discussion 636-637.
15. Pories WJ, Swanson MS, MacDonald KG, *et al*. Who would have thought it? An operation proves to be more effective therapy for adult- on set diabetes mellitus. *Ann Surg*. 1995; 222 (3): 339-352.
16. Pories WJ, MacDonald KG, Morgan EJ, *et al*. Surgical treatment of obesity and its effects on diabetes: 10-y follow up. *Am J Clin Nutr*. 1992; 55 (2 Suppl): S582-5.

17. Cohen R, Pinheiro JS, Correa JL, *et al.* Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for BMI <35 kg/m². *Surg Obes Relat Dis.* 2006; 2 (3): 401-4.
18. Mingrone G. Role of the incretin system in the remission of type 2 diabetes following bariatric surgery. *Nutr Met & Cardiovasc Dis.* 2008; 18 (8): 574-579.
19. Rubino F, Shukla A, Pomp A, *et al.* Bariatric, Metabolic and Diabetes Surgery: What's in a name? *Ann Surg.* 2014; 259(1): 117-22.
20. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care.* 2017; 40 (Suppl. 1): S57-S63.
21. Pories WJ, Dohm LG, Mansfield CJ. Beyond the BMI: The Search for Better Guidelines for Bariatric Surgery. *Obesity.* 2010; 18 (5): 865-871.
22. Sjöholm K, Anveden A, Peltonen M, *et al.* Evaluation of Current Eligibility Criteria for Bariatric Surgery. *Diabetes Care.* 2013; 36 (5): 1335-1340.
23. Rubino F, Kaplan LM, Schauer PR, *et al.* The Diabetes Surgery Summit consensus conference: recommendations for the evaluation and use of gastrointestinal surgery to treat type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg.* 2010; 251 (3): 399-405.
24. Dixon JB, Zimmet P, Alberti KG, *et al.* Bariatric surgery: an IDF statement for obese Type 2 *Diabet Med.* 2011; 28 (6): 628-642.
25. Aguirre Ackermann M, Alva O, Álvarez MG, *et al.* Consenso Argentino de Cirugía Metabólica. SAD; 2015. 49 (3): 95-110.
26. Rubino F, Nathan DM, Eckel RH, *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.
27. Nauck MA, Homberger E, Siegel EG, *et al.* Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986; 63 (2): 492-8.
28. Ban K, Noyan-Ashraf MH, Hoefler J, *et al.* Cardioprotective and vasodilatory actions of glucagon-like peptide 1 receptor are mediated through both glucagon-like peptide 1 receptor-dependent and -independent pathways. *Circulation.* 2008; 117 (18): 2340-50.
29. Gros R, You X, Baggio LL, *et al.* Cardiac function in mice lacking the glucagon-like peptide-1 receptor. *Endocrinology.* 2003; 144 (6): 2242-52.
30. Guidone C, Manco M, Valera-Mora E, *et al.* Mechanisms of recovery from type 2 diabetes after malabsorptive bariatric surgery. *Diabetes.* 2006; 55 (7): 2025-31.
31. Salinari S, Bertuzzi A, Asnagli S, *et al.* First-Phase Insulin Secretion Restoration and Differential Response to Glucose Load Depending on the Route of Administration in Type 2 Diabetic Subjects After Bariatric Surgery. *Diabetes Care.* 2009; 32 (3): 375-80.
32. Alam ML, Van der Schueren BJ, Ahren G, *et al.* Gastric bypass surgery, but not caloric restriction, decreases dipeptidyl peptidase-4 activity in obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2011; 13 (4): 378-381.
33. Manning S, Pucci A, Batterham RL. GLP-1: A Mediator of the Beneficial Metabolic Effects of Bariatric Surgery? *Physiology (Bethesda).* 2015;30(1):50-62.
34. Jørgensen NB, Dirksen C, Bojsen-Møller KN, *et al.* The exaggerated glucagon-like peptide-1 response is important for the improved beta-cell function and glucose tolerance after Roux-en-Y gastric bypass in patients with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2013; 62 (9): 3044-52.
35. Vetter ML, Wadden TA, Teff KL, *et al.* GLP- 1 plays a limited role in improved glycemia shortly after Roux-en-Y gastric bypass: a comparison with intensive lifestyle modification. *Diabetes.* 2015; 64 (2): 434-46.

36. Jimenez A, Casamitjana R, Viaplana-Masclans J, *et al.* GLP-1 Action and glucose tolerance in subjects with remission of type 2 diabetes mellitus after gastric bypass surgery. *Diabetes Care.* 2013; 36 (7): 2062-9.
37. Jiménez A, Mari A, Casamitjana R, *et al.* GLP-1 and glucose tolerance after sleeve gastrectomy in morbidly obese subjects with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2014; 63 (10): 3372-7.
38. Le Roux C, Welbourn R, Werling M, *et al.* Gut hormones as mediators of appetite and weight loss after Roux-en-Y gastric bypass. *Ann Surg.* 2007; 246 (5): 780-5.
39. Laferrère B, *et al.* The increase in GLP-1 levels and incretin effect after Roux-en-Y gastric bypass surgery (RYGBP) persists up in 1 year patients with Type 2 Diabetes Mellitus. The Obesity Society Annual Meeting. 2007.
40. Bose M, Oliván B, Teixeira J, *et al.* Do incretins play a role in the remission of type 2 diabetes after gastric bypass surgery: What are the evidence? *Obes Surg.* 2009; 19 (12): 217-229.
41. Sirinek KR, O'Doriso TM, Hill D, *et al.* Hyperinsulinism, glucose-dependent insulinotropic polypeptide, and the enteroinsular axis in morbidly obese patients before and after gastric bypass. *Surgery.* 1986; 100 (4): 781-7.
42. Laferrère B, Teixeira J, McGinty J, *et al.* Effect of weight loss by gastric bypass surgery versus hypocaloric diet on glucose and incretin levels in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93 (7): 2479-85.
43. Laferrère B, Heshka S, Wang K, *et al.* Incretin levels and effect are markedly enhanced 1 month after Roux-en-Y gastric bypass surgery in obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2007; 30 (7): 1709-16.
44. Nauck MA, Heimesaat MM, Orskov C, *et al.* Preserved incretin activity of glucagon-like peptide 1 [7-36 amide] but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 1993; 91 (1): 301-307.
45. Mingrone G, Castagneto-Gissey L. Mechanism of early improvement/resolution of type 2 diabetes after bariatric surgery. *Diabetes Metab.* 2009; 35 (6 Pt 2): 518-525.
46. Madsbad S, Holst JJ. GLP-1 as a Mediator in the Remission of Type 2 Diabetes After Gastric Bypass and Sleeve Gastrectomy Surgery. *Diabetes.* 2014; 63 (10): 3172-3174.
47. Rubino F, Forgione A, Cummings DE, *et al.* The mechanism of diabetes control after gastrointestinal bypass reveals a role of the proximal small intestine in the pathophysiology of type 2 diabetes. *Ann Surg.* 2006; 244 (5): 741-9.
48. Morinigo R, Moize V, Musri M, *et al.* Glucagon-like peptide-1, peptide YY, hunger, and satiety after gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 1735-1740.
49. Naslund E, Backman L, Holst JJ, *et al.* Importance of small bowel peptides for the improved glucose metabolism 20 years after jejuno-ileal bypass for obesity. *Obes Surg.* 1998; 8: 253-260.
50. Bose M, Teixeira J, Scherer PE, *et al.* Weight loss and incretin responsiveness improve glucose control independently after gastric bypass surgery. *J Diabetes.* 2010; 2: 47-55.