



Mecanismos neuroendocrinos de la cirugía metabólica en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2

Juan Ricardo Mendioza-Contreras,* Javier García-Álvarez**

RESUMEN

En México, al igual que en otros países, los reportes epidemiológicos indican que las enfermedades crónico-degenerativas continúan ocupando los primeros lugares en morbilidad y mortalidad. De éstas, la diabetes mellitus (DM) es de las de mayor crecimiento en la población de edad adulta y productiva. La prevalencia de DM a nivel mundial fue de 2.8% en 2002 y se estima que será hasta de 4.4% en 2030 en todos los grupos de edad, aun si los factores de riesgo, como los niveles de obesidad, se mantienen constantes, principalmente a causa de hábitos como el sedentarismo y dietas hipercalóricas. En 2011 se reportaron 366,000,000 de diabéticos en el mundo y se espera un aproximado de 522,000,000 para 2030. La situación obliga a tomar iniciativas con el objetivo de ofrecer tratamientos que proporcionen un control adecuado, haciendo de éste una prioridad en la salud pública. Más de 60% de las personas con DM2 son obesas y es por ello que la pérdida de peso es una opción terapéutica atractiva, pero desafiante. El bypass gástrico (BG) se asocia con mayores tasas de remisión de la hiperglucemia, así como reducción importante de los niveles basales de glucosa en ayuno y de hemoglobina glucosilada (HbA1c), en comparación con el tratamiento médico aislado.

Palabras clave: Cirugía bariátrica, cirugía metabólica, obesidad, diabetes mellitus tipo 2.

ABSTRACT

In Mexico as well as in other countries the epidemiologic reports indicate that the chronic diseases still occupied the first place in morbidity and mortality. Of all of them, type 2 diabetes mellitus (T2DM) is one with the more growing incidence in adult and productive population. Prevalence of T2DM in 2002 was 2.8% world wide and is estimated that it will increase to 4.4% in 2030, in every group of age and even if risks factors such as obesity maintain constant; mainly because habits such as hypercaloric diets and sedentary. In 2011 there were 366,000,000 diabetics reported worldwide and is expected to be approximately about 522,000,000 in 2030. Such situation forces us to take initiatives with the purpose of offering treatments that would give an adequate control, making of it a priority in public health. More than 60% of the people with T2DM are obese and that is why losing weight procedures are an attractive but defying therapeutic option. Gastric bypass (GB) is associated to higher rates of hyperglycemia remission, important fasting basal glucose levels reduction and diminish HbA1c compare to medical treatment by itself. So, when pharmaceutical and conductual interventions fail, metabolic surgery is an efficient possibility of T2DM full remission and offer a unique opportunity to better understand its pathophysiology.

Key words: Bariatric surgery, metabolic surgery, obesity, type 2 diabetes mellitus.

INTRODUCCIÓN

Se cuenta con reportes de mejoría y remisión de la DM2 en pacientes diabéticos y con obesidad mórbida sometidos a BG desde hace más de 50 años. La implementación de la laparoscopia y técnicas de invasión mínima en los últimos años redujeron la morbilidad y la mortalidad de estos procedimientos. La reunión de la Cumbre de Expertos en Ciru-

gía para la Diabetes en Roma (2007) impactó de manera tal, que a partir de 2009 la *American Diabetes Association* (ADA) incluyó a la cirugía bariátrica como opción para el tratamiento de la DM, al igual que la *International Diabetes Federation* (IDF) en 2011³ (Cuadro 1).

La elección de la técnica quirúrgica depende de muchos factores, pero sobre todo de los conocimientos y experiencia del cirujano en las diferentes técnicas, así como del manejo posquirúrgico, buscando siempre un balance entre eficacia, seguridad, complejidad y reversibilidad. Las indicaciones principales son: intentos fallidos de pérdida de peso y sobre todo el compromiso del paciente para llevar

* Médico residente de Cirugía General, Hospital Juárez de México.
** Jefe del Servicio de Cirugía General, Hospital Juárez de México.

Cuadro 1. Guías y recomendaciones internacionales para cirugía bariátrica en el adulto.^{3,5 6}

Año	NIH (Estados Unidos) 1991	NICE (Reino Unido) 2006	Europa 2007	IDF (Estados Unidos) 2011	ADA (Estados Unidos) 2009-2012
IMC recomendable:	-	> 50 kg/m ²	-	> 40 kg/m ² o > 35 kg/m ² cuando la DM u otras comorbilidades no están controladas con el tratamiento médico óptimo	-
IMC elegible:	> 40 kg/m ²	> 40 kg/m ²	> 40 kg/m ²	> 35 kg/m ² o > 30 kg/m ² cuando la DM u otras comorbilidades no están controladas con el tratamiento médico óptimo	-
IMC elegible, pero condicionado	35-40 kg/m ² más una comorbilidad grave que responda a la pérdida de peso	35-40 kg/m ² más una enfermedad que pueda mejorar con la pérdida de peso	35-40 kg/m ² más una comorbilidad grave que responda a la pérdida de peso		> 35 kg/m ² más control difícil de comorbilidades y/o DM2 a pesar de cambios en el estilo de vida y manejo farmacológico
Comentario	Referencia histórica y desactualizada	-	La pérdida de peso pre-cirugía no cambia la elegibilidad	Ajustar el IMC para pacientes de origen étnico asiático	Evidencia insuficiente para IMC < 35 kg/m ²

NIH: National Institutes of Health. NICE: National Institutes for Health and Clinical Excellence. IDF: International Diabetes Federation. ADA: American Diabetes Association.

un buen seguimiento y cuidados a largo plazo. En general, las guías han seguido los estatutos de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) de Estados Unidos de 1991 (Cuadro 1), las cuales se han centrado en el índice de masa corporal (IMC) y en las comorbilidades.³⁻⁶

Existe un interés creciente por la cirugía bariátrica en obesos clase 1 (IMC = 30-35 kg/m²). Mucho se ha criticado sobre cómo el IMC no debe ser una característica dominante de indicación quirúrgica, ya que no refleja adecuadamente el beneficio ni el riesgo individual del paciente diabético sometido a cirugía metabólica. En un estudio aleatorizado y controlado publicado en 2012 en el *New England Journal of Medicine* se comparó la remisión a dos años (definida como glucemia en ayuno < 100 mg/dL y HbA1c < 6.5%) en pacientes diabéticos tipo 2 con IMC ≥ 35 kg/m² y HbA1c ≥ 7%; fueron asignados a recibir tratamiento médico convencional solo vs. tratamiento médico más derivación gástrica. Se demostró que no hay correlación entre la normalización de los niveles de glucosa en ayuno y la pérdida de peso, lo que significa que el IMC preoperatorio no predice el control de la DM después del BG; además de reportar que el BG puede ser más efectivo que la terapia médica convencional sola en el control de la hiperglucemia en pacientes severamente obesos y con DM2.⁷

Del mismo modo se ha evaluado la eficacia de la terapia médica intensiva vs. terapia médica convencio-

nal + bypass gástrico en Y de Roux (BGYR) o manga gástrica (MG), en pacientes obesos con DM2 descontrolada y con HbA1c 9.2 ± 1.5% a los 12 meses. Los cuales tuvieron más probabilidades de alcanzar un nivel de HbA1c ≤ 6% un año después de la cirugía. La cirugía bariátrica elimina notablemente la ingesta de medicamentos en algunos pacientes y puede reducir de manera importante la necesidad de tratamiento médico, en otros, además de reducir factores de riesgo cardiovascular, permitiendo reducciones en tratamientos hipolipemiantes y antihipertensivos.⁸

En una encuesta realizada por la Federación Internacional para la Cirugía de la Obesidad y Desórdenes Metabólicos en Estados Unidos en 2003 y 2008, los procedimientos quirúrgicos más utilizados fueron el BGYR con 65 y 49% de todos los procedimientos, respectivamente, y la banda gástrica ajustable por laparoscopia (BGAL) con 24 y 42%. En Europa los procedimientos más utilizados para los mismos años aproximadamente fueron el BGYR en 11 y 39%; así como 64 y 43% para BGAL. La derivación biliopancreática y su variante con exclusión duodenal (procedimientos malabsortivos y que cuentan con una larga historia) son raramente usados (< 2%). La MG es un procedimiento más reciente, se utilizó como la primera de las dos etapas en pacientes de alto riesgo sometidos a derivación biliopancreática con exclusión duodenal; hoy en día está ganando aceptación con 15.5% de



todos los procedimientos de bariátrica realizados y va en aumento.³

Riesgos de la cirugía metabólica

Menos de 0.5% de los pacientes diabéticos elegibles para BG son sometidos a cirugía. Muchas veces a causa de estigmatización y/o de creer que la DM es una enfermedad médica y no quirúrgica, probablemente secundario al poco conocimiento de las opciones quirúrgicas, costo-efectividad y riesgos.⁹

Los riesgos y el tipo de complicaciones relacionadas con la cirugía bariátrica en pacientes diabéticos no son muy diferentes a las de una población no diabética, aunque algunas (como las infecciones) sí son más frecuentes en los diabéticos. La cirugía bariátrica es muy segura, considerando el tamaño del cuerpo de los pacientes, la frecuencia y la gravedad de las comorbilidades; sin embargo, la tasa de mortalidad operatoria es baja. Las tasas de mortalidad reportadas a los 30 días son de 0.5% para el BGYR. Es de destacar que las tasas de mortalidad asociadas con la cirugía bariátrica son equivalentes a las de varias cirugías abdominales comunes, tales como la colecistectomía laparoscópica, que tiene una tasa de mortalidad de 0.3-0.6% en Estados Unidos. Sin embargo, la muerte también puede ocurrir después del alta hospitalaria debido a embolia pulmonar y/o arritmias.

Las complicaciones quirúrgicas son agudas o a largo plazo. Las complicaciones agudas ocurren en 5-10% de los pacientes, dependiendo del procedimiento, riesgos del paciente, edad y condición; reflejan las complicaciones semejantes a otras operaciones abdominales incluyendo hemorragia, obstrucción, fugas anastomóticas, infección, embolia pulmonar y arritmias. Las complicaciones a largo plazo son varias y en su mayoría incluyen neuropatías por deficiencias nutricionales, hernias internas, estenosis anastomóticas y trastornos emocionales.^{2,4,10}

MECANISMOS NEUROENDOCRINOS

El tracto gastrointestinal se concibe como el órgano endocrino más grande en el cuerpo, expresa más de 30 genes de hormonas intestinales, más de 100 péptidos bioactivos se distribuyen en él. La anticipación a las comidas y la presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal superior estimula la liberación de hormonas intestinales y neurotransmisores en el intestino. Estas señales neurohormonales están implicadas en la iniciación y mantenimiento de la ingesta de alimentos, así como en la terminación de las

comidas. La perfusión de los nutrientes en el colon inhibe la secreción gastrointestinal superior, la motilidad y el tránsito; este mecanismo de retroalimentación negativa se denomina freno ileal. La grasa es el activador más potente del freno ileal y las incretinas son algunos de los mediadores de este fenómeno.^{11,12}

Las incretinas son secretadas por las células endocrinas de la mucosa intestinal en respuesta a la comida y son responsables de 50-60% de la secreción de insulina después de las comidas. Su función se altera en pacientes con DM2. La elevación notable de los niveles de incretinas y el efecto observado después del BG sería uno de los principales mediadores de los efectos antidiabéticos de la cirugía. Sin embargo, la pérdida de peso se produce muy rápido después de la cirugía, y no está claro si los cambios tempranos en los niveles de incretinas y el efecto son el resultado de la cirugía o se atribuyen a la pérdida de peso en sí; otros estudios sugieren que no es la pérdida de peso, sino el procedimiento quirúrgico, que es responsable de la mejor tolerancia a la glucosa. La transposición ileal aumenta los niveles de incretinas y tiene como consecuencia el control de la glucosa de forma independiente de la pérdida de peso.¹³

Una mejora significativa en la homeostasis de la glucosa que es independiente de la pérdida de peso se lograría al seguir una dieta calórica muy baja; sin embargo, los efectos de la reducción de peso y la restricción calórica no son tan dramáticos y sostenidos como los de la cirugía bariátrica sobre la diabetes, sobre todo a largo plazo, que es cuando el balance calórico negativo ha cesado. Sin embargo, el mecanismo por el que las incretinas aumentan después de la cirugía sigue siendo poco claro.^{13,14}

Las adipocinas son péptidos bioactivos secretados por los adipocitos que tienen múltiples efectos sobre el metabolismo. Al día de hoy se han identificado más de 50 adipocinas. El efecto de estos factores en la homeostasis de la glucosa se ha dilucidado mejor en los últimos años. Tanto la leptina (una de las primeras adipocinas descritas) como la adiponectina (proteína derivada de los adipocitos más abundantes) han sido ampliamente estudiadas en cuanto a la regulación del metabolismo de los carbohidratos y las grasas.^{12,15,16}

La pérdida de peso por sí misma y la disminución de la masa grasa inducida por la cirugía bariátrica reducen la resistencia a la insulina a través de los efectos directos e indirectos de adipocitocinas y a través de la caída en el contenido de lípidos en el hígado y músculo. Estas hormonas están implicadas en la regulación del apetito, el balance energético y en la homeostasis de la glucosa. Además, la restricción calórica impuesta por la cirugía bariátrica permite que el estímulo a las células beta sea mínimo.

Se han propuesto hipótesis para explicar cómo la cirugía bariátrica mejora el control de la DM:

- **Hipótesis del intestino posterior.** El control de la DM es resultado de la entrega rápida de nutrientes al intestino inferior sobre-estimando a las células L para que liberen hormonas intestinales como GLP-1, péptido YY y la oxintomodulina. Estas hormonas ejercen efectos anoréxicos e insulínotropicos en diversos grados, mejorando así la homeostasis de la glucosa.
- **Hipótesis del intestino anterior.** En condiciones normales el paso de nutrientes a lo largo del intestino proximal estimula la producción de un factor no identificado con propiedades anti-incretina responsable de la resistencia a la insulina y el control glucémico anormal. Por tanto, la exclusión del intestino proximal reduciría la producción de las anti-incretinas y aumentaría la secreción y acción de la insulina, además de mejorar el control de la DM.¹⁶

Incretinas

- **Grelina.** Péptido de 28 aminoácidos secretado principalmente por las células entero-endocrinas tipo X (*X/A-like enteroendocrine cells*),¹⁷ localizadas en el fondo del estómago y píloro. Los niveles plasmáticos de grelina aumentan casi al doble antes de comer y descienden dentro de la primera hora, ya que la expresión y secreción de péptido se incrementa por la privación de alimentos y se normaliza durante la realimentación. Circula en dos formas diferentes: acilada y des-acilada. La acil-grelina representa menos de 10% de la grelina circulante total; ésta se une al receptor GHSR1a (un receptor acoplado a proteína G, expresado principalmente en diferentes áreas cerebrales, pero también en la glándula pituitaria, páncreas, tejido adiposo, sistema gastrointestinal, tejidos cardiovasculares, glándula suprarrenal y tejidos gonadales; necesario para su función endocrina), disminuyendo la secreción de adiponectina y estimulando el consumo de alimentos, así como la secreción de cortisol, adrenalina y hormona del crecimiento (tres hormonas contrarreguladoras que se oponen a la acción de la insulina) y es por ello que la supresión de grelina después del BGYR se asocia con la homeostasis de la glucosa. La des-acil-grelina es la principal forma circulante de grelina (80-90%) no se une al receptor de GHSR1a; sin embargo, sería biológicamente activa a través de diferentes tipos de receptores aún no identificados.^{16,18-20}
- **Péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1).** Péptido de 30 aminoácidos secretado por las células L del íleon

distal y el colon en respuesta a los nutrientes ingeridos. Mejora la liberación de insulina dependiente de glucosa y la función de las células beta. Además, inhibe la secreción de glucagón, retrasa el vaciado gástrico e indirectamente disminuye la ingesta alimentaria. El GLP-1 circulante tiene una vida media corta (< 2 min), principalmente debido a su inactivación por la enzima plasmática dipeptidil-peptidasa IV (DPP-IV). La administración crónica subcutánea de GLP-1 en pacientes con DM2 mejora el control glucémico y la disminución del peso corporal. De hecho, los agonistas de los receptores de GLP-1 (resistentes a la inactivación DPP-IV) se han utilizado con éxito para el tratamiento de la DM. Del mismo modo, los inhibidores directos de DPP-IV también mejoran el control glucémico en la DM2, aunque en menor medida, probablemente porque los niveles de GLP-1 son bajos en la DM. Por lo tanto, GLP-1 conserva su propiedad insulínotrópica en sujetos diabéticos, pero sus niveles circulantes disminuyen. En teoría, el GLP-1 aumentaría después del BGYR debido a la rápida entrega de nutrientes al íleon donde la mayoría de las células L se encuentran. La mayoría de los datos obtenidos con respecto a los cambios en la GLP-1 después de la cirugía BGYR han mostrado un aumento, lo cual estaría a favor de esta teoría.^{16,19,24}

- **Polipéptido insulínotrópico dependiente de glucosa (GIP).** Anteriormente conocido como polipéptido inhibitorio gástrico, es un péptido de 42 aminoácidos secretado por las células K del duodeno y del yeyuno en respuesta a los nutrientes ingeridos. Mejora la secreción de insulina dependiente de glucosa y promueve la proliferación de las células beta. Se han observado niveles más altos de GIP, así como un aumento en su respuesta en la fase posprandial temprana en sujetos obesos en comparación con las personas delgadas. En sujetos con DM2, el efecto global de GIP parece ser a favor de la hiperglucemia. La administración exógena de GIP aumenta los niveles de glucosa en pacientes con DM2 en la fase posprandial temprana y tardía. Un mecanismo es la alteración de la acción insulínotrópica de GIP que se ha observado durante la fase tardía de la secreción de insulina. Esto se explicaría por una expresión defectuosa de los receptores de GIP. En segundo lugar, aunque GIP es una hormona insulínotrópica, se observó una elevación de la secreción de glucagón con infusión de GIP en la fase posprandial temprana, contrarrestando el efecto hipoglucemiante de la insulina. Y en tercer lugar, la administración exógena de GIP empeoró la hiperglucemia en la fase posprandial tardía que evoca un efecto potencial de supresión de GIP en GLP-1. El GIP



estaría directamente implicado en el metabolismo de la grasa y en el desarrollo de la obesidad, influyendo en la sensibilidad a la insulina de los adipocitos. GIP promueve la deposición de grasa en el tejido adiposo e inhibe la lipólisis. Por tanto, los antagonistas del receptor de GIP, al oponerse a la acción anabólica GIP en el tejido adiposo, representarían una nueva modalidad de tratamiento para la obesidad. Desde que GIP es secretada por el intestino proximal, excluir el duodeno y parte del yeyuno en la cirugía metabólica resultaría en una disminución de la secreción de GIP y, por tanto, un medio glucémico más favorable.^{16,19-24}

- **Oxintomodulina (OXM).** Es un péptido de 37 aminoácidos derivado del proglucagón cosecretado con GLP-1 y PYY en las células L del intestino distal en respuesta a los nutrientes ingeridos. La infusión de OXM en los seres humanos retrasa el vaciamiento gástrico, reduce la secreción pancreática exocrina y disminuye la ingesta de alimentos. Además, la administración subcutánea de OXM disminuye el peso corporal en individuos con sobrepeso y obesos. Sin embargo, el efecto de la OXM exógena en el control glucémico en sujetos con diabetes no ha sido evaluado. Similar a GLP-1 y PYY, la cirugía bariátrica, que acelera el suministro de nutrientes enterales al intestino distal, debería resultar en un aumento en los niveles de OXM.^{16, 20}
- **Péptido YY (PYY).** Es un péptido de 36 aminoácidos, miembro de la familia de polipéptidos pancreáticos. Secretado por las células L del íleon terminal y el colon después de la ingestión en respuesta a la alimentación. Circula en dos formas endógenas: PYY (1-36) y PYY (3-36) este último constituye la forma circulante principal. PYY (3-36) se une al subtipo de receptor de neuropeptido Y2 (NPY2) en el hipotálamo, disminuyendo el apetito y la ingesta de alimentos cuando se infunde vía periférica. Similar a GLP-1, los niveles de PYY son bajos en la obesidad. El aumento de los niveles después de la cirugía tanto en sujetos obesos como diabéticos puede dar cuenta de la saciedad beneficiosa y efectos metabólicos de este procedimiento.^{16,19-22}

Adipocinas

- **Adiponectina.** Es un péptido de 244 aminoácidos. Es la más abundante de las adipocinas secretadas por el tejido adiposo. Se ha observado la reducción de sus niveles séricos en pacientes obesos. Los niveles de adiponectina son significativamente más bajos en pacientes diabéticos y en pacientes con enfermedades cardiovasculares en comparación con controles sanos con mismo IMC. La adiponectina puede predecir el desarrollo de DM2.

La principal forma activa de la adiponectina que media los efectos metabólicos favorables de la misma es la adiponectina de alto peso molecular. Regula la sensibilidad a la insulina al aumentar la oxidación de ácidos grasos, estimulando la captación de glucosa y reduciendo la gluconeogénesis hepática. Un aumento en los niveles de adiponectina se observa con la pérdida de peso; el incremento es paralelo a una menor resistencia a la insulina. De la misma forma, se ha reportado aumento en los niveles de adiponectina después del BGYR.^{12,15,16, 25}

- **Leptina.** Es un péptido de 167 aminoácidos secretado principalmente por el tejido adiposo y circula en niveles proporcionales a la grasa corporal. Regula el apetito, el gasto energético y el peso corporal. Un aumento de grasa corporal está asociado con aumento en los niveles de leptina que actúa disminuyendo la ingesta de alimentos. Sin embargo, los niveles elevados de leptina vistos en individuos obesos no suprimen el apetito efectivamente debido a una resistencia subyacente a la hormona. Las teorías de resistencia a la leptina sugieren un defecto en el transporte barrera sanguínea cerebral de la leptina inducida por dietas ricas en grasas y anomalías en la señalización del receptor de leptina. Los efectos de la leptina sobre la homeostasis de la glucosa aún no están claros. Se ha mostrado que mejora la captación de glucosa en el músculo esquelético, reduce la producción de glucosa hepática, aumenta la oxidación de ácidos grasos y disminuye la secreción de insulina por las células beta del páncreas. Los niveles séricos de leptina disminuyen después del BGYR. Aún queda por dilucidar si la cirugía bariátrica resulta en mejoría del estado de resistencia a la leptina.

Los cambios favorables en los niveles de leptina y adiponectina después de la cirugía bariátrica se han visto también con la pérdida de peso y con otros métodos farmacológicos y dieta; lo que sugiere que estos cambios están más relacionados con la pérdida de grasa.^{12,15,16, 25}

CONCLUSIONES

Al tener en cuenta la creciente pandemia de DM2, los médicos debemos reconocer la necesidad de mejorar las opciones terapéuticas disponibles. Cuando las intervenciones conductuales y farmacológicas fracasan, la cirugía metabólica es una alternativa eficaz con la posibilidad de remisión completa de la enfermedad, además de ofrecer una oportunidad única para entender mejor la fisiopatología de la misma. Las observaciones clínicas y experimentos en animales sugieren que un componente clave de la cirugía metabólica para mejorar el control glucémico es la deriva-

ción del intestino delgado proximal. Las técnicas de derivación gastrointestinal mejoran la homeostasis de la glucosa a través de mecanismos que van más allá de la ingesta reducida de calorías y la pérdida de peso.

La cirugía metabólica es altamente segura y efectiva en pacientes diabéticos con obesidad severa y no debe considerarse como una última opción sino como una intervención apropiada y oportuna cuando el control glicémico es subóptimo. Complementa, pero no reemplaza cambios en el estilo de vida ni el tratamiento médico. Es benéfica en cuanto a otras comorbilidades asociadas a la obesidad, mejora calidad de vida, disminuye los índices de depresión, reduce la mortalidad por enfermedad cardiovascular, disminuye incidencia de cáncer en mujeres y es costo-efectiva.

Es por ello que la continuidad en la investigación para comprender mejor los mecanismos antidiabéticos independientes del peso en la cirugía gastrointestinal y sobre la función del tracto gastrointestinal en la fisiología y fisiopatología de la homeostasis de la glucosa facilitarían el diseño de intervenciones menos invasivas, conduciendo a descubrimientos importantes y a la identificación de objetivos para el desarrollo nuevos fármacos.

REFERENCIAS

1. Olaiz G. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Instituto Nacional de Salud Pública 2006.
2. Mitka M. Bariatric surgery continues to show benefits for patients with diabetes. *JAMA* 2012; 307(18): 1901-02.
3. Dixon JB, et al. Bariatric surgery for type 2 diabetes. *Lancet* 2012; 379: 2300-11.
4. Rubino F, et al. Metabolic surgery: the role of the gastrointestinal tract in diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2010; 6(2): 102-09.
5. American Diabetes Association. Position Statement: Standards of Medical Care in Diabetes-2012. *Diabetes Care* 2012; 35(Suppl. 1): S11-S63.
6. Dixon JB. Bariatric surgery: an IDF statement for obese type 2 diabetes. *Diabet Med* 2011; 28(6): 628-42.
7. Schauer PR, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012; 366(17): 1567-76.
8. Mingrone G, et al. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012; 366(17): 1577-85.
9. Anvari M. Is type 2 diabetes a surgical disease? *Can J Surg* 2007; 50(4): 249-50.
10. Scheen AJ, et al. Bariatric surgery in patients with type 2 diabetes: benefits, risks, indications and perspectives. *Diabetes Metab* 2009; 35(6): 537-43.
11. Spector D, et al. Neuro-modulation and bariatric surgery for type 2 diabetes mellitus. *Int J Clin Pract* 2010; 64(166): 53-58.
12. Suzuki K, et al. The gut hormones in appetite regulation. *J Obes* 2011; 2011: 528401.
13. Laferrère B, 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.
14. Rubino F. Bariatric surgery: effects on glucose homeostasis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006; 9(4): 497-507.
15. Lim EL, et al. Reversal of type 2 diabetes: normalisation of beta cell function in association with decreased pancreas and liver triacylglycerol. *Diabetologia* 2011; 54(10): 2506-14.
16. Hage MP, et al. Role of gut-related peptides and other hormones in the amelioration of type 2 diabetes after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *ISRN Endocrinology*; 2012; 1-13.
17. <http://bioportal.bioontology.org/ontologies/46604/?p=terms&conceptid=CL%3A0002284>
18. Wiedmer P, et al. Ghrelin, obesity and diabetes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; 3(10): 705-12.
19. Laferrère B, 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.
20. Korner J, et al. Prospective study of gut hormone and metabolic changes after adjustable gastric banding and Roux-en-Y gastric bypass. *Int J Obes (Lond)* 2009; 33(7): 786-95.
21. Andreelli F, et al. What can bariatric surgery teach us about the pathophysiology of type 2 diabetes? *Diabetes Metab* 2009; 35(6): 499-507.
22. Mingrone G, et al. Mechanisms of early improvement/resolution of type 2 diabetes after bariatric surgery. *Diabetes Metab* 2009; 35(6): 518-23.
23. Laville M. Bariatric surgery for diabetes treatment: why should we go rapidly to surgery. *Diabetes Metab* 2009; 35(6): 562-63.
24. Varela JE. Bariatric surgery: a cure for diabetes? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2011; 14(4): 396-401.
25. Suzuki K, et al. Obesity and appetite control. *Exp Diabetes Res* 2012; 2012: 824305.

Solicitud de sobretiros:

Dr. Juan Ricardo Mendoza-Contreras
Hospital Juárez de México
Av. Instituto Politécnico Nacional, Núm. 5160
Col. Magdalena de las Salinas
Del. Gustavo A. Madero
C.P. 06770, México D.F.
Correo electrónico: javigar86@gmail.com