

## Tratamiento quirúrgico de la diabetes mellitus tipo 2

Raúl Carrillo Esper,\* Cristhian Ronaldt Arias Delgadillo,\*\* Diana Laura Ferrusquía Toríz,\*\* Amy Bethel Peralta Prado,\*\* Jorge Raúl Carrillo Córdova\*\*\*

### RESUMEN

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad crónica y progresiva. El tratamiento se ha dirigido a retardar su aparición y disminuir la gravedad de las complicaciones. La cirugía metabólica, una nueva rama de la cirugía bariátrica, ofrece un nuevo horizonte: la remisión completa de la enfermedad. La evidencia científica ha demostrado que ciertas operaciones, en especial la banda gástrica, el *bypass* gástrico en Y de Roux y la derivación biliopancreática con cruce duodenal, mejoran el metabolismo de la glucosa. Los estudios clínicos en los que se ha evaluado la repercusión de la cirugía metabólica en enfermos con diabetes mellitus tipo 2 han mostrado mejoría en la función de las células B, sensibilidad y secreción de insulina y reducción en la resistencia en relación con los cambios en la cinética de hormonas que influyen en la saciedad y homeostasis de la glucosa, entre las que destacan: leptina, grelina, adiponectina, péptido 1 semejante al glucagón y polipéptido insulínico dependiente de glucosa. Estos procedimientos se han asociado con remisión de la diabetes mellitus tipo 2 y mejor control metabólico de la enfermedad, lo que los hace una buena alternativa para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en pacientes seleccionados.

**Palabras clave:** diabetes mellitus tipo 2, cirugía metabólica

### ABSTRACT

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is traditionally viewed as a chronic and progressive disease in which delay of end-organ complications is the major treatment goal. Metabolic surgery offers a new horizon: complete disease remission. Scientific evidence demonstrates that certain operations, in special gastric band, duodenal-jejunal exclusion and gastric bypass improve glucose homeostasis through varied mechanisms. The trials that have studied T2DM patients who underwent metabolic surgery have shown favourable outcomes in improving beta-cell function, insulin sensitivity, insulin secretion and reducing insulin resistance modifying some hormones involved in satiety and glucose homeostasis such as leptin, ghrelin and adiponectin, glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulinotropic polypeptide. These procedures have also been associated with remission of T2DM and better metabolic control in patients with the disease, making them a good alternative in the treatment of T2DM in selected patients.

**Key words:** Type 2 diabetes mellitus, metabolic surgery.

\* Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva. Fundación Clínica Médica Sur.

\*\* Residente de Medicina Interna. Hospital Gea González.

\*\*\* Residente de Cirugía. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Correspondencia: Dr. Raúl Carrillo Esper. Unidad de Terapia Intensiva. Fundación Clínica Médica Sur. Correo electrónico: revistacma95@yahoo.com.mx

Recibido: 11 de julio 2011. Aceptado: noviembre 2011.

Este artículo debe citarse como: Carrillo-Esper R, Arias-Delgadillo CR, Ferrusquía-Toríz DL, Peralta-Prado AB, Carrillo-Córdova JR. Tratamiento quirúrgico de la diabetes mellitus tipo 2. Med Int Mex 2012;28(1):38-46.

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad que se caracteriza por resistencia a la insulina y reducción progresiva de la secreción de insulina por el páncreas.<sup>1,2</sup> Actualmente ha alcanzado proporciones de epidemia que afecta a 285 millones de personas en todo el mundo y se espera que la cifra se incremente a 438 millones para el año 2030.<sup>3</sup> En México, de acuerdo con los resultados de la ENSANUT 2006, la diabetes mellitus tipo 2 tiene una prevalencia de 14.42%, de los que 38.4% tienen concentraciones de hemoglobina glucosilada entre 7 y 12% y 56.2% cifras mayores de 12%, lo que demuestra que, incluso 95% de la población

mexicana con diabetes mellitus tipo 2 está fuera de las metas de tratamiento.<sup>4</sup>

La obesidad es un factor de riesgo mayor e independiente para diabetes mellitus tipo 2. La mayoría de los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 (>80%) tienen sobrepeso (índice de masa corporal IMC >25 kg/m<sup>2</sup>) y de ellos 50% son obesos (IMC >30 kg/m<sup>2</sup>) y casi 10% tiene obesidad extrema (IMC >40 kg/m<sup>2</sup>). Esta combinación epidémica de obesidad y diabetes tipo 2 o diabesidad, término introducido por Shafrir,<sup>5</sup> tiene serias complicaciones, en especial el incremento de la morbilidad cardiovascular y la mortalidad temprana.<sup>6</sup>

Debido a que la diabetes tipo 2 es una enfermedad crónica y progresiva requiere para su tratamiento un enfoque multidisciplinario que incluye cambios en el estilo de vida y fármacos.<sup>7,8</sup> Los programas de cambio en el estilo de vida (dieta, modificación de conductas y ejercicio) son ampliamente usados en varias combinaciones.<sup>9</sup> Diversos estudios han demostrado que la pérdida de peso, incluso si es moderada, puede reducir la incidencia de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes con intolerancia a los carbohidratos y mejorar el control de la glucemia (además de otros factores de riesgo cardiovascular) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, y si la pérdida de peso es marcada puede, incluso, llevar a la resolución o remisión de la diabetes mellitus tipo 2.<sup>10</sup> Por desgracia, la pérdida de peso clínicamente significativa es poco frecuente y sólo es transitoria, en especial en pacientes con obesidad extrema y diabetes mellitus tipo 2, en quienes la pérdida de peso es muy difícil de lograr.

La cirugía bariátrica surgió como un tratamiento para la obesidad en pacientes con alto riesgo de comorbilidades, en especial diabetes tipo 2, hipertensión arterial sistémica y otras enfermedades cardiovasculares, en función de la técnica quirúrgica, puede lograr una pérdida significativa de peso y reducir este riesgo cardiovascular.<sup>11</sup>

Pories<sup>12</sup> propuso la teoría de que la diabetes mellitus tipo 2 es susceptible de curarse mediante cirugía, a raíz de que la cirugía bariátrica ha demostrado ser el método más eficaz para el tratamiento e, incluso, la remisión de este tipo de diabetes.<sup>13</sup> En un intento por equilibrar los riesgos de la cirugía frente a los beneficios de la pérdida de peso, en 1991 se realizaron las Guías de Consenso en la Conferencia de los Institutos Nacionales de la Salud, en la que los pacientes se consideraron aptos para la cirugía bariátrica sólo si su IMC es mayor de 40 kg/m<sup>2</sup> (obesos

extremos) o si su IMC es mayor de 35 kg/m<sup>2</sup> y padecen otras enfermedades concomitantes que aumentan la morbilidad y mortalidad.

En los últimos 10 años, la cirugía bariátrica se considera un tratamiento de elección en pacientes obesos con diabetes mellitus tipo 2.<sup>14</sup> La teoría de que el intestino delgado proximal tiene un papel importante en su fisiopatología, abre nuevas posibilidades para el tratamiento quirúrgico de estos pacientes, incluso en ausencia de obesidad extrema, así como el cambio del término "cirugía bariátrica" por el de "cirugía metabólica".<sup>15</sup>

Como las modalidades terapéuticas actuales no consiguen la curación de la diabetes mellitus tipo 2, la cirugía es una alternativa de tratamiento curativo. En esta revisión se discuten las implicaciones clínicas y fisiopatológicas de la cirugía para la diabetes mellitus tipo 2 y la evidencia científica en la que se fundamenta el tratamiento curativo de pacientes diabéticos con o incluso sin obesidad.

## ANTECEDENTES

Con la introducción de la insulina por Banting y Best en 1921, se consideró que se había encontrado el tratamiento definitivo y la curación de la diabetes mellitus.<sup>16</sup> Sin embargo, a pesar de los grandes avances terapéuticos no existe un tratamiento curativo porque es difícil conseguir el apego estricto al tratamiento en la mayoría de los enfermos.

Ante tal panorama se han explorado diversas técnicas quirúrgicas, incluidos el trasplante pancreático, trasplante de células beta y la cirugía bariátrica, no sólo para el control de la glucosa sérica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 sino también para su curación. Ballantyne<sup>17</sup> propuso un "eje entero-insular" para explicar la importancia del tubo gastrointestinal en la modulación de la secreción de insulina, creando con esto las bases fisiológicas del control glucémico en pacientes con *bypass* gástrico.

La primera técnica quirúrgica realizada con el propósito de lograr la reducción ponderal la describieron Kremen y Varco, cirujanos de la Universidad de Minnesota, quienes trataron de inducir síndrome de intestino corto, caracterizado por excluir a los alimentos del intestino delgado. Posterior a su descripción se estima que en Estados Unidos se han efectuado más de 30,000 cirugías de *bypass* intestinal, con lo que se ha conseguido la pérdida de peso,

aunque con graves efectos adversos entre los que destacan: insuficiencia hepática aguda, cirrosis, insuficiencia renal y alteraciones electrolíticas, lo que ha condicionado que un buen número de enfermos se hayan reconectados.<sup>18</sup> Posteriormente, Knop<sup>20</sup> experimentó con dos técnicas para lograr una pérdida ponderal más segura: la banda gástrica, que disminuye el tamaño gástrico y el *bypass* gástrico, que excluye los alimentos del estómago. En la actualidad se han desarrollado diversas modificaciones a estas técnicas. Pories y MacDonald demostraron que los pacientes con *bypass* gástrico cursan con pérdida ponderal sostenida de más de 45 kg, mejor control de las comorbilidades y disminución de la mortalidad.<sup>12</sup> En 1991, los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos (NIH, por sus siglas en inglés) recomendaron restringir la cirugía bariátrica a pacientes con índice de masa corporal (IMC) mayor de 35 kg/m<sup>2</sup> o menos si se asocia con diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia o hipertensión arterial.<sup>19</sup> En 1994 se realizó el primer procedimiento por técnica laparoscópica.<sup>20</sup>

Pories<sup>12</sup> propuso que los procedimientos bariátricos que excluyen al duodeno y el yeyuno proximal impiden la absorción de nutrientes, inhiben la señal diabetogénica de la parte proximal del intestino delgado y modifican la señal diabetogénica. Rubino y Marescaux<sup>20</sup> observaron que en modelos de ratas no obesas con diabetes mellitus tipo 2 y sometidas a *bypass* yeyunal tuvieron mejoría significativa en la tolerancia a la glucosa. Posteriormente desarrollaron la teoría “foregut”, mediante comparación del *bypass* duodeno-yeyunal y gastroyeyunostomía, confirmando la exclusión del intestino delgado proximal como un componente crítico en la limitación del estado de diabetes en relación con la gastroyeyunostomía, que no es capaz de disminuir la tolerancia a la glucosa y que la reconstrucción del pasaje duodenal permite el regreso a un estado diabetogénico.<sup>20</sup> En la actualidad, Moo y Rubino sugieren realizar *bypass* gástrico en diabéticos no obesos, favoreciendo la técnica de *bypass* duodeno-yeyunal. Para estos pacientes, algunos autores proponen la trasposición ileal como un procedimiento más seguro para resolver la diabetes mellitus tipo 2 porque los pacientes cursan sin pérdida ponderal.<sup>19,20</sup>

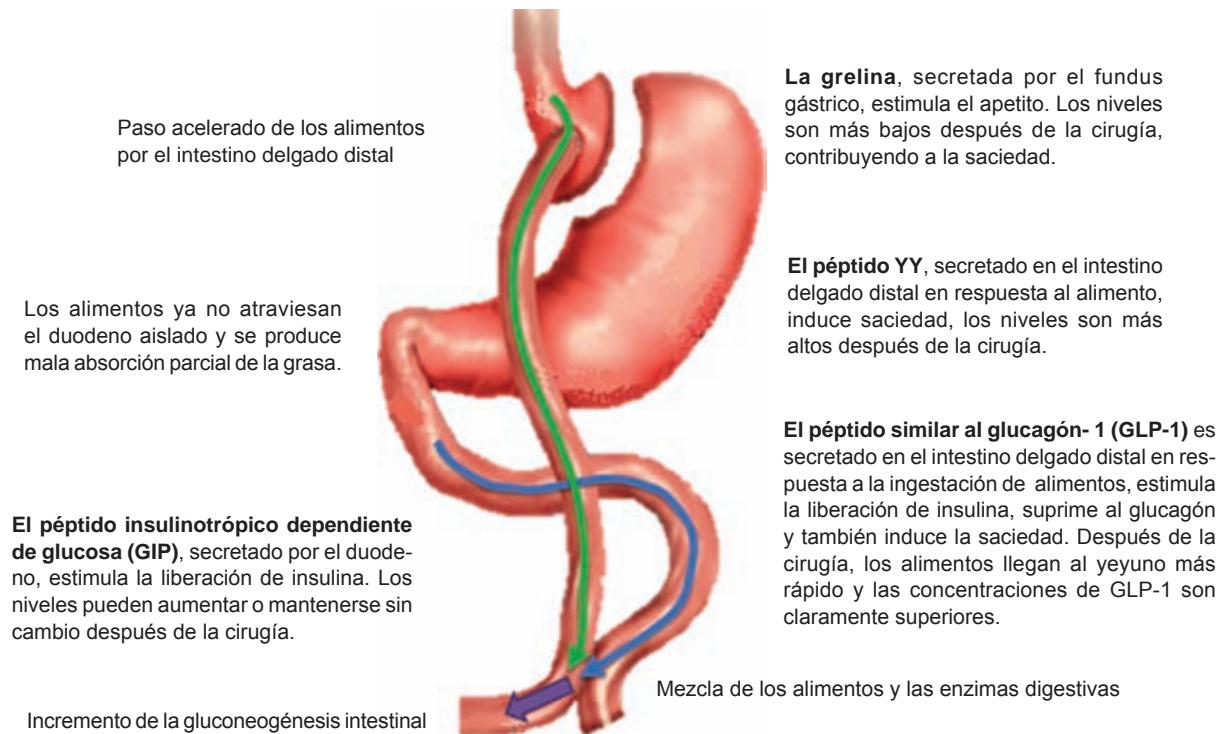
### Técnicas quirúrgicas para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2

Se han desarrollado varias técnicas quirúrgicas para inducir la pérdida de peso, que en la actualidad se utilizan para

el tratamiento de pacientes obesos con diabetes mellitus tipo 2 (Figura 1).<sup>21</sup> En general, estos procedimientos pueden clasificarse como: a) *únicamente restrictivas* [banda gástrica ajustable laparoscópica y su variante, la gastroplastia vertical con banda],<sup>22</sup> b) *principalmente restrictivas* [*bypass* gástrico en “Y” de Roux,<sup>23</sup> y c) *principalmente malabsortivas* [derivación biliopancreática con cruce duodenal.<sup>24</sup> En el primer grupo, el mecanismo depende, sobre todo, de que la generación de señales efectivas de saciedad con pequeñas cantidades de alimentos ingeridos; en el segundo, un grado de restricción gástrica más el *bypass* del yeyuno con el duodeno superior puede dar lugar a importantes cambios hormonales de control de la glucemia, y en el tercero sólo los últimos 50 cm del intestino están disponibles para la absorción de los nutrientes y su mezcla con los jugos biliopancreáticos, lo que lleva a su mala absorción.

Estas técnicas han demostrado su eficacia en el tratamiento de pacientes obesos con o sin diabetes mellitus tipo 2. Sin embargo, como estos procedimientos quirúrgicos son técnicamente distintos, el equilibrio entre la eficacia y la seguridad también pueden ser diferentes. Las técnicas con un componente de malabsorción suelen dar lugar a pérdida de peso más importante y sostenida, en comparación con procedimientos únicamente restrictivos.<sup>25</sup> En cuanto a la tolerancia y seguridad, los pacientes tratados con banda gástrica ajustable laparoscópica tuvieron menor morbilidad a corto plazo que los tratados con *bypass* gástrico en “Y” de Roux; sin embargo, las tasas de reintervención quirúrgica fueron mayores en este último grupo de pacientes. Una revisión reciente de Cochrane concluye que, a pesar de los resultados de ciertos procedimientos quirúrgicos en una mayor pérdida de peso, los datos comparativos bien validados son aún limitados. La evidencia de la seguridad está aún menos clara. Debido a la limitada evidencia y a la calidad deficiente de los estudios, los evaluadores recomiendan que se requiere precaución en la interpretación comparativa de la seguridad y eficacia de estos procedimientos.<sup>26</sup>

Los procedimientos innovadores de cirugía bariátrica siguen siendo objeto de investigación. La manga gástrica o gastrectomía en manga es, sin duda, uno de los más avanzados procedimientos y en la actualidad se utiliza de rutina en algunos centros.<sup>27</sup> El procedimiento da como resultado un tubo gástrico estrecho a través de la extirpación de la mayor parte del estómago. La operación no solo limita la ingestión



**Figura 1.** Modificaciones metabólicas-hormonales como resultado de la cirugía metabólica para el control de la diabetes mellitus tipo 2.

de alimentos, sino también elimina la mayoría o quizá todas las células productoras de grelina de la mucosa gástrica. Existen actualmente dos procedimientos nuevos, el *bypass* duodenoyeyunal con preservación gástrica<sup>28</sup> y la transposición ileal,<sup>29</sup> que han sido evaluados como procedimientos para inducir la remisión de la diabetes sin pérdida de peso o sólo con una moderada pérdida de peso en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y sobrepeso. Sin embargo, ambos procedimientos quirúrgicos están aún en las primeras etapas de investigación en humanos. Pero, no hay duda de que el mecanismo de acción sobre el metabolismo de la glucosa varía en función del tipo de cirugía bariátrica.<sup>30</sup>

#### Efecto metabólico-hormonal de la cirugía

La cirugía bariátrica es un medio muy eficaz para inducir la remisión de la diabetes mellitus tipo 2 en pacientes con IMC mayor de 40 kg/m<sup>2</sup>.<sup>31</sup> Este control es secundario a la mejoría de la resistencia a la insulina como de la disfunción de células  $\beta$ . La mejoría en la acción de la insulina sobre el metabolismo de la glucosa disminuye la secreción

de las células  $\beta$ , lo que reduce la producción de insulina y mejora la respuesta dinámica de las células  $\beta$ .<sup>32</sup> Esto puede ser resultado de la reducción de la glucotoxicidad o del efecto específico de las incretinas que favorecen la función de las células  $\beta$ . Por orden de importancia en mejorar la efectividad en el control de la glucosa, los procedimientos quirúrgicos más comunes van desde la restrictiva sola, a las principalmente restrictivas y a las malabsorptivas, que van en paralelo con la reducción de peso. Los mecanismos responsables de la mejoría de la glucemia y de la resolución de la remisión de la diabetes mellitus tipo 2, después de la cirugía bariátrica, también dependen del tipo de técnica quirúrgica empleada.

Con los procedimientos de tipo solo restrictivo, los mecanismos dominantes de la mejoría del metabolismo de la glucosa son: la restricción calórica y la pérdida de peso.<sup>22</sup> El primero parece traducir la pronta recuperación posquirúrgica de la sensibilidad a la insulina y su dinámica de secreción, mientras que el segundo es el determinante final de los resultados cuando el equilibrio de peso y de

calorías se ha estabilizado.<sup>33</sup> En general, cuando se analiza el efecto de los procedimientos meramente restrictivos, la mejoría sostenida del control de la glucosa es directamente proporcional a la pérdida de peso. Sin embargo, incluso con *bypass* gástrico en “Y” de Roux, el porcentaje de pérdida de peso es un factor predictivo de la remisión de la diabetes mellitus tipo 2.<sup>34</sup>

**Evidencia científica**

El control metabólico en los pacientes a quienes se efectúa cirugía bariátrica está debidamente documentado en la bibliografía (Cuadro 1), por lo que la mayor parte de los estudios que evalúan la evolución posquirúrgica de los pacientes registran como desenlaces los cambios en la glucosa en ayuno, el índice de resistencia a insulina HOMA (por sus siglas en inglés Homeostatic Model Assessment) y la proporción de los pacientes que requieren tratamiento para diabetes mellitus tipo 2 posterior a la cirugía. Algunos de los ensayos clínicos más recientes incluyen también mediciones de parámetros bioquímicos, como péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1 por sus siglas en inglés Glucagon-like peptide-1), adiponectina, o marcadores proinflamatorios, como la proteína C reactiva o el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (FNT- $\alpha$ ) que además de describir, permiten plantear nuevas teorías acerca del mecanismo por el que los pacientes pueden beneficiarse de la cirugía bariátrica así como de la fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2.

*a) Desenlaces clínicos*

Buchwald<sup>35</sup> publicó un metanálisis en donde se analizaron 136 estudios con los desenlaces clínicos de remisión,

mejoría o aparición de diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia, hipertensión arterial sistémica y síndrome de apnea obstructiva del sueño en pacientes posoperados con las diferentes técnicas de cirugía bariátrica. El porcentaje de pacientes con resolución posquirúrgica de la diabetes fue de 75%, mientras que la de los pacientes que permanecieron con diabetes mellitus tipo 2, en 85% se demostró mejoría en el control de la enfermedad. El 79% de los pacientes con dislipidemia tuvo mejoría clínica. En ambas situaciones se observó mayor efectividad en los procedimientos quirúrgicos que inducen malabsorción. De manera independiente al tipo de cirugía realizada, 80% de los pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño e hipertensión arterial sistémica mostraron mejoría.

Corá-Mottin,<sup>36</sup> en una cohorte de pacientes diabéticos con obesidad mórbida en la que se incluyeron 125 pacientes, encontró que 68.2% de los pacientes requirió tratamiento farmacológico para diabetes mellitus tipo 2 al momento del egreso después del procedimiento, pero 97.6% de los 125 pacientes lograron adecuado control glucémico sin necesidad de tratamiento farmacológico a cinco años del procedimiento. En el estudio realizado por Yang<sup>37</sup> se plantea la variabilidad de la evolución de los pacientes porque la mejoría o curación se observa hasta en 100% de los enfermos con diagnóstico menor a cinco años de diabetes mellitus tipo 2 en comparación con 60% para los diabéticos de más de cinco años de diagnóstico, aunque sin significación estadística suficiente. Existen otros ensayos clínicos relacionados con la remisión de la diabetes mellitus tipo 2 posterior a diversos procedimientos quirúrgicos, cuyos resultados son semejantes y muestran una elevada concordancia. (Cuadro 2)

La Cumbre de Cirugía de Diabetes<sup>38</sup> (Diabetes Surgery Summit) no recomienda la cirugía bariátrica como tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en pacientes con IMC menor de 35 kg/m<sup>2</sup>; sin embargo, hay estudios clínicos que se han diseñado para evaluar el efecto de esta intervención en este grupo de enfermos. Una serie de casos publicada por Ferzli<sup>39</sup> demostró mejoría en el control glucémico a un año en todos los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e IMC menor de 35 kg/m<sup>2</sup>, a quienes se hizo *bypass* duodenoyeyunal por vía laparoscópica. DeMaria<sup>40</sup> consultó la base de datos BOLD (Bariatric Outcomes Longitudinal Database) en busca de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e IMC mayor de 30 pero menos de 35 kg/m<sup>2</sup> operados mediante cirugía bariátrica, encontró entre 60 y 75% de

**Cuadro 1.** Resultados de los diferentes procedimientos quirúrgicos en el control metabólico

	<i>Banda gástrica laparoscópica ajustable</i>	<i>Bypass gástrico en Y de Roux</i>	<i>Derivación biliopancreática</i>
Remisión de la diabetes mellitus tipo 2	56.7%	80.3%	95.1%
Remisión de la hiperlipidemia	59%	97%	99%
Remisión de la hipertensión	43%	68%	83%
Mortalidad quirúrgica	0.1%	0.5%	1.1%



**Cuadro 2.** Estudios clínicos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 sometidos a cirugía metabólica

<i>Serie</i>	<i>Tipo de estudio</i>	<i>N</i>	<i>Remisión de diabetes mellitus tipo 2 (n)</i>	<i>(%)</i>	<i>Mejoría de diabetes mellitus tipo 2 (n)</i>	<i>(%)</i>	<i>Cirugía</i>	<i>Comentario</i>
Pories <sup>13</sup> 1995	Cohorte	146	121	82.8%	--	--	BGYR	
Scopinaro <sup>51</sup> 1998	Cohorte	140	140	100%	--	--	DPB	La prevalencia de complicaciones tardías son independientes del control metabólico
Noya <sup>52</sup> 1998	Ensayo clínico	10	9	90%	1	10%	DPB	El abordaje fue modificado por preservación del estómago con los reducción de peso moderada.
Marceau <sup>53</sup> 1998	Ensayo clínico	72	69	95.8%	--	--	DPB	La técnica propuesta evita la gastrectomía subtotal con los mismos efectos metabólicos y menos comorbilidad.
Schauer <sup>23</sup> 2003	Cohorte	177	137	83%	40	17%	BGYR	20% de deserción del estudio
Sugerman <sup>54</sup> 2003	Cohorte	127	106	83.5%	--	--	BGYR	66% de los pacientes también remitieron su hipertensión
Dolan <sup>55</sup> 2003	Cohorte	88	32	36.4%	--	--	BG	
Marinari <sup>56</sup> 2006	Cohorte	268	268	100%	--	--	DPB	Remisión total desde el primer año desde la cirugía y mantenido a 5 años
Mottin <sup>36</sup> 2008	Cohorte	125	62	49.6%	43	68.2%	BGYR	
DeMaria <sup>40</sup> 2010	Cohorte	109	41	37.6%	--	--	BGYR	
		109	23	21.1%	--	--	BG	
Lanzarini <sup>41</sup> 2010	Serie de casos	23	15	65%	7	30.4%	BGYR	Los pacientes tenían IMC≤35.
Yang <sup>37</sup> 2010	Serie de casos	11	7	63.6%	3	27.3%	BGYR	Sólo pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 < 5 años

Diabetes mellitus tipo 2: Diabetes mellitus tipo 2. BGYR: Bypass Gástrico en Y de Roux. DPB: derivación pancreatobiliar. BG: banda gástrica

pacientes con *bypass* gástrico y de 10 a 40% con banda gástrica permanecían sin tratamiento farmacológico a los 12 y 24 meses de seguimiento. Lanzarini<sup>41</sup> corroboró la mejoría clínica de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e IMC menor de 35 kg/m<sup>2</sup> tras la realización de *bypass* gástrico en “Y de Roux” con remisión de 65.2% y mejoría de 30.4% a un año de seguimiento.

#### b) Desenlaces metabólicos

El patrón de referencia utilizado en la evaluación de la respuesta a cualquier tipo de tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 es el *clamp* o pinza metabólica. La limitación de los estudios realizados mediante *clamp* radica en que la respuesta a valorar exclusivamente corresponde a la administración intravenosa de glucosa, disminuyendo así la posibilidad de extrapolarlo confiablemente a la fisiología

de un paciente que al alimentarse se expone también al efecto de las hormonas gastrointestinales y que determinan al “efecto incretina”.

En el estudio de Camastra<sup>42</sup> se compararon pacientes diabéticos con obesidad extrema operados con derivación pancreatobiliar con reconstrucción en “Y de Roux” y como grupo control pacientes de las mismas características pero sin diabetes mellitus tipo 2. Mediante *clamp* antes y después de la cirugía, se demostró que la sensibilidad de la célula  $\beta$  a la insulina, calculada con mediciones de glucosa e insulina en ayuno, prácticamente se duplicaba en los pacientes diabéticos después del procedimiento. También se observó mejoría en el factor de potenciación definido como la relación alimentación-ayuno de las concentraciones de glucosa, incretina, y ritmos circadianos de la pulsatilidad de

insulina y que debe atribuirse al cambio glucémico inducido por la secreción pulsátil de insulina, los ciclos circadianos, y al aumento en la secreción de insulina inducida por la glucosa y las incretinas. El cambio en el factor de potenciación se observó, principalmente, en los individuos no diabéticos con  $p=0.02$  comparados con la evolución pre y posquirúrgica de los pacientes diabéticos. Con estos resultados, los autores sugieren que los efectos metabólicos de la cirugía deben atribuirse, precisamente, al procedimiento en que, al modificar la duración del tránsito y la superficie de absorción intestinal, quizá desencadene modificaciones en la secreción de incretinas.

En busca de los cambios específicos que explican la modificación en la sensibilidad a la insulina y la mejoría en el control metabólico atribuibles a las incretinas, se han realizado otros estudios, como el de Trakhtenbroit,<sup>43</sup> que analizó dos cohortes de pacientes con bypass gástrico o colocación laparoscópica de banda gástrica con seguimiento a dos años para documentar cambios en las mediciones antropométricas y metabólicas. En los diferentes cortes de medición se verificó la disminución de las concentraciones de glucosa e insulina en ayuno, índice de HOMA, y los parámetros del perfil de lípidos. También se hicieron mediciones de FNT- $\alpha$ , proteína C reactiva altamente específica y leptina, y aunque hubo disminución en cada una de ellas, sólo en esta última la reducción alcanzó significación estadística ( $p=0.003$ ) entre ambos grupos. Tanto en este trabajo como en otro realizado por Swarbrick,<sup>44</sup> la medición de las concentraciones de adiponectina documentó pequeños incrementos respecto de las concentraciones preoperatorias, en especial la isoforma de alto peso molecular que aumentó 40% con  $p=0.006$  a un mes de la cirugía. La isoforma de alto peso molecular correlacionó mejor con mayor disminución en la grasa corporal, peso corporal e índice de HOMA y conservó la significación estadística hasta el final del seguimiento del estudio, a un año desde el procedimiento.

White<sup>45</sup> realizó un estudio aleatorizado con el propósito de evaluar el mecanismo de acción de la cirugía bariátrica en el control de la diabetes mellitus tipo 2. Asignó al azar a pacientes con IMC cercano a 40 kg/m<sup>2</sup> a quienes se hizo manga gástrica o *bypass* gástrico en Y de Roux y determinó las concentraciones de insulina, GLP-1, PYY (péptido YY) y grelina, prequirúrgicas y a tres meses. Aunque los dos procedimientos empleados son diferentes de acuerdo con

la afectación o exclusión del segmento duodenal, ambos demostraron disminución de las concentraciones de insulina con menor resistencia, medidas por Índice HOMA, así como aumento significativo en las concentraciones posprandiales de GLP-1 y PYY, además de disminución similar en las de grelina.

### **Evidencia de otros procedimientos quirúrgicos y perspectivas**

Se han planteado procedimientos diferentes a las técnicas de cirugía bariátrica comentadas, de los que destacan: el trasplante de páncreas o islotes pancreáticos. El trasplante de islotes pancreáticos, en general, se reserva para pacientes con diabetes mellitus tipo 1 en protocolo de trasplante renal y, preferentemente, para pacientes sin complicaciones crónicas concomitantes. Este procedimiento logra que hasta 14% de los pacientes permanezcan sin requerimientos de insulina a un año, mientras que el trasplante de páncreas demuestra 82% de efectividad en el mismo tiempo.<sup>46</sup> En el contexto del tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1 también hay gran entusiasmo en el desarrollo de células productoras de insulina de células madre, aunque la tecnología en la técnica aún requiere más progreso para hacer de ésta una alternativa viable.<sup>46</sup> Al momento, estas modalidades terapéuticas no se han implantado para el tratamiento de enfermos con diabetes mellitus tipo 2.

Con base en el reconocimiento del tejido adiposo como un órgano endocrino modulador de la sensibilidad periférica a la insulina mediante la secreción de adipocinas, se ha planteado la posibilidad de reducir la cantidad de grasa visceral mediante omentectomía.<sup>47</sup> Santoro<sup>48</sup> propuso y evaluó un procedimiento bariátrico que incluye gastrectomía vertical, omentectomía y enterectomía parcial, y demostró disminución del índice de masa corporal y mejoría en comorbilidades, sobre todo diabetes mellitus tipo 2. Thorne<sup>49</sup> realizó un estudio en pacientes obesos con diabetes mellitus tipo 2 a quienes se había colocado una banda gástrica, en quienes asignó un grupo a resección simultánea del omento mayor y observó que a dos años del procedimiento, los pacientes con omentectomía permanecieron con mejor control glucémico (curva de tolerancia a la glucosa, glucosa e insulina en ayuno y sensibilidad a la insulina) de 2 a 3 veces en relación con los no omentectomizados. A diferencia de los resultados reportados por Thorne,

Fabbrini<sup>50</sup> no encontró cambios significativos en la sensibilidad a la insulina o los medicamentos hipoglucemiantes para control de la diabetes mellitus tipo 2 en pacientes con resección del epiplón respecto a los pacientes no omentectomizados.

## CONCLUSIONES

La diabetes mellitus tipo 2 es un problema de salud pública en nuestro país y representa un reto terapéutico. La cirugía metabólica, una nueva rama de la cirugía bariátrica, es una alternativa promisorio para enfermos con obesidad y diabetes mellitus tipo 2 porque no solo controla las cifras de glucosa y disminuye los requerimientos de medicamentos hipoglucemiantes e insulina sino también tiene repercusiones en su curación. Se requieren estudios clínicos que evalúen la cirugía metabólica en población mexicana, guías de práctica clínica nacionales y una normatividad al respecto, antes de iniciar su implantación como una herramienta más para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

## REFERENCIAS

- Cavaghan MK, Ehrmann DA, Polonsky KS. Interactions between insulin resistance and insulin secretion in the development of glucose intolerance. *J Clin Invest* 2000;106:329-333.
- Mahler RJ, Adler ML. Clinical review 102: Type 2 diabetes mellitus: update on diagnosis, pathophysiology, and treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1165-1171.
- Bailey CJ. The challenge of managing coexistent type 2 diabetes and obesity. *BMJ* 2011;342: 1-8.
- Villalpando S, Rojas R, Shamah-Levy T, Avila MA, Gaona B, et al. Prevalence and distribution of type 2 diabetes mellitus in Mexican adult population: a probabilistic survey. *Salud Pública Méx* 2010;52:19-26.
- National Institutes of Health. Successful diet and exercise therapy is conducted in Vermont for "diabesity". *JAMA* 1980;243:519-520.
- Astrup A, Finer N. Redefining type 2 diabetes: "diabesity" or "obesity dependent diabetes mellitus"? *Obes Rev* 2000;1:57-59.
- Hamnvik OP, McMahon GT. Balancing risk and benefit with oral hypoglycemic drugs. *Mt Sinai J Med* 2009; 76: 234-243.
- Bodmer M, Meier C, Krähenbühl S, Jick SS, Meier CR. Metformin, sulfonylureas, or other antidiabetes drugs and the risk of lactic acidosis or hypoglycemia: a nested case-control analysis. *Diabetes Care* 2008; 31:2086-2091.
- Scheen A.J. Current management of coexisting obesity and type 2 diabetes *Drugs* 2003 ; 63 : 1165-1184.
- Maggio CA, Pi-Sunyer FX. Obesity and type 2 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003; 32:805-822.
- Scheen A.J. Aggressive weight reduction treatment in the management of type 2 diabetes *Diab Metab* 1998;23:116-123.
- Pories WJ, MacDonald KG, Flickinger EG, Dohm GL, et al. Is type II diabetes mellitus (NIDDM) a surgical disease? *Ann Surg* 1992;215:633-643.
- Pories WJ, Swanson MS, MacDonald KG, Long SB, et al. Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. *Ann Surg* 1995;222:339-352.
- Scherthaner G, Morton JM. Bariatric surgery in patients with morbid obesity and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2008;31(Suppl 2):S297-S302.
- Schulman AP, Del Genio F, Sinha N, Rubino F. "Metabolic" surgery for the treatment of type 2 diabetes. *Endocr Pract* 2009;15:624-631.
- Pories WJ. Etiology of Type II Diabetes Mellitus: Role of the Foregut. *World J Surg* 2001;25: 527-531.
- Ballantyne GH, Gumbs A, Modlin IM. Changes in insulin resistance following bariatric surgery and the adipoinular axis: role of the adipocytokines, leptin, adiponectin and resistin. *Obesity Surgery* 2005;15:692-699.
- Pories WJ. Bariatric Surgery: Risks and Rewards. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:s89-s96.
- Purnell JQ, Flum DR. Bariatric Surgery and Diabetes Who Should Be Offered the Option of Remission? *JAMA* 2009;301:1593-1595.
- Knop FK. Resolution of type 2 diabetes following gastric bypass surgery: involvement of gut-derived glucagon and glucagonotropic signalling? *Diabetologia* 2009;52:2270-2276.
- Crookes PF. Surgical treatment of morbid obesity. *Annu Rev Med* 2006;57:243-264.
- Brancatisano A, Wahlroos S, Matthews S, Brancatisano R. Gastric banding for the treatment of type 2 diabetes mellitus in morbidly obese. *Surg Obes Relat Dis* 2008;4:423-429.
- Schauer PR, Burguera B, Ikramuddin S, Cottam D, et al. Effect of laparoscopic Roux-en Y gastric bypass on type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg* 2003;238:467-485.
- Scopinaro N, Papadia F, Camerini G, Marinari G, et al. A comparison of a personal series of biliopancreatic diversion and literature data on gastric bypass help to explain the mechanisms of resolution of type 2 diabetes by the two operations. *Obes Surg* 2008;18:1035-1038.
- Tice JA, Karliner L, Walsh J, Petersen AJ, Feldman MD. Gastric banding or bypass? A systematic review comparing the two most popular bariatric procedures. *Am J Med* 2009;121:885-893.
- Colquitt JL, Picot J, Loveman E, Cleqq AJ. Surgery for obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 2:1-142.
- Rosenthal R, Li X, Samuel S, Martinez P, Zheng C. Effect of sleeve gastrectomy on patients with diabetes mellitus. *Surg Obes Relat Dis* 2009;5:429-434.
- Geloneze B, Geloneze SR, Fiori C, Stabe C, et al. Surgery for nonobese type 2 diabetic patients: an interventional study with duodenal-jejunal exclusion. *Obes Surg* 2009;19:1077-1083.
- DePaula AL, Macedo AL, Mota BR, Schraibman V. Laparoscopic ileal interposition associated to a diverted sleeve gastrectomy is an effective operation for the treatment of type 2 diabetes mellitus patients with BMI 21-29. *Surg Endosc* 2009;23:1313-1320 .



30. Thaler JP, Cummings DE. Minireview: Hormonal and metabolic mechanisms of diabetes remission after gastrointestinal surgery. *Endocrinology* 2009;150:2518-2525.
31. Ferrannini E, Mingrone G. Impact of different bariatric surgical procedures on insulin action and beta-cell function in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:514-520.
32. Letiexhe MR, Desaive C, Lefèbvre PJ, Scheen AJ. Intact cross-talk between insulin secretion and insulin action after post-gastroplasty recovery of ideal body weight in severely obese patients. *Int J Obesity* 2004;28:821-823.
33. Letiexhe MR, Scheen AJ, Gérard PL, Desaive C, Lefèbvre PJ. Post-gastroplasty recovery of ideal body weight normalizes glucose and insulin metabolism in obese women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:364-369.
34. Kadera BE, Lum K, Grant J, Pryor AD, et al. Remission of type 2 diabetes after Roux-en-Y gastric bypass is associated with greater weight loss. *Surg Obes Relat Dis* 2009;5:305-309.
35. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E. Bariatric Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2004;292:1724-1737.
36. Mottin CC, Vontobel Padoin A, Schroer CE, Barancelli FT, et al. Behaviour of Type 2 Diabetes Mellitus in Morbid Obese Patients Submitted to Gastric Bypass. *Obes Surg* 2008;18:179-181.
37. Yang J, Li C, Liu H, Gu H, et al. Effects of subtotal gastrectomy and roux-en-y gastrojejunostomy on the clinical outcome of type 2 diabetes mellitus. *J Surg Res* 2010;164: e67-71.
38. Rubino F, Kaplan LM, Schauer PR, Cummings DE. The Diabetes Surgery Summit Consensus Conference. Recommendations for the Evaluation and Use of Gastrointestinal Surgery to Treat Type 2 Diabetes Mellitus. *Ann Surg* 2010;251: 399-405.
39. Ferzli GS, Dominique E, Ciaglia M, Bluth MH, et al. Clinical improvement after duodenojejunal bypass for nonobese type 2 diabetes despite minimal improvement in glycaemic homeostasis. *World J Surg* 2009;33: 972-979.
40. DeMaria EJ, Winega DA, Pate VW, Hutcher NE, et al. Early postoperative outcomes of metabolic surgery to treat diabetes from sites participating in the ASMBS bariatric surgery center of excellence program as reported in the bariatric outcomes longitudinal database. *Ann Surg* 2010;252:559-567.
41. Lanzarini E, Csendes A, Lembach H, Molina J, Gutiérrez L, Silva J. Evolution of type 2 diabetes mellitus in non morbid obese gastrectomized patients with Roux en-Y reconstruction: retrospective study. *World J Surg* 2010;34:2098-2102.
42. Camastra S, Manco M, Mari A, Greco AV, et al.  $\beta$ -Cell function in severely obese type 2 diabetic patients. Long-term effects of bariatric surgery. *Diabetes Care* 2007;30:1002-1004.
43. Trakhtenbroit MA, Leichman JG, Algahim MF, Miller CC, et al. Body weight, insulin resistance, and serum adipokine levels 2 years after 2 types of bariatric surgery. *Am J Med* 2009;122:435-442.
44. Swarbrick MM, Austrheim-Smith IT, Stanhope KL, Van Loan MD, Ali MR, Wolfe BM. Circulating concentrations of high-molecular-weight adiponectin are increased following Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Diabetologia* 2006;49:2552-2558.
45. Peterli R, Inerhanssen BW, Peters T, Devaux N, et al. Improvement in glucose metabolism after bariatric surgery: comparison of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and laparoscopic sleeve gastrectomy. *Ann Surg* 2009;250:234-241.
46. White SA, Kimber R, Veitch PS, Nicholson ML. Surgical treatment of diabetes mellitus by islet cell and pancreas transplantation. *Postgrad Med J* 2001;77:383-387.
47. Raikwar SP, Zavazava N. Insulin producing cells derived from embryonic stem cells: are we there yet? *J Cell Physiol* 2009;218:256-263.
48. Iozzo P. Viewpoints on the Way to the Consensus Session. Where does insulin resistance start? The adipose tissue. *Diabetes Care* 2009;32:S168-173.
49. Santoro S, Prieto Velhote MN, Malzoni CE, Milleo FQ, et al. Preliminary results from digestive adaptation: a new surgical proposal for treating obesity, based on physiology and evolution. *Sao Paulo Med J* 2006;124:192-197.
50. Thorne A, Lonnqvist F, Apelman J, Hellers G, Arner P. A pilot study of long-term effects of a novel obesity treatment: omentectomy in connection with adjustable gastric Banding. *International Journal of Obesity*. 2002;26:193-199.
51. Fabbrini E, Tamboli RA, Magkos F, Marks, Shulman PA, et al. Surgical removal of omental fat does not improve insulin sensitivity and cardiovascular risk factors in obese adults. *Gastroenterology* 2010;139:448-455.
52. Scopinaro N, Adami GF, Marinari GM. Biliopancreatic diversion. *World J Surg* 1998; 22: 936-946.
53. Noya G, Cossu ML, Coppola M. Biliopancreatic diversion preserving the stomach and pylorus in the treatment of hypercholesterolemia and diabetes type II: results in the first 10 cases. *Obes Surg* 1998;8 67-72.
54. Marceau P, Hould FS, Simard S. Biliopancreatic diversion with duodenal switch. *World J Surg* 1998;22:947-954.
55. Sugerman HJ, Wolfe LG, Sica DA. Diabetes and hypertension in severe obesity and effects of gastric bypass induced weight loss. *Ann Surg* 2003;237:751-756.
56. Dolan K, Bryant R, Fielding G. Treating diabetes in the morbidly obese by laparoscopic gastric banding. *Obesity Surgery* 2003;13:439-443.
57. Marinari GM, Papadia FS, Briatore L, Adami G, Scopinaro N. Type 2 diabetes and weight loss following biliopancreatic diversion for obesity. *Obesity Surgery* 2006;16:1440-1444.