

Seminarios de diabetes**OBESIDAD Y DIABETES**

Importancia del control del peso en el deterioro metabólico de la diabetes tipo 2

Importance of body weight control on metabolic deterioration of type 2 diabetes

J. Salvador, J. Escalada

Departamento de Endocrinología y Nutrición. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona

Resumen

La evolución creciente de la prevalencia de la diabetes tipo 2 (DM2) muestra paralelismos con la correspondiente a la de la obesidad. Existen numerosos mecanismos fisiopatológicos que explican la conexión entre ambas entidades, lo que ha llevado a acuñar el término de «diabesidad». La obesidad visceral, que conlleva la producción exagerada de ácidos grasos libres y adipocinas proinflamatorias, constituye el mecanismo inicial que conduce a la resistencia a la insulina y a la disfunción de la célula beta. Estas evidencias etiopatogénicas tienen su traducción clínica en los numerosos estudios que han puesto de manifiesto la prevención y la mejoría en el control de la DM2 que se asocian al tratamiento del exceso de masa grasa. Además del tratamiento convencional orientado a la reducción ponderal, que consigue excelentes resultados con pérdidas de peso del 5-10%, la cirugía bariátrica representa, en los pacientes en los que está indicada, una opción terapéutica muy eficaz para el tratamiento de la DM2. Así pues, el control de la evolución ponderal se presenta como un objetivo terapéutico ineludible en el tratamiento integral de la DM2.

Palabras clave: diabetes tipo 2, obesidad, pérdida de peso, cirugía bariátrica, resistencia insulínica.

Abstract

The progressive increase in the prevalence of type 2 diabetes (DM2) has been paralleled by that of obesity. There are several mechanisms involved in the pathophysiology connecting both diseases, and in fact the term "diabesity" has been coined to name the coexistence of these clinical entities. Visceral obesity leading to a rise in free fatty acid and proinflammatory adipokine production represents the initial event implicated in the aetiology of insulin resistance and beta cell dysfunction. These effects translate into clinical practice by demonstrating that fat mass excess treatment favours the prevention and therapy of DM2. A weight loss of 5-10% of the initial value is associated with significant benefits in metabolic control of DM2. Bariatric surgery, when indicated, represents a very effective therapeutic option to treat DM2. Therefore, body weight control has to be considered as an essential therapeutic objective in all DM2 patients.

Keywords: type 2 diabetes, obesity, weight loss, bariatric surgery, insulin resistance.

Relación entre obesidad y diabetes mellitus tipo 2

De no existir la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) sería una enfermedad poco frecuente. Se considera que el 75% del riesgo de desarrollar DM2 se debe a la obesidad¹. De hecho, hasta un 86% de pacientes con DM2 presentan sobrepeso u obesidad². La evolución alarmantemente creciente de la prevalencia de la obesidad se está acompañando de un incremento exponencial en la prevalencia de la DM2, dando lugar a una doble epidemia

de consecuencias devastadoras. De hecho, la DM2 es 3-7 veces más frecuente en la población adulta obesa que en los individuos con peso normal^{3,4}. Estas cifras son aún más impresionantes cuando se evalúa el colectivo de personas con un índice de masa corporal (IMC) superior a 35 kg/m², en los que el desarrollo de DM2 es 20 veces más probable que en el rango normal de IMC (18,5-25 kg/m²). Como consecuencia de estos hallazgos, se estima que entre los años 2000 y 2030 se doblará la prevalencia mundial de DM2, alcanzándose una cifra en torno a los 360 millones de pacientes⁵.

Las evidencias fisiopatológicas que unen la obesidad (y especialmente el exceso de grasa visceral) al desarrollo de DM2 se encuentran firmemente establecidas⁶. Los adipocitos viscerales poseen características particulares que los hacen más resistentes a la insulina además de sobreproductores de adipocinas proinflamatorias como el TNF (factor de necrosis tumoral) y la IL-6 (interleucina 6), entre otras. La mayor producción de ácidos grasos libres que alcanzan el hígado y el tejido muscular genera infla-

Fecha de recepción: 23 de marzo de 2010
Fecha de aceptación: 9 de abril de 2010

Correspondencia:

J. Salvador. Departamento de Endocrinología y Nutrición. Clínica Universidad de Navarra. Avda. Pío XII, 36. 31008 Pamplona. Correo electrónico: jsalvador@unav.es

Lista de acrónimos citados en el texto:

DM2: diabetes tipo 2; DPP: Diabetes Prevention Program; IL-6: interleucina 6; IMC: índice de masa corporal; SAOS: síndrome de apneas obstructivas del sueño; SNS: sistema nervioso simpático; TNF: factor de necrosis tumoral.

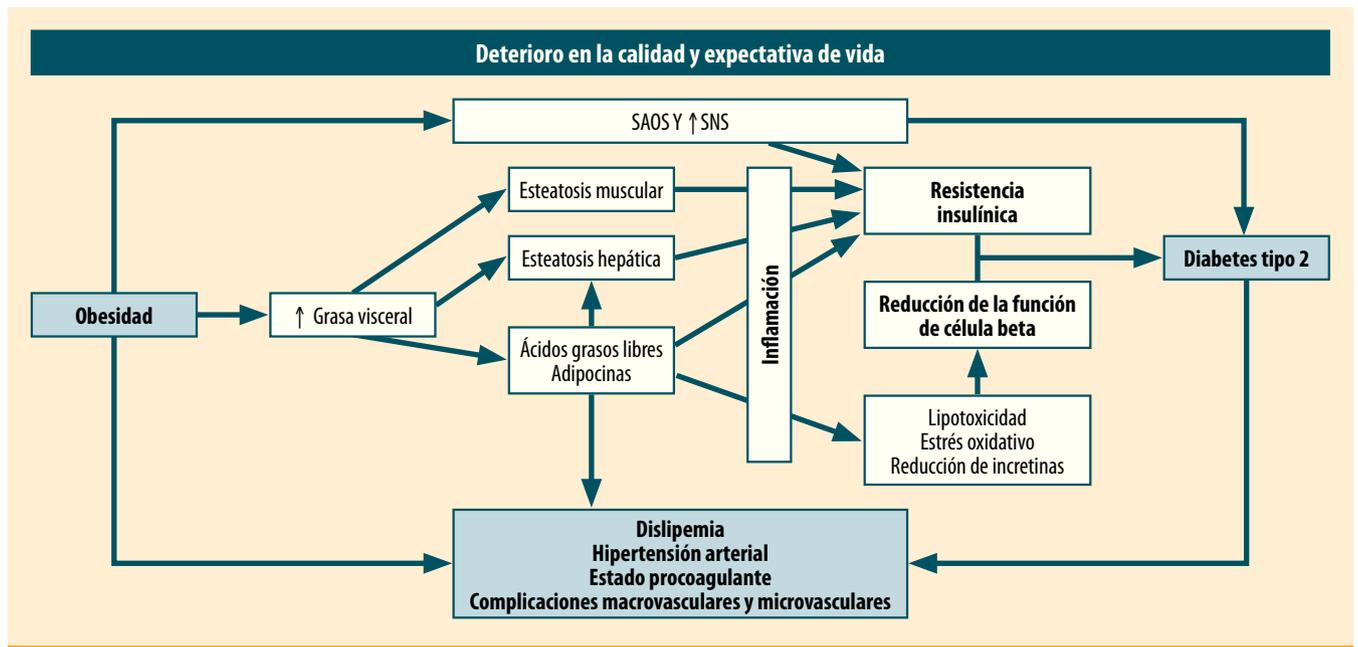


Figura 1. Factores implicados en la conexión fisiopatológica entre obesidad y diabetes tipo 2. SAOS: síndrome de apneas obstructivas del sueño; SNS: sistema nervioso simpático

mación, resistencia a la insulina, dislipemia, disfunción endotelial y estrés oxidativo, contribuyendo a deteriorar la capacidad secretora de la célula beta pancreática por toxicidad directa (figura 1). El desarrollo de hipertensión arterial y síndrome de apneas obstructivas del sueño (SAOS), que complica con tasas de prevalencia superiores al 80% la obesidad de algunos pacientes, especialmente varones y mujeres posmenopáusicas, añade nuevos mecanismos que redundan en el deterioro del metabolismo hidrocarbonado y en el aumento del riesgo cardiovascular⁷, lo que da lugar al síndrome metabólico que, en muchos casos, es la antesala de la DM2. La activación simpática generada por el SAOS conduce al aumento de citocinas proinflamatorias generadoras de resistencia insulínica. La deficiencia de GLP-1 y GIP que acompaña a la obesidad reduce la potencia incretínica posprandial, que es responsable en gran parte de la liberación de insulina por la célula beta tras la ingestión de alimentos⁸. Por tanto, la obesidad visceral, a través de efectos tanto mecánicos como metabólicos y hormonales, es un detonante del desarrollo de DM2 (figura 1) y su control constituye un elemento clave en el manejo terapéutico del trastorno de la tolerancia hidrocarbonada y sus complicaciones asociadas.

Estos aspectos se aplican también al impacto de la obesidad infantil sobre el desarrollo de alteraciones en la tolerancia hidrocarbonada. Hasta el 2,5% de la población adolescente muestra intolerancia hidrocarbonada o DM2. Sin embargo, el dato más preocupante es que en los últimos 20 años la tasa de DM2 se ha multiplicado por 10 en algunos segmentos de población infantil, todo ello coincidiendo con el extraordinario aumento de la prevalencia de la obesidad. Por ejemplo, en el Reino Unido, la prevalencia de obesidad ha pasado del 10 al 14% en los últimos 8 años, cifras superponibles a las observadas en nuestro país. Al

igual que en la edad adulta, hasta el 85% de los niños y adolescentes con DM2 presentan sobrepeso u obesidad⁹. El fenómeno inicial es la aparición de resistencia insulínica¹⁰, algo esperable, ya que el 55% de la variabilidad de la sensibilidad insulínica en niños puede explicarse por su masa grasa. Los factores etiopatogénicos que conectan obesidad y DM2 en la infancia son comunes a los de la edad adulta. Tanto las medidas dietéticas generales como la actividad física y el tratamiento con metformina inducen una mejoría de la resistencia insulínica¹⁰, admitiéndose que el tratamiento de la obesidad representa un escalón clave en la prevención y tratamiento de la DM2 en niños^{10,11}.

Así pues, los estudios observacionales tanto transversales como longitudinales, así como los derivados de los distintos tipos de intervención terapéutica sobre la obesidad, avalan, con un soporte etiopatogénico claro, la trascendencia del tratamiento de la obesidad en la prevención y control metabólico de la DM2.

Diagnóstico de obesidad en la diabetes tipo 2

Aunque parezca obvio, es necesario realizar algunas consideraciones referentes al diagnóstico de la obesidad. La necesidad de uniformar los métodos de medida y permitir su uso universal ha colocado al IMC como parámetro clave para establecer la existencia de obesidad con un valor de corte superior a 30 kg/m². Sin embargo, la propia definición de obesidad hace referencia a un exceso de grasa corporal, medida que no se corresponde necesariamente con el valor del IMC. Algunas observaciones ponen de manifiesto que un número significativo de pacientes con DM2 que antropométricamente presentan peso normal o sobrepeso (IMC entre 18,5 y 29,9 kg/m²) son realmente obesos cuando se aplican criterios de composición corporal, lo que expande aún

más la prevalencia de obesidad en la DM2, y corrobora la conexión fisiopatológica entre ambas entidades¹². Adicionalmente, la estimación directa o indirecta del compartimento graso abdominal se relaciona, incluso más que la masa grasa total, con el desarrollo de síndrome metabólico y de complicaciones asociadas¹³. Estos aspectos aportan connotaciones muy importantes relacionadas con el tratamiento integral de la DM2, que ha de incluir necesariamente una evaluación inicial, así como un seguimiento evolutivo de la magnitud y la distribución del tejido adiposo, a fin de modular la influencia de un factor clave en el control glucémico y de las complicaciones microvasculares y macrovasculares.

Efectos del tratamiento de la obesidad sobre el control de la diabetes mellitus

El núcleo del tratamiento de la obesidad comprende medidas dietéticas, actividad física, tratamiento farmacológico, educación nutricional y tratamiento cognitivoconductual. La cirugía bariátrica ofrece una ventana terapéutica de alto interés en los pacientes que, siguiendo los consensos establecidos, sean candidatos a ser tratados con las diferentes técnicas quirúrgicas.

Tratamiento de la obesidad y prevención de la diabetes tipo 2

Los estudios llevados a cabo para evaluar el efecto de la intervención terapéutica con medidas de estilo de vida concluyen que la reducción ponderal, la reducción de la masa grasa y la actividad física son los elementos predictivos más importantes que determinan la reducción del riesgo de desarrollar DM2¹⁴. En una población de 50,6 años de edad con un IMC medio de 33,9 kg/m² y con intolerancia hidrocarbonada, una pérdida de 5 kg en 3,2 años induce una reducción del riesgo de DM2 del 55%. Aquellos pacientes que pierden más peso que el valor medio del estudio y que, además, cumplen objetivos relacionados con la ingestión de grasa (inferior al 25% del aporte calórico) y con la realización de actividad física, alcanzan reducciones del riesgo de DM2 superiores al 90%. Por cada reducción del 5% en el porcentaje de masa grasa, la incidencia de DM2 disminuye en un 25%. De modo más práctico, se considera que por cada kilogramo de peso perdido se reduce en un 16% el riesgo de DM2. El cumplimiento de los objetivos de actividad física consigue una disminución del 44% en la incidencia de DM2, incluso en los pacientes que no alcanzan objetivos de reducción ponderal, corroborando el papel del ejercicio en la prevención de la DM2¹⁴.

Estos resultados son congruentes con los obtenidos en el Finnish Prevention Diabetes Study, que alcanza un 58% de reducción de la incidencia de DM2 en pacientes con un IMC de 31 kg/m² con medidas de estilo de vida¹⁵, y con el estudio Da Qing, que muestra reducciones del 31-46% con dieta, ejercicio o la combinación de ambos¹⁶.

La prolongación del seguimiento del estudio Diabetes Prevention Program (DPP) a 10 años muestra que la incidencia de DM2 en el grupo de intervención disminuye un 34%, mientras que en los tratados con metformina alcanza un descenso del 18% res-

pecto al grupo placebo, indicando que los efectos, aunque se atenúan, son duraderos en el tiempo a pesar de que se produzca una recuperación ponderal parcial¹⁷.

Así pues, la reducción ponderal y la de la masa grasa representan los elementos predictivos más importantes para prevenir la DM2 en pacientes obesos con intolerancia hidrocarbonada tratados con medidas de estilo de vida. La actividad física en sí, independientemente de la pérdida de peso, posee un claro efecto beneficioso¹⁸, lo que tiene una traducción clara en la práctica clínica al enfatizar la importancia del ejercicio en el tratamiento integral de la DM2 y la obesidad.

También se ha ensayado el papel del tratamiento farmacológico de la obesidad –en el marco de un abordaje integral– en la prevención de la DM2. En este sentido, el estudio XENDOS mostró que el tratamiento con orlistat (120 mg tres veces al día durante 4 años) induce una reducción de la incidencia de DM2 del 37% respecto a placebo, y consigue una disminución moderada aunque significativa del peso¹⁹. Probablemente los cambios favorables en la composición corporal u otros efectos atribuibles al tratamiento con orlistat, independientemente de la evolución ponderal, contribuyan a la reducción de la tasa de DM2²⁰. Los resultados del grupo tratado con metformina en el estudio DPP muestran un leve descenso del peso (2,1 kg), pese a lo cual obtienen una reducción de incidencia de DM2 del 31%, es decir, inferior al resultado obtenido con las modificaciones del estilo de vida²¹.

Tratamiento de la obesidad y control metabólico de pacientes con diabetes tipo 2

El consenso es unánime, y establece que el tratamiento de la obesidad resulta en una mejoría del control metabólico de la DM2^{22,23}. Pequeñas reducciones de peso, en torno al 5% del peso corporal, se siguen de efectos beneficiosos en el control metabólico de la DM2. El efecto es probablemente mediado, al menos en parte, por la reducción de los depósitos de tejido adiposo visceral.

Existen diferentes programas dietéticos para el tratamiento de la obesidad, que contemplan distintas proporciones en cuanto a principios inmediatos. En general, las comparaciones entre las dietas de bajo contenido en carbohidratos y las dietas clásicas pobres en grasas muestran que las primeras generan mayor reducción ponderal, superiores descensos en triglicéridos y aumentos del colesterol HDL con respecto a las dietas bajas en grasas^{24,25}. Asimismo, se ha observado que los índices de resistencia insulínica también mejoran más con la restricción hidrocarbonada. En cambio, la reducción del aporte de grasas cursa con una evolución más favorable del colesterol LDL. No obstante, a largo plazo, los efectos sobre el peso de ambos programas de alimentación se equiparan^{24,25}.

Cuando se evalúa el efecto de la dieta mediterránea, se advierten resultados comparativamente mejores –respecto a las dietas pobres en grasas o pobres en carbohidratos– en la mejoría de las cifras de glucemia en ayunas, la insulinemia, el índice HOMA y el colesterol LDL en pacientes con DM2²⁴. Igualmente, el patrón de dieta mediterránea resulta más beneficioso a la hora de mejo-

rar el valor de hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) y reducir el perímetro de cintura y la necesidad de fármacos antihiperlipemiantes, respecto a la dieta pobre en grasas, en pacientes con DM2 de reciente diagnóstico²⁶. En lo que respecta a la evolución ponderal, la dieta mediterránea presenta un rendimiento intermedio entre las dietas pobres en carbohidratos (que son las que mayor pérdida de peso inducen) y las pobres en grasas²⁴. Las dietas con un bajo índice glucémico se han mostrado más eficaces a la hora de obtener reducción ponderal, pero sus efectos deben ser confirmados en otros estudios²⁵.

Por norma general, y exceptuando la indicación de las dietas de muy bajo contenido calórico que mejoran el control glucémico y la resistencia insulínica, la deficiencia calórica que se deberá programar es de 500-1.000 calorías diarias. Independientemente de la composición de la dieta, la adherencia es el factor más predictivo de su correcto cumplimiento²⁷, por lo que la intervención de un nutricionista es esencial a la hora de adaptar las preferencias individuales al programa dietético.

Estos resultados indican no sólo que la pérdida de peso desempeña un papel importante en la mejoría del control metabólico, sino también que la composición y el tipo de dieta muestran influencias significativas sobre aspectos puntuales del control de la DM2 que pueden plantear no sólo la individualización del abordaje nutricional, sino también la necesidad de su ajuste dependiendo de la evolución clínica o las características de cada paciente.

El papel del ejercicio físico habitual –y adaptado a las características de cada paciente– es esencial para evitar la recuperación ponderal y mantener una composición corporal saludable²², por lo que forma parte del tratamiento nuclear de la obesidad y la DM2. Tanto la práctica de ejercicio aeróbico como del de resistencia se han mostrado eficaces en mejorar el control metabólico en la DM2, siendo la combinación de ambos la más eficaz en este sentido¹⁸. La actividad física promueve el incremento de la sensibilidad insulínica, atenúa la inflamación propia del síndrome metabólico, favorece la reducción de las dosis de tratamiento farmacológico y mejora el perfil metabólico y cardiovascular, contribuyendo así al tratamiento integral de la DM2 y a la mejora en la calidad de vida.

El tratamiento farmacológico y quirúrgico de la obesidad ofrece lecciones interesantes para deducir el efecto deletéreo de la obesidad sobre el control de la DM2. Por una parte, orlistat, el único fármaco autorizado hoy en día en Europa para su uso en el tratamiento de la obesidad, mejora el control metabólico de la DM2 con un efecto superior al esperado por la reducción ponderal. Adicionalmente, posee eficacia demostrada en la prevención del desarrollo de DM2 en pacientes con intolerancia hidrocarbónica¹⁹. La cirugía bariátrica revela conclusiones aún más interesantes, pues mientras una técnica restrictiva como la banda gástrica ajustable induce remisión de la DM2 en un 50% de los casos, los procedimientos derivativos con capacidad malabsortiva alcanzan tasas superiores al 85%²⁸. Estos datos indican que, además de la pérdida de peso, las derivaciones intestinales poseen un valor añadido probablemente mediado en parte por la potencia-

Tabla 1. Bases que sustentan la relación entre obesidad y diabetes tipo 2

- Los efectos biológicos derivados del aumento de grasa visceral están fisiopatológicamente relacionados con la resistencia insulínica y la DM2
- Los estudios poblacionales muestran una evolución paralela de ambas enfermedades
- El aumento de peso en la DM2 conlleva un deterioro del control metabólico
- Las medidas higienicodietéticas que reducen el peso corporal mejoran el control de la DM2
- La actividad física, que reduce la grasa visceral, mejora la resistencia insulínica y el control de la DM2
- Los fármacos que favorecen la reducción de peso en la obesidad inducen mejoría en el control glucémico de la DM2
- El tratamiento convencional de la obesidad y, sobre todo, la cirugía bariátrica mejoran significativamente e incluso inducen la remisión de la DM2
- El tratamiento de algunas comorbilidades asociadas a la obesidad, como el SAOS, mejora el control de la DM2

ción de la capacidad incretínica. Todo ello continúa señalando a la obesidad como uno de los elementos etiopatogénicos más importantes en el desarrollo de la DM2.

Con frecuencia los pacientes que son sometidos a tratamientos encaminados a la reducción de peso experimentan una trayectoria oscilante, con pérdidas y recuperaciones ponderales, en lo que se ha venido a denominar evolución cíclica o efecto «yo-yo» si la recuperación es superior al peso inicial. La falta de criterios uniformes para definir la ciclicidad dificulta muy significativamente el impacto de este comportamiento sobre las complicaciones metabólicas, aunque los datos sugieren que puede tener un efecto perjudicial sobre el control metabólico, así como favorecedor del desarrollo de DM2²⁹.

La fisiopatología y el tratamiento de la DM2 han variado desde una perspectiva inicial excesivamente glucocéntrica a un panorama integral que contempla el control de otros factores de riesgo cardiovascular que originan altas tasas de morbimortalidad, como son la hiperlipemia, la hipertensión arterial y, por encima de todos ellos, la obesidad (que a su vez es, en gran medida, el origen de dichos factores). Es, pues, bienvenido el establecimiento de objetivos terapéuticos combinados en los que, además de incluirse el control glucémico, se valoren las cifras de presión arterial, el perfil lipídico, el IMC y la composición corporal, así como la distribución adiposa. De forma adicional, pero no menos importante, debe tenerse muy en cuenta el efecto beneficioso que la reducción ponderal ejerce sobre la calidad de vida de los pacientes con DM2³⁰. En consecuencia, la atención preferencial al IMC y al perímetro de cintura debe formar parte de la valoración evolutiva del paciente con DM2. La individualización de su tratamiento llevará a obtener las máximas garantías de éxito en su control, lo que conducirá a la optimización metabólica y, consecuentemente, a la prevención y tratamiento de las complicaciones macroangiopáticas y microangiopáticas y, en algunos casos, a la remisión de la enfermedad.

Consideraciones prácticas

- Se ha acuñado el término «diabesidad» para definir las interrelaciones etiopatogénicas existentes entre la DM2 y la obesidad. La obesidad visceral, a través de efectos mecánicos, metabólicos y hormonales, es un detonante del desarrollo de DM2.
- Actualmente, la tasa de DM2 se ha multiplicado por 10 en algunos segmentos de la población infantil, coincidiendo con el aumento en la prevalencia de obesidad respecto a hace tan sólo 20 años.
- Por cada reducción del 5% en el porcentaje de masa grasa la incidencia de DM2 disminuye un 25%. De forma similar, por cada kilogramo de peso perdido se reduce el riesgo de DM2 en un 16%.

Conclusiones

Todos los datos y la experiencia acumulada demuestran que la obesidad desempeña un papel crucial en el desarrollo y progresión de la DM2 (tabla 1). Su adecuada valoración evolutiva y su tratamiento específico adaptado a las características individuales de cada paciente se presentan como elementos clave en el tratamiento integral de la DM2 para mejorar el control metabólico y la calidad de vida, reducir el desarrollo de complicaciones y, en algunos casos, obtener la remisión de la enfermedad. ■

Declaración de potenciales conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses en relación con el contenido del presente artículo.

Bibliografía

1. Costacou T, Mayer-Davis EJ. Nutrition and prevention of type 2 diabetes. *Annu Rev Nutr.* 2003;23:147-70.
2. Daousi C, Casson IF, Gill GV, MacFarlane IA, Wilding JP, Pinkney JH. Prevalence of obesity in type 2 diabetes in secondary care: association with cardiovascular risk factors. *Postgrad Med J.* 2006;82:280-4.
3. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS, et al. Prevalence of obesity, diabetes and obesity-related health risk factors. *JAMA.* 2001;289:76-9.
4. Field AE, Coakley EH, Must A, Spadano JL, Laird N, Dietz WH, et al. Impact of overweight on the risk of developing common chronic diseases during a 10-year period. *Arch Intern Med.* 2001;161:1581-6.
5. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates and projections. *Diabetes Care.* 1998;21:1414-31.
6. Salvador J, Silva C, Pujante P, Frühbeck G. Obesidad abdominal: un estandarte del riesgo cardiometabólico. *Endocrinol Nutr.* 2008;55:420-32.
7. Tasali E, Mokhlesi B, Van Cauter E. Obstructive sleep apnea and type 2 diabetes. Interacting epidemics. *Chest.* 2008;133:496-506.
8. Carr RD, Larsen MO, Jelic K, Lindgren O, Vikman J, Holst JJ, et al. Secretion and dipeptidyl peptidase-4-mediated metabolism of incretin hormones after a mixed meal or glucose ingestion in obese compared to lean, nondiabetic men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:872-8.
9. Matyka KA. Type 2 diabetes in childhood: epidemiological and clinical aspects. *Br Med Bull.* 2008;86:59-75.
10. Chiarelli F, Marcovecchio ML. Insulin resistance and obesity in childhood. *Eur J Endocrinol.* 2008;159:S67-74.
11. Fleischman A, Rhodes ET. Management of obesity, insulin resistance and type 2 diabetes in children: consensus and controversy. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy.* 2009;2:185-202.
12. Laguna S, Príncipe RM, Botella S, Santos S, Pizarro M, Frühbeck G, et al. La diabesidad existe. El índice de masa corporal y la circunferencia abdominal infraestiman el diagnóstico de obesidad en pacientes con diabetes tipo 2. *Av Diabetol.* 2009;25 Suppl 1:85-6.
13. Shen W, Punyanitya M, Chen J, Gallagher D, Albu J, Pi-Sunyer X, et al. Waist circumference correlates with metabolic syndrome indicators better than percentage fat. *Obesity.* 2006;14:727-36.
14. Hamman RF, Wing RR, Edelstein SL, Lachin JM, Bray GA, Delahanty L, et al. Effect of weight loss with lifestyle intervention on risk of diabetes. *Diabetes Care.* 2006;29:2102-7.
15. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med.* 2001;344:1343-50.
16. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, et al. Effect of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance: the Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care.* 1997;20:537-44.
17. Diabetes Prevention Program Research Group. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet.* 2009;374:1677-86.
18. Zanuso S, Jiménez A, Pugliese G, Corigliano G, Balducci S. Exercise for the management of type 2 diabetes: a review of the evidence. *Acta Diabetol.* 2010;47:15-22.
19. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. XENical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care.* 2004;27:155-61.
20. Jacob S, Rabbia M, Meier MK, Hauptman J. Orlistat 120 mg improves glycaemic control in type 2 diabetic patients with or without concurrent weight loss. *Diabetes Obes Metab.* 2009;11:361-71.
21. The Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002;346:393-403.
22. Klein S, Sheard NF, Pi-Sunyer X, Daly A, Wylie-Rosett J, Kulkarni K, et al. Weight management through lifestyle modification for the prevention and management of type 2 diabetes: rationale and strategies. *Diabetes Care.* 2004;27:2067-73.
23. Look AHEAD Research Group. Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes: one year results of the Look AHEAD trial. *Diabetes Care.* 2007;30:1374-83.
24. Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, Shahar DR, Witkow S, Greenberg I, et al. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean or low-fat diet. *N Engl J Med.* 2008;359:229-41.
25. Clifton PM. Dietary treatment for obesity. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2008;5:672-81.
26. Espósito K, Maiorino MI, Ciotola M, Di Palo C, Scognamiglio P, Gicchino M, et al. Effects of a Mediterranean-style diet on the need for antihyperglycemic drug therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009;151:306-14.
27. Dansinger ML, Gleason JA, Griffith JL, Selker HP, Schaefer EJ. Comparison of the Atkins, Ornish, Weight Watchers, and Zone diets for weight loss and heart disease risk reduction: a randomized trial. *JAMA.* 2005;293:43-53.
28. Buchwald H, Estok R, Fährbach K, Banel D, Jensen MD, Pories WJ, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med.* 2009;122:248-56.
29. Aucott LS. Influence of weight loss on long-term diabetes outcomes. *Proc Nut Soc.* 2008;67:54-9.
30. Curtis B, Hayes RP, Fehnel S, Zografos L. Assessing the effect of weight and weight loss in obese persons with type 2 diabetes. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and therapy.* 2008;1:13-23.