

ARTÍCULO ESPECIAL

Obesidad y diabetes mellitus tipo 2: también unidas en opciones terapéuticas



Matilde Rubio-Almanza^{a,b,*}, Rosa Cámara-Gómez^{a,b} y Juan Francisco Merino-Torres^{a,b}

^a Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España

^b Unidad Mixta de Investigación en Endocrinología, Nutrición y Dietética Clínica, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia, España

Recibido el 12 de abril de 2018; aceptado el 1 de agosto de 2018

Disponible en Internet el 15 de octubre de 2018

PALABRAS CLAVE

Diabetes tipo 2;
Obesidad;
Cirugía bariátrica;
Cirugía metabólica;
Fármacos para
obesidad;
Ensayos clínicos

KEYWORDS

Type 2 diabetes;
Obesity;
Bariatric surgery;
Metabolic surgery;
Antiobesity drugs;
Clinical trials

Resumen La prevalencia de la obesidad se ha incrementado mundialmente en las últimas décadas. La obesidad se asocia a múltiples comorbilidades, como la diabetes tipo 2, que generan un gran impacto en la salud y en la economía. La pérdida de peso en este colectivo favorece el control glucémico, por lo que es uno objetivo a lograr. Los cambios en el estilo de vida son poco efectivos por sí solos, y en los últimos años se han desarrollado otras opciones terapéuticas como la cirugía bariátrica/metabólica, así como fármacos para la diabetes tipo 2 y fármacos para reducir peso en la obesidad. El objetivo de la revisión es la comparación de los resultados en reducción de peso y control glucémico de los distintos tipos de fármacos con los resultados de la cirugía bariátrica/metabólica en diabetes tipo 2.

© 2018 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Obesity and type 2 diabetes: Also linked in therapeutic options

Abstract The prevalence of obesity has increased worldwide over the past decades. Obesity is associated with multiple comorbidities, such as type 2 diabetes, that generates a great impact on health and economy. Weight loss in these patients leads to glycemic control so it is a target to achieve. Lifestyle changes are not effective enough and recently other treatments have been developed such as bariatric/metabolic surgery, as well as drugs for type 2 diabetes and antiobesity drugs. The aim of this review is to compare the results in weight reduction and glycemic control of the different kinds of drugs with bariatric / metabolic surgery's results in type 2 diabetes.

© 2018 SEEN y SED. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: matirubal@gmail.com (M. Rubio-Almanza).

Introducción

Habitualmente el exceso de peso se clasifica atendiendo al índice de masa corporal (IMC), pero es importante considerar además la presencia o no de comorbilidades como factor pronóstico¹. En algunas personas el sobrepeso (IMC \geq 25 kg/m²) y la obesidad (IMC \geq 30 kg/m²) tienen un impacto negativo por su asociación con alteraciones psicológicas, limitación funcional, comorbilidades como diabetes mellitus tipo 2 (DM2), enfermedades cardiovasculares² y mayor mortalidad^{1,3}. Incluso, las personas en las que aparentemente producen pocos efectos («metabólicamente sanos») tienen a largo plazo mayor riesgo de eventos cardiovasculares y más mortalidad al comparar con población con IMC normal⁴.

Según la OMS en 2016 más de 1,9 billones de adultos presentaban sobrepeso y, de ellos, 650 millones eran obesos⁵. El aumento de incidencia de la obesidad y la gravedad de la misma conlleva mayor prevalencia de DM2 y favorece el desarrollo de complicaciones en este colectivo. Los pacientes con DM2 alcanzan una reducción menor de pérdida de peso que las personas sin diabetes, en parte favorecido por algunos tipos de tratamientos hipoglucemiantes, como el tratamiento con insulina. El tratamiento dietético y los cambios en el estilo de vida son pilares fundamentales en el manejo de la obesidad y la DM2 (pérdida de peso \geq 3% en pacientes con DM2 mejoran el control glucémico)⁶, pero con frecuencia los resultados son pobres y difíciles de mantener en el tiempo⁷.

Recientemente se ha aprobado el uso de diferentes fármacos⁸ para el tratamiento de la obesidad que contribuyen a mejorar el control de la DM2 favoreciendo la pérdida ponderal. Así mismo, existen fármacos para el tratamiento de la DM2 que tienen efecto beneficioso sobre el peso como los ISGLT-2 y los análogos de GLP1. La cirugía bariátrica ha mostrado ser eficaz en la pérdida de peso y en la resolución de las comorbilidades, especialmente la DM2⁹⁻¹³.

El objetivo de esta revisión es analizar el efecto sobre el control metabólico en DM2 del tratamiento farmacológico de la obesidad y el de algunos fármacos utilizados para el tratamiento de la DM2 sobre la pérdida de peso. Además se compararán los resultados con los obtenidos con la cirugía bariátrica/metabólica.

Fármacos para el tratamiento de la diabetes tipo 2 que favorecen la pérdida de peso

La metformina se mantiene como primera opción terapéutica en pacientes obesos con DM2, no solo por el control de la hiperglucemia, sino porque su empleo se ha asociado a disminución de la ingesta y pequeñas pérdidas ponderales en pacientes con DM2¹⁴, en adultos con prediabetes¹⁵ y en niños con sobrepeso e hiperinsulinemia¹⁶.

Recientemente se ha producido una profunda transformación en el tratamiento de la DM2 con la incorporación de nuevos fármacos hipoglucemiantes que presentan efecto favorable sobre el control metabólico y promueven importantes pérdidas ponderales.

Inhibidores selectivos de los cotransportadores de sodio-glucosa

Actúan inhibiendo los cotransportadores sodio-glucosa tipo 2 en el riñón y bloqueando la reabsorción de glucosa en el túbulo proximal, mecanismos independientes de la insulina. Inducen una pérdida renal de aproximadamente 75 g de glucosa (~300 kcal)¹⁷, favoreciendo un balance energético negativo. En un metaanálisis de 2013 se publicó un descenso de HbA1C en torno al 0,66%¹⁸ con estos fármacos. Estudios más recientes refieren un descenso de HbA1C entre 0,45% y 1,03% y una pérdida ponderal entre 2,2 y 3,6 kg respecto al peso inicial del individuo¹⁹.

Pueden emplearse en cualquier estadio de la DM2, en combinación con la mayoría de fármacos antidiabéticos, e incluso pueden preservar la función beta del páncreas. Los efectos adversos más relevantes descritos con su empleo son: infecciones genitourinarias, depleción de volumen y cetoacidosis diabética, siendo esta última menos frecuente pero más relevante por su gravedad.

Los estudios EMPA-REG²⁰ y CANVAS²¹ han demostrado en los pacientes con DM2 tratados con empagliflozina y canagliflozina, respectivamente, disminución en los eventos cardiovasculares y renales.

Análogos del péptido similar al glucagón tipo 1

Los análogos del péptido similar al glucagón tipo 1 (AGLP-1) potencian la secreción de insulina mediada por glucosa, estimulan de secreción de insulina por las células beta, suprimen la de glucagón por las células alfa pancreáticas y enlentecen el vaciado gástrico. De esta forma disminuyen a largo plazo la HbA1C entre 0,4% y 1,7% según estudios²². Los AGLP-1 producen además saciedad, disminución del apetito y de la ingesta alimentaria y actúan en el sistema nervioso central, lo que lleva a una pérdida ponderal entre 0,9 y 5,3 kg^{23,24}. También presentan efecto sobre el gasto energético y la termogénesis²⁵. En una revisión sistemática reciente, en la que se comparan diferentes AGLP-1 (albiglutide, dulaglutide, exenatide 2 veces al día y semanal y liraglutide) no se observaron diferencias importantes en la pérdida de peso, aunque dulaglutide y liraglutide fueron superiores en el control glucémico comparado con exenatide 2 veces al día²⁶. Semaglutide, comparado con exenatide semanal, ha demostrado superioridad en el control glucémico y en la reducción de peso (-1,5% vs. -0,9% de HbA1C y -5,6 vs. -1,9 kg de peso)²⁷.

Los efectos adversos asociados con su empleo se recogen en la [tabla 1](#).

Los beneficios cardiovasculares observados son atribuidos a los efectos pleiotrópicos extrapancreáticos de los AGLP-1 sobre el sistema cardiovascular y el impacto favorable sobre otros factores de riesgo cardiovascular no glucémicos, como el peso, la presión arterial y los lípidos. Los receptores de GLP-1 se encuentran distribuidos en diferentes lugares del organismo, como las células endoteliales, las células cardíacas y las células musculares lisas de los vasos. El mecanismo de acción se basa en la activación de la enzima óxido nítrico sintetasa y la inhibición de otros factores endoteliales, disminuyendo la disfunción endotelial y la arteriosclerosis. El tratamiento con liraglutide o exenatide

Tabla 1 Fármacos para la pérdida de peso en obesidad. Mecanismo de acción, dosis diaria y efectos secundarios

Fármaco	Mecanismo de acción	Dosis diaria	Media de peso perdido en DM2 con el fármaco vs. placebo en un año ^a	Descenso medio de HbA1C (%) ^b	Efectos secundarios
Orlistat	Inhibición de lipasas gástrica y pancreática: malabsorción grasa	120 mg/3 veces al día oral	4,5/2,1 kg	3,16	Esteatorrea Incontinencia fecal Disminución en la absorción de vitaminas liposolubles
Lorcaserina	Agonista selectivo de los receptores de serotonina (5HT-2c)	10 mg/2 veces al día oral	5/1,6 kg	0,9	Hipoglucemia Cefalea Dolor de espalda Náusea Sequedad bucal Astenia Mareo Estreñimiento
Liraglutide	Análogo de GLP1	3 mg/día subcutáneo	6,4/2,2 kg	1,3	Náuseas Vómitos Diarrea Estreñimiento Litiasis biliar Pancreatitis Hipoglucemia Dolor abdominal Sequedad bucal
Fentermina ^c	Agonista adrenérgico	8-37,5 mg/día oral	6/1,5 kg	0,1 ^d	Estreñimiento Cefalea Insomnio Infecciones de vías respiratorias altas Nasofaringitis Parestesias Visión borrosa y mareo
Fentermina/topiramato	Acción simpaticomimética en sistema nervioso central y antoconvulsivante	3,75/23 mg 7/46 mg 11,25/69 mg	8,8-9,4%/1,9%	0,4-1,6	Parestesias Disgeusia Mareo Estreñimiento Insomnio Sequedad bucal Aumento de la frecuencia cardíaca
Naltrexona/bupropión	Inhibición de recaptación de dopamina y noradrenalina Antagonista opioide	Una vez/día oral 16/180 mg/2 veces al día oral	5,2/1,8 kg (Nr)	0,6	Náuseas Vómitos Estreñimiento Cefalea Mareo Aumento de presión arterial y frecuencia cardíaca Bupropión: aumento del riesgo de suicidio

Nr: No reportado.

^a Media de pérdida de peso con dosis máxima del fármaco en pacientes con DM2 según ensayos clínicos descritos en el texto.^b Descenso medio de HbA1C en pacientes con DM 2 según ensayos clínicos.^c Aprobado solo en EE. UU. y para un periodo de tratamiento limitado (3 meses).^d Porcentaje de cambio de media cuadrática de HbA1C con dosis de 7,5 o 15 mg/día de fentermina.

se ha asociado con disminución de la presión arterial y biomarcadores de riesgo cardiovascular, como el inhibidor del activador del plasminógeno-1 y la proteína C reactiva. Otros efectos beneficiosos de los AGLP-1 se han observado sobre el perfil lipídico, disminuyendo los niveles de ácidos grasos libres, triglicéridos y colesterol LDL²⁸.

Los estudios LEADER²⁹ y SUSTAIN 6³⁰ han demostrado en los pacientes con DM2 tratados con liraglutide y semaglutide, respectivamente, disminución en los eventos cardiovasculares y renales. Liraglutide además produce disminución de la grasa visceral, en concreto la esteatosis hepática³¹.

Combinación de fármacos

La combinación de inhibidores selectivos de los cotransportadores de sodio-glucosa y AGLP-1 es una opción terapéutica atractiva para pacientes con DM2 y obesidad, ya que los mecanismos de acción de estos fármacos son complementarios. El estudio DURATION 8 mostró que la combinación de dapagliflozina una vez al día y exenatide semanal conseguía una reducción de 3,4 kg de peso y del 2% de HbA1C tras 28 semanas de tratamiento³². El estudio AWARD-10, recientemente publicado *online*, muestra descenso de 1,34% de HbA1C en pacientes con DM2 no controlados con inhibidores selectivos de los cotransportadores de sodio-glucosa, cuando se asocia dulaglutide 1,5 mg semanal tras 24 semanas de tratamiento³³. Otras combinaciones farmacológicas son posibles: en un análisis *post-hoc* del estudio CANVAS el tratamiento con canagliflozina 300 mg al día junto a AGLP-1 (exenatide o liraglutide) produjo un descenso adicional de peso y presión arterial sistólica³⁴.

Fármacos para la pérdida de peso en obesidad y su uso en pacientes con diabetes tipo 2

A la vez que se han ido retirando algunos fármacos aprobados para la pérdida de peso por presentar importantes efectos adversos³⁵, se han ido aprobando otros nuevos. En Europa lorcaserina, fentermina/topiramato y fentermina en monoterapia aún no están disponibles. Los fármacos están indicados cuando el IMC es $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ o $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ con comorbilidades como dislipidemia, hipertensión, apnea obstructiva del sueño o DM2³⁶. Siempre deben ofertarse junto con cambios del estilo de vida. En la [tabla 1](#) se describen los fármacos aprobados para la obesidad en Estados Unidos, el mecanismo de acción, la dosis diaria, los efectos en el peso y el control glucémico y los principales efectos secundarios.

Orlistat

En un metaanálisis que incluye 12 ensayos clínicos aleatorizados en pacientes obesos con DM2, la administración de orlistat produce una pérdida de 4,25 kg de peso y una disminución de la HbA1C de 3,16%. En el grupo tratado con placebo solo se consigue pérdida de 2,1 kg y descenso de 2,52% en la HbA1C³⁷.

El tratamiento con orlistat ha demostrado disminuir en aproximadamente un 50% el riesgo de progresión a DM2 en pacientes con prediabetes, aunque no altera el grado de

progresión a DM2 cuando la glucemia basal es normal. Orlistat también tiene efecto positivo sobre factores de riesgo cardiovascular y disminuye la tensión arterial, la circunferencia de cintura y el colesterol LDL significativamente más que el placebo³⁸. En pacientes con síndrome metabólico ha demostrado reducir el riesgo coronario³⁹.

La prescripción de orlistat sería más apropiada en pacientes con estreñimiento y/o hipercolesterolemia que limiten la ingesta de grasa alimentaria, y se debería evitar su uso en pacientes con enfermedad gastrointestinal con episodios de diarrea y en gestantes⁴⁰.

Lorcaserina

El estudio BLOOM-DM muestra que, con respecto al placebo, los pacientes tratados con lorcaserina logran más pérdida ponderal (5 kg vs. 1,6 kg) y mayor descenso de la HbA1C (0,9% vs. 0,4%). Tras 52 semanas de tratamiento el 37% de pacientes consigue una pérdida de peso $\geq 5\%$ (pacientes respondedores)⁴¹. En un análisis posterior se observaron beneficios en el control glucémico, tanto en pacientes respondedores como en no respondedores⁴².

La glucemia basal puede disminuir en las primeras semanas de tratamiento con lorcaserina, por lo que se debería considerar ajustar la dosis de hipoglucemiantes en pacientes con DM2 controlada⁴³. En el estudio BLOOM-DM se produjo hipoglucemia sintomática en el 7,4% de pacientes con DM2 tratados con lorcaserina a dosis de 10 mg 2 veces al día, en el 10,5% de los tratados con una dosis diaria única de lorcaserina y en el 6,3% de los del grupo placebo⁴¹. En un metaanálisis en el que se evalúa la adición de lorcaserina a metformina, comparado con la adición de otros hipoglucemiantes, se observó no inferioridad en la disminución de HbA1C, y sin embargo el riesgo de hipoglucemia no era diferente al resto de hipoglucemiantes, excepto las sulfonilureas, cuyo riesgo de hipoglucemia era mayor cuando se añadía a metformina⁴⁴.

En función de su mecanismo de acción la prescripción de lorcaserina sería adecuada en pacientes con gran apetito y en diabetes, y contraindicada en pacientes con enfermedad valvular cardíaca o en tratamiento con otros fármacos cuya vía de acción sea la serotonina o en gestantes⁴⁰.

Liraglutida 3 mg

El estudio SCALE Diabetes demostró una pérdida de peso de 6,4 kg empleando dosis de liraglutida de 3 mg, 5 kg con dosis de 1,8 mg y 2,2 kg para placebo. El 54,3% de los pacientes presentaron pérdida $\geq 5\%$ del peso con la dosis de 3 mg. Considerando el control glucémico, se obtuvo un descenso de 1,3% en la HbA1C empleando 3 mg, 1,1% con 1,8 mg y 0,3% con placebo⁴⁵. Un análisis posterior demostró disminución del riesgo de DM2 en pacientes con obesidad y prediabetes con la dosis de 3 mg⁴⁶.

La prescripción de liraglutida sería más adecuada en pacientes que refieren no presentar saciedad con los alimentos, con alteración del metabolismo hidrocarbonado o enfermedad cardiovascular. Sin embargo, liraglutide debería evitarse en pacientes con antecedente de carcinoma medular de tiroides, pancreatitis o en gestantes⁴⁰.

Fertermina

Un estudio aleatorizado en el que se comparaban fentermina, topiramato y la combinación de los 2 fármacos durante 28 semanas, demostró que fentermina a dosis de 15 mg al día producía un media de 6 kg de pérdida de peso comparado con 1,5 kg con placebo⁴⁷. Otro estudio no demostró diferencias en la pérdida de peso con el tratamiento continuo o alternado de fentermina frente a placebo⁴⁸.

La prescripción de fentermina en monoterapia sería más adecuada en pacientes jóvenes, con el objetivo de disminuir el apetito. Su prescripción está aprobada para periodos cortos de tiempo (3 meses). Este fármaco no es adecuado en pacientes con enfermedad cardiovascular (hipertensión, afección cardíaca) hipertiroidismo, ansiedad, insomnio, glaucoma, historia personal de drogadicción o uso reciente de fármacos IMAO o en gestantes⁴⁰.

Fentermina/topiramato

El estudio CONQUER incluyó 2487 pacientes con sobrepeso, obesidad y comorbilidades (15,6% con DM2) y demostró, en pacientes tratados con esta asociación de fármacos frente a los tratados con placebo, más pérdida ponderal (8,8% vs. 1,9%) y mayor descenso de la HbA1C (0,4% vs. 0,1%) tras 56 semanas de tratamiento⁴⁹. En el estudio de extensión (SEQUEL), en el grupo de pacientes con diabetes se observó un descenso de hasta 0,4% de HbA1C a las 52 semanas de tratamiento.

Resultados similares se obtuvieron en el estudio OB-202/DM-230, donde el 65% de los pacientes tratados durante 56 semanas con fentermina/topiramato perdieron $\geq 5\%$ del peso (24% con placebo). Además, el grupo tratado con esta asociación farmacológica presentó mayor reducción de peso (9,4 kg vs. 2,7 kg con placebo) y de HbA1C (1,6% vs. 1,2% con placebo)⁵⁰. Empleando dosis de 15 mg/92 mg durante 108 semanas disminuye la progresión hacia DM2 en pacientes con prediabetes y/o síndrome metabólico⁵¹.

Fentermina/topiramato presenta las mismas indicaciones y contraindicaciones que fentermina en monoterapia, y además se debe evitar este tratamiento en pacientes con nefrolitiasis⁴⁰.

Naltrexona/bupropión

El estudio COR-Diabetes, realizado en 505 pacientes con DM2, mostró que en los tratados con esta asociación durante 56 semanas frente a los tratados con placebo se lograba más pérdida de peso (5% vs. 1,8%) y mayor descenso de la HbA1C (0,6% vs. 0,1%). El 44,5% de los pacientes consiguió una pérdida de peso $\geq 5\%$ en el grupo con tratamiento farmacológico frente al 18,9% con placebo⁵².

La prescripción de naltrexona/bupropión sería más adecuada en pacientes que presenten comportamientos de ansiedad o adicción a los alimentos, y que manifiesten otras conductas adictivas como el consumo de alcohol o tabaco y/o presenten depresión. No estaría indicado en pacientes con riesgo de convulsión o en tratamiento con IMAO, hipertensión, dolor no controlado, discontinuación brusca de benzodiazepinas, alcohol, fármacos antiepilépticos o barbitúricos o en gestantes⁴⁰. Bupropión puede aumentar el

riesgo de suicidio y se debería evitar en los pacientes con estas características.

Terapias farmacológicas futuras

Existen nuevas combinaciones farmacológicas en estudio para la pérdida de peso. La combinación de fentermina/lorcaserina fue evaluada en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, en una muestra de 238 pacientes sin diabetes, con obesidad o sobrepeso con al menos una comorbilidad. Se demostró una mejora en la pérdida de peso a corto plazo sin un aumento en los efectos secundarios serotonérgicos⁵³. Otra combinación farmacológica posible en el futuro es canagliflozina/fentermina. Este tratamiento demostró mayor pérdida de peso y una reducción $\geq 5\%$ de la presión arterial sistólica comparado con placebo en un ensayo clínico en fase 2, con una muestra de 335 pacientes sin diabetes con obesidad o sobrepeso con hipertensión o dislipidemia⁵⁴. Existen otros tratamientos que se encuentran en estudio, como los agonistas de los receptores de melanocortina 4 (con un papel importante en la regulación de la ingesta alimentaria), inhibidores de la enzima metionil aminopeptidasa 2 y péptidos intestinales (péptido YY [3-36], agonistas de los receptores de PYY y antagonistas de la grelina). También se están desarrollando fármacos híbridos (actúan doblemente sobre los receptores de GLP-1 y GIP, o receptores de GLP-1 y GLP-2 o en receptores de GLP-1 y glucagón) y fármacos agonistas de triple acción⁵⁵.

Cirugía bariátrica/metabólica

En las guías más recientes se recomienda como objetivo en el tratamiento de la obesidad la pérdida de 5-10% del peso basal a lo largo de 6 meses³⁶, lo que resulta difícil de conseguir con modificaciones dietéticas y cambios en el estilo de vida, incluso si se asocian fármacos⁷. La cirugía es más efectiva en la pérdida de peso (15-30%)⁵⁶ y en reducir, a largo plazo, la mortalidad y las comorbilidades. Esto ha producido un incremento significativo en el número de cirugías bariátricas/metabólicas realizadas en los últimos años.

Las técnicas quirúrgicas más utilizadas son el bypass gástrico en Y de Roux (RYGB) (48% de las intervenciones mundiales) y la gastrectomía vertical o en manga (VSG), (42%) seguidas de la banda gástrica ajustable laparoscópica (LAGB) (8%) y la derivación biliopancreática (BPD) (2%)⁵⁷. En un metaanálisis que incluye 136 estudios, en el que se analizan los resultados de 22.000 intervenciones quirúrgicas (la mayoría a corto plazo), el porcentaje de exceso de peso perdido medio es de 61,6% empleando RYGB, 68,2% con VSG, 70,1% con BPD y 47,5% con LAGB⁵⁸.

Además de la pérdida de peso, la cirugía bariátrica/metabólica ha mostrado resolución de comorbilidades como DM2 y otros factores de riesgo cardiovascular (hipertensión y dislipidemia) en estudios observacionales, como el *Swedish Obese Study*⁹, y en ensayos clínicos (tabla 2). Aunque se aprecia remisión de DM2 en el 30-63% de casos, esta puede aparecer de nuevo en el 35-50% de pacientes. La HbA1C experimenta una reducción media del 2% tras la cirugía frente a una reducción del 0,5% para el tratamiento médico habitual⁵⁹. Simonson et al.⁶⁰ publican en un estudio aleatorizado reciente en el que la HbA1C desciende

Tabla 2 Ensayos clínicos aleatorizados controlados en cirugía bariátrica/metabólica en pacientes con DM2

Estudio	Diseño	Número de pacientes aleatorizados	IMC medio preoperatorio	Duración (meses)	Media de peso perdido (kg)	Remisión completa de DM2 (%) ^a	Disminución media de HbA1C (%)
Dixon et al. ⁷⁹ , 2008	LAGB	30	37	24	20,3	75,9	1,8
	Control	30	37,2		5,9	15,4	0,4
Schauer et al. ⁸⁰ , 2012	RYGB y VSG	100	36,6	60	20,9	26	2,1
	Control	50	36,8		5,3	5	0,3
Schauer et al. ⁸¹ , 2014							
Schauer et al. ¹³ , 2017							
Liang et al. ⁸² , 2013	RYGB	31	30,5	12	Nr	90,3	4,5
	Control	70	30,3		Nr	0	3,6
Mingrone et al. ⁸³ , 2012	BPD y RYGB	40	45	60	40,9	50	2,3
	Control	20	45,1		10	0	1,6
Mingrone et al. ¹² , 2015							
Halperin et al. ⁸⁴ , 2014	RYGB	19	36	12	27,8 (Nr)	58	Nr
	Control	19	36,5		7,6 (Nr)	16	Nr
Courcoulas et al. ⁸⁵ , 2014	RYGB y LAGB	41	35,7	36	19,8	10	1,1
	Control	20	35,7		5	0	+0,21 (incremento)
Courcoulas et al. ⁸⁶ , 2015							
Ding et al. ⁸⁷ , 2015	LAGB	18	36,4	12	13,5	5,6	1,23
	Control	22	36,7		8,5	0	1
Ikramuddin et al. ⁸⁸ , 2013	RYGB	60	34,9	24	Nr	25	3,2 (Nr)
	Control	60	34,3		Nr	0	1,2 (Nr)
Ikramuddin et al. ⁸⁹ , 2015							
Petry et al. ⁹⁰ , 2015	DJBm	10	29,7	12	8 (Nr)	0	1,2 (Nr)
	Control	7	31,7		1 (Nr)	0	0,6 (Nr)
Cummings et al. ⁹¹ , 2016	RYGB	15	38,3	12	28,1	60	1,3 (Nr)
	Control	17	37,1	12	7,2	5,9	0,4 (Nr)
Simonson et al. ⁶⁰ , 2018	RYGB	19	Nr (6% < 35)	36	24,9	42	1,79
	Control	19	Nr (7% < 35)		5,2	0	0

BPD: biliopancreatic diversion; DJBm: duodenal-jejunal bypass surgery with minimal gastric resection; LAGB: laparoscopic adjustable gastric band; Nr: no reportado; RYGB: roux-en-Y gastric bypass; VSG: vertical sleeve gastrectomy.

^a Los criterios de remisión de diabetes varían según los estudios.

Adaptada de Le Roux et al.⁵⁶.

1,9% en pacientes con DM2 tratados con cirugía bariátrica, sin apreciarse cambios en el grupo con tratamiento médico intensivo. A pesar de estos efectos beneficiosos, en la actualidad, pocos pacientes con DM2 (< 1%) acceden a la cirugía³⁶.

El orden de elección de la técnica en cuanto a su efectividad para la mejoría de DM2 y la pérdida de peso sería BPD > RYGB > VSG > LAGB. El orden inverso correspondería a la seguridad de la técnica⁵⁷. Aunque la derivación biliopancreática es teóricamente la más efectiva, es la menos utilizada por sus efectos secundarios derivados de la malabsorción. Por tanto, la RYGB se considera de elección para los pacientes con DM2, aunque el uso de la VSG es superior en muchos países. En España, en general, se ha experimentado un incremento del uso de la VSG en los últimos 15 años⁶¹.

Todas las técnicas quirúrgicas mejoran el control glucémico por la pérdida de peso; sin embargo, los resultados son más pronunciados con RYGB y VSG y se producen antes de la pérdida ponderal^{62,63}. Una posible explicación sería la recuperación de la función de las células beta pancreáticas tras estas técnicas quirúrgicas. En la mejoría o resolución de la DM2 se han implicado también otros mecanismos independientes de la pérdida de peso⁶⁴⁻⁶⁷: modificación en los ácidos biliares, cambios en el microbioma intestinal y en los mecanismos de detección de nutrientes en el tracto digestivo que modulan la sensibilidad a la insulina, aumento en la secreción posprandial de hormonas intestinales (GLP-1), exclusión de los nutrientes de la zona proximal del duodeno e intestino delgado y regulación a la baja de factores antiincretínicos aún no identificados. Todos ellos pueden contribuir al efecto «antidiabético» de la cirugía metabólica. Cualquier paciente con DM2, independientemente de su IMC, puede beneficiarse de los mecanismos antidiabéticos no relacionados con la pérdida de peso⁶⁸. En esta línea, la Sociedad Americana de Diabetes en 2018 recomienda considerar la cirugía metabólica en pacientes con IMC a partir de 30 kg/m² (27,5 kg/m² en asiáticos) con DM2 no controlada⁶⁹, además de las indicaciones clásicas en pacientes con IMC \geq 35 kg/m² (32,5 kg/m² en asiáticos) con hiperglucemia no controlada o IMC \geq 40 kg/m² (37,5 kg/m² en asiáticos). Tras la cirugía bariátrica es necesario el ajuste del tratamiento hipoglucemiante de los pacientes con diabetes, ya que en la mayoría de los casos precisan reducción, o incluso discontinuación del tratamiento previo a la intervención por la mejoría del control glucémico⁷⁰.

A pesar de sus buenos resultados metabólicos y ponderales, las diferentes técnicas quirúrgicas no están exentas de complicaciones⁷¹. La LAGB presenta altas tasas de reintervención por erosión, deslizamiento y obstrucción, y puede provocar dilatación esofágica progresiva. La VSG presenta, comparando con RYGB, mayor riesgo de aparición de reflujo gastroesofágico en el postoperatorio y problemas obstructivos a largo plazo. Las complicaciones asociadas a RYGB son náuseas y vómitos (incluso deshidratación), síndrome de dumping y, menos frecuente, neumonía, infección de la herida quirúrgica, arritmias cardíacas y coledocitis. A largo plazo puede aparecer obstrucción intestinal, úlceras marginales y hernias. Existen complicaciones potencialmente mortales como el shock secundario a hemorragia postoperatoria, la sepsis por dehiscencia anastomótica o la enfermedad cardiopulmonar. La enfermedad tromboembólica presenta una incidencia en torno al 0,34%⁵⁶. Otro

inconveniente de la cirugía es la recuperación ponderal a largo plazo (entre el 2% y 18% de los pacientes, dependiendo de la técnica, vuelven al peso de base)⁷² y secundariamente la aparición de nuevo de las comorbilidades asociadas a la obesidad, como la DM2.

Tras la cirugía bariátrica es necesario mantener un seguimiento nutricional, especialmente tras la realización de procedimientos malabsortivos. Durante el primer año tras la intervención se debe realizar análisis de sangre con parámetros nutricionales cada 3 meses, cada 6 meses durante el segundo año poscirugía y anual posteriormente. Se recomienda la suplementación crónica con vitaminas y minerales en mayor o menor dosis en función del tipo de cirugía realizado⁷³. Para prevenir la deficiencia de micronutrientes es necesaria la suplementación en forma de polivitamínico o suplementando de forma separada con tiamina 12 mg/día, vitamina B12 (350-500 mcg/día), ácido fólico (400-800 mcg/día) y hierro (al menos 18 mg/día y entre 45-60 mg/día en caso de mujeres en estado fértil y tras cirugías malabsortivas). Otros aportes necesarios son el calcio (1.200-1.500 mg/día para RYGB, SG y LAGB y 1.800-2.400 mg/día para BPD) y vitamina D3 (3.000 U/día hasta alcanzar niveles en sangre de vitamina D > 30 ng/ml), vitamina A (5.000-10.000 UI/día), vitamina K (90-120 mcg/día), vitamina E (15 mg/día), cinc (8-22 mg/día) y cobre (1-2 mg/día)⁷⁴. De especial atención es la deficiencia grave de tiamina, ya que puede causar la encefalopatía de Wernicke.

Técnicas quirúrgicas futuras

En los últimos años se han desarrollado innovadoras técnicas quirúrgicas dirigidas a obtener el beneficio «antidiabético» de la cirugía no relacionado con la pérdida de peso. Se consigue el control metabólico y una pérdida discreta de peso. Dichas técnicas incluyen:

1. La transposición ileal y sus variantes (transposición ileal aislada, combinada con *sleeve* gástrico o combinada con *sleeve* gástrico y exclusión duodenal)⁷⁵: el mecanismo de la transposición ileal se basa en la interposición de un segmento de íleon en el yeyuno proximal favoreciendo el paso temprano de alimento por el íleon. Con ello se produce un aumento de GLP-1 que favorece la secreción de insulina y aumenta la sensación de saciedad.
2. Bypass duodeno-yeyunal con o sin *sleeve* gástrico y Endobarrier: una de las teorías que explica su efecto es que el cambio de dirección de los alimentos tras la cirugía puede producir que los factores endocrinos presentes en el duodeno y en el yeyuno que favorecen la resistencia a la insulina disminuyan y lleven a una respuesta metabólica sostenida⁷⁵. En el caso de la técnica de Endobarrier consiste en la implantación de un dispositivo, evitando el contacto de los alimentos con la pared del intestino proximal⁷⁶. Disminuye la glucemia basal desde la primera semana de inserción y reduce 1,2-2,3% la HbA1C. La principal limitación de esta técnica es que el polímero debe ser necesariamente retirado a los 6-12 meses, o incluso antes si aparecen complicaciones (dolor abdominal, náuseas, vómitos, sangrado)⁷⁷.

3. Otras técnicas: *Single Anastomosis Duodenal Ileostomy with sleeve gastrectomy* y *Single Anastomosis Duodenal Jejunostomy*: son técnicas efectivas en la resolución de la diabetes, pero con frecuentes complicaciones nutricionales similares a la derivación biliopancreática⁷⁵.

Conclusiones

La fisiopatología de la obesidad es compleja y es difícil elaborar un tratamiento efectivo. La cirugía bariátrica/metabólica se indicó inicialmente en obesidad grave, pero ha demostrado recientemente que es igualmente eficaz en la resolución de comorbilidades en obesidad más leve. Los fármacos tienen menor potencia en cuanto a la pérdida de peso y control glucémico, pero no presentan el riesgo de la cirugía y no precisan suplementos vitamínicos a largo plazo. La prescripción debe ser individualizada y, si no es efectiva o aparecen efectos adversos, debe ser discontinuada y cambiar a otros fármacos con otros mecanismos de acción.

La combinación de la cirugía y fármacos es una opción terapéutica atractiva. Los fármacos podrían utilizarse en pacientes que experimentan una pérdida inadecuada de peso tras la cirugía o nueva ganancia ponderal en el tiempo⁷⁸, pero se necesitan más estudios para generalizar su uso en esta población.

En el futuro también podremos contar con nuevas técnicas y procedimientos quirúrgicos, así como nuevos fármacos para la pérdida de peso que en la actualidad se encuentran en investigación.

Conflicto de intereses

Los autores Rosa Cámara Gómez y Juan Francisco Merino Torres han participado en ponencias sobre fármacos para la reducción de peso en la obesidad. Matilde Rubio-Almanza declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Sharma AM, Kushner RF. A proposed clinical staging system for obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2009;33:289–95.
- Bray G. Medical consequences of obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:2583–9.
- Guo F, Moellering DR, Garvey WT. The progression of cardiometabolic disease validation of a new cardiometabolic disease staging system applicable to obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2014;22:110–8.
- Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions? A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013;159:758–69.
- Centro de prensa de la Organización Mundial de la Salud. Obesidad y sobrepeso [consultado 10 Feb 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>.
- Cefalu WT, Bray GA, Home PD, Garvey WT, Klein S, Pi-Sunyer FX, et al. Advances in the science treatment and prevention of the disease of obesity: Reflections from diabetes care editors' expert forum. *Diabetes Care*. 2015;38:1567–82.
- Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, et al., Look AHEAD Research Group. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Eng J Med*. 2013;369:145–54.
- Deneschvar HL, Aronson MD, Smetana GW. FDA-approved anti-obesity drugs in the United States. *Am J Med*. 2016;129: 879e1–e6.
- Sjöstrom L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Eng J Med*. 2004;351:2683–93.
- Arterburn DE, Olsen MK, Smith VA, Livingston EH, Van Scoyoc L, Yancy WS Jr, et al. Association between bariatric surgery long term survival. *JAMA*. 2015;313:62–70.
- Purnell JQ, Selzer F, Wahed AS, Pender J, Pories W, Pomp A, et al. Type 2 diabetes remission rates after laparoscopic gastric bypass and gastric banding: Results of the longitudinal assessment of bariatric surgery study. *Diabetes Care*. 2016;39: 1101–7.
- Mingrone G, Panunzi S, de Gaetano A, Guidone C, Iaconelli A, Nanni G, et al. Bariatric-metabolic surgery versus conventional medical treatment in obese patients with type 2 diabetes: 5 year follow-up of an Open-label, single-centre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386:964–73.
- Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Aminian A, Brethauer SA, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes -5- year outcomes. *N Engl J Med*. 2017;376: 641–51.
- Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346:393–403.
- Diabetes, Prevention Program Research Group. Long-term safety, tolerability, and weight loss associated with metformin in the diabetes prevention program outcomes study. *Diabetes Care*. 2012;35:731–7.
- Adeyemo MA, McDuffie JR, Kozlosky M, Krakoff J, Calis KA, Brady SM, et al. Effects of metformin on energy intake and satiety in obese children. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17:363–70.
- Ferrannini G, Hach T, Crowe S, Sanghvi A, Hall KD, Ferrannini E. Energy balance after sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibition. *Diabetes Care*. 2015;38:5–1730.
- Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, Mainou M, Liakos A, Bekiari E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013;159:262–74.
- Johnston R, Uthman O, Cummins E, Clar C, Royle P, Colquitt J, et al. Canagliflozin, dapagliflozin and empagliflozin monotherapy for treating type 2 diabetes: Systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2017;21: 1–218.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes. *N Eng J Med*. 2015;373:2117–28.
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Eng J Med*. 2017;377:644–57.
- Courtney H, Nayar R, Rajeswaran C, Jandhyala R. Long-term management of type 2 diabetes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2017;10: 79–87.
- Røder ME. Major adverse cardiovascular event reduction with GLP1 and SGLT2 agents: Evidence and clinical potential. *Ther Adv Chronic Dis*. 2018;9:33–50.
- DeFronzo RA. Combination therapy with GLP-1 receptor agonist and SGLT2 inhibitor. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19:1353–62.
- Lee S, Lee DY. Glucagon-like peptide-1 and glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2017;22:15–26.
- Htike ZZ, Zaccardi F, Papamargaritis D, Webb DR, Khunti K, Davies MJ. Efficacy and safety on glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: A systematic review and

- mixed-treatment comparison analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19:524–36.
27. Ahmann AJ, Capehorn M, Charpentier G, Dotta F, Henkel E, Lingvay I, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus exenatide er in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 3): A 56-week, open-label randomized clinical trial. *Diabetes Care.* 2018;41:258–66.
 28. Yandrapalli S, Aronow WS. Cardiovascular benefits of the newer medications for treating type 2 diabetes mellitus. *J Thorac Dis.* 2017;9:2124–34.
 29. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Eng J Med.* 2016;375:311–22.
 30. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Eng J Med.* 2016;375:1834–44.
 31. Portillo-Sánchez P, Cusi K. Treatment of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Diabetes Endocrinol.* 2016;2:9.
 32. Frias JP, Guja C, Hardy E, Ahmed A, Dong F, Öhman P, et al. Exenatide once weekly plus dapagliflozin once daily versus exenatide or dapagliflozin alone on patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy (DURATION 8): A 28 week, multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4:1004–16.
 33. Ludvik B, Frías JP, Tinahones FJ, Wainstein J, Jiang H, Robertson KE, et al. Dulaglutide as add-on therapy to SGLT2 inhibitors in patients with inadequately controlled type 2 diabetes (AWARD-10): A 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018, [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30023-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30023-8).
 34. Fulcher G, Matthews DR, Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, Mathieu C, et al. Efficacy and safety of canagliflozin when used in conjunction with incretin-mimetic therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2016;18:82–91.
 35. Bray GA, Fruhbeck G, Ryan DH, Wilding JPH. Management of obesity. *Lancet.* 2016;387:1947–56.
 36. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for management of overweight and obesity in adults: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:2895–3023.
 37. Aldekhail NM, Logue J, McLoone P, Morrison DS. Effect of orlistat on glycemic control in overweight and obese patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev.* 2015;16:1071–80.
 38. 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.
 39. Zanella MT, Uehara MH, Ribeiro AB, Bertolami M, Falsetti AC, Yunes MA. Orlistat and cardiovascular risk profile in hypertensive patients with metabolic syndrome: The ARCOS study. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2006;50:368–76.
 40. Saunders KH, Umashanker D, Igel LI, Kumar RB, Aronne LJ. Obesity pharmacotherapy. *Med Clin North Am.* 2018;102:135–48.
 41. O’Neil PM, Smith SR, Weissman NJ, Fidler MC, Sanchez M, Zhang J. Randomized placebo-controlled clinical trial of lorcaserin for weight loss in type 2 diabetes mellitus: The BLOOM-DM study. *Obesity (Silver Spring).* 2012;20:1426–36.
 42. Pi-Sunyer X, Shanahan W, Fain R, Ma T, Garvey WT. Impact of lorcaserin on glycemic control in overweight and obese patients with type 2 diabetes: Analysis of week 52 responders and non-responders. *Postgrad Med.* 2016;128:591–7.
 43. Fujioka K. Current and emerging medications for overweight or obesity in people with comorbidities. *Diabetes, Obes and Metab.* 2015;17:1021–32.
 44. Neff LM, Broder MS, Beenhouwer D, Chang E, Papoyan E, Wand ZW. Network meta-analysis of lorcaserine and oral hypoglycaemics for patients with type 2 diabetes mellitus and obesity. *Clin Obes.* 2017;7:337–46.
 45. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, Kushner RF, Lewin A, Skjøth TV, et al. Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes: The SCALE diabetes randomized clinical trial. *JAMA.* 2015;314:687–99.
 46. Le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Lau DCW, van Gaal L, et al. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management individuals with prediabetes: A randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2017;389:1399–409.
 47. Aronne LJ, Wadden TA, Peterson C, Winslow D, Odeh S, Gadde KM. Evaluation of phentermine and topiramate versus phentermine/topiramate extended-release in obese adults. *Obesity (Silver Spring).* 2013;21:2163–71.
 48. Munro JF, MacCuish AC, Wilson EM, Duncan LJ. Comparison of continuous and intermittent anorectic therapy in obesity. *Br Med J.* 1968;1:352–4.
 49. Gadde KM, Allison DB, Ryan DH, Peterson CA, Troupin B, Schwierts ML, et al. Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): A randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2011;377:1341–52.
 50. Garvey WT, Ryan DH, Bohannon NJ, Kushner RF, Rueger M, Dvorak RV, et al. Weight-loss therapy in type 2 diabetes: Effects of phentermine and topiramate extended release. *Diabetes Care.* 2014;37:3309–16.
 51. Garvey WT, Ryan DH, Henry R, Bohannon NJ, Toplak H, Schwierts M, et al. Prevention of type 2 diabetes in subjects with prediabetes and metabolic syndrome treated with phentermine and topiramate extended-release. *Diabetes Care.* 2014;37:912–21.
 52. Hollander P, Gupta AK, Plodkowski R, Greenway F, Bays H, Burns C. Effects of naltrexone sustained-release/bupropion sustained-release combination therapy on body weight and glycemic parameters in overweight and obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2013;36:4022–9.
 53. Smith SR, Garvey WT, Greenway FL, Zhou S, Fain R, Pilson R, et al. Coadministration of lorcaserin and phentermine of weight management: A 12-week, randomized, pilot safety study. *Obesity (Silver Spring).* 2017;25:857–65.
 54. Hollander P, Bays HE, Rosenstock J, Frustaci ME, Fung A, Vercruysse F, et al. Coadministration of canagliflozin and phentermine for weight management in overweight and obese individuals with out diabetes: A randomized clinical trial. *Diabetes Care.* 2017;40:632–9.
 55. Wilding JPH. Medication use for the treatment of diabetes in obese individuals. *Diabetologia.* 2018;61:265–72.
 56. Le Roux CW, Heneghan HM. Bariatric surgery for obesity. *Med Clin North Am.* 2018;102:165–82.
 57. Cummings DE, Rubino F. Metabolic surgery for treatment of type 2 diabetes in obese individuals. *Diabetologia.* 2018;61:257–64.
 58. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrbach, et al. Bariatric surgery: A systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2004;292:1724–37.
 59. Rubino F, Nathan DM, Eckel RH, Schauer PR, Alberti KG, Zimmet PZ, et al. Metabolic surgery in the treatment algorithm for type 2 diabetes: A Joint Statement by International Diabetes Organizations. *Diabetes Care.* 2016;39:861–77.
 60. Simonson DC, Halperin F, Foster K, Vernon A, Glodfine AB. Clinical and patient-centered outcomes in obese type 2 diabetes patients 3 years after randomization to roux-en Y gastric bypass

- surgery versus intensive lifestyle management: The SLIMM-T2D study. *Diabetes Care*. 2018;41:670–9.
61. Lecube A, de Hollanda A, Calañas A, Villarrosa N, Rubio MA, Breton I, et al. Trends in bariatric surgery in Spain in the twenty-first century: Baseline results and 1-month follow up of the RICIBA, a national registry. *Obes Surg*. 2016;26:1836–42.
 62. Rubino F, Gagner M, Gentileschi P, Kini S, Fukuyama S, Feng J, et al. The early effect of the Roux-en-Y gastric bypass on hormones involved in body weight regulation and glucose metabolism. *Ann Surg*. 2004;240:236–42.
 63. Basso N, Capoccia D, Rizello M, Abbatini F, Mariani P, Maglio C, et al. First-phase insulin secretion, insulin sensitivity, ghrelin, GLP-1 and PYY changes 72 h after sleeve gastrectomy in obese diabetic patients: the gastric hypothesis. *Surg Endosc*. 2011;25:3540–50.
 64. Batterham RL, Cummings DE. Mechanisms of diabetes improvement following bariatric/metabolic surgery. *Diabetes Care*. 2016;39:893–901.
 65. Cummings DE, Overduin J, Shannon MH, Foster-Schubert KE. 2004 ABS Consensus Conference Hormonal mechanisms of weight loss and diabetes resolution after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2005;1:358–68.
 66. Rubino F, Forgione A, Cummings DE, Vix M, Gnuli D, Mingrone G, et al. The mechanism of diabetes control after gastrointestinal bypass surgery reveals a role of proximal small intestine in the pathophysiology of type 2 diabetes. *Ann Surg*. 2006;244:741–9.
 67. Anhe FF, Varin TV, Schertzer JD, Marette A. The gut microbiota as a mediator of metabolic benefits after bariatric surgery. *Can J Diabetes*. 2017;41:439–47.
 68. Cummings DE, Cohen RV. Bariatric/metabolic surgery to treat type 2 diabetes in patients with BMI < 35 kg/m². *Diabetes Care*. 2016;39:924–33.
 69. American Diabetes Association. Obesity management for the treatment of type 2 diabetes: Standards of medical care in diabetes—2018. *Diabetes Care*. 2018;41 Suppl 1:S65–72.
 70. Mechanick JI, Youdim A, Jones DB, Garvey WT, Hurley DL, McMahon MM, et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient-2013 update: Cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21 Suppl 1:S1–27.
 71. Gadde KM, Martin CK, Berthoud HR, Heymsfield SB. Obesity: Pathophysiology and management. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:69–84.
 72. Schauer PR, Mingrone G, Ikramuddin S, Wolfe B. Clinical outcomes of metabolic surgery: Efficacy of glycemic control weight loss, and remission of diabetes. *Diabetes Care*. 2016;39:902–11.
 73. Toh SY, Zarshenas N, Jorgensen J. Prevalence of nutrient deficiencies in bariatric patients. *Nutrition*. 2009;25:1050–6.
 74. Parrott J, Frank L, Rabena R, Craggs-Dino L, Isom KA, Greiman L. American Society for metabolic and bariatric surgery integrated health nutritional guidelines for the surgical weight loss patient 2016 update: Micronutrients. *Surg Obes Relat Dis*. 2017;13:727–41.
 75. Cohen R, Caravatto PP, Petry TZ. Innovative metabolic operations. *Surg Obes Relat Dis*. 2016;12:1247–55.
 76. Schouten R, Rijs CS, Bouvy ND, Haemeeteman W, Koek GH, Janssen IM, et al. A multicenter, randomized efficacy study of the endobarrier gastrointestinal liner for presurgical weight loss prior to bariatric surgery. *Ann Surg*. 2010;251:236–43.
 77. Miras AD, le Roux CW. Can medical therapy mimic the clinical efficacy of physiological effects of bariatric surgery? *Inter J Obes*. 2014;38:325–33.
 78. Standford FC, Alfaris N, Gomez G, Ricks ET, Shukla AP, Corey KE, et al. The utility of weight loss medications after bariatric surgery for weight regain or inadequate weight loss: A multicenter study. *Surg Obes Relat Dis*. 2017;13:491–500.
 79. Dixon JB, O'Brien PE, Playfair J, Chapman L, Schachter LM, Skinner S, et al. Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299:316–23.
 80. Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, Brethauer SA, Kirwan JP, Pothier CE, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients, with diabetes. *N Eng J Med*. 2012;366:1567–76.
 81. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Brethauer SA, Navaneethan SD, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes-3-year outcomes. *N Eng J Med*. 2014;370:2002–13.
 82. Liang Z, Wu Q, Chen B, Yu P, Zhao H, Ouyang X. Effect of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass surgery on type 2 diabetes mellitus with hypertension: A randomized controlled trial. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013;101:50–6.
 83. Mingrone G, Panuzi S, de Gaetano A, Guidone C, Iaconelli A, Leccesi L, et al. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2012;366:1577–85.
 84. Halperin F, Ding SA, Simonson DC, Panosian J, Goebel-Fabbri A, Wewalka M, et al. Roux-en-Y gastric bypass surgery or lifestyle with intensive medical management in patients with type 2 diabetes: Feasibility and 1-year results of a randomized clinical trial. *JAMA Surg*. 2014;149:716–26.
 85. Courcoulas AP, Goodpaster BH, Eagleton JK, Belle SH, Kalarchian MA, Lang W, et al. Surgical vs medical treatments for type 2 diabetes mellitus: A randomized clinical trial. *JAMA Surg*. 2014;149:707–15.
 86. Courcoulas AP, Belle SH, Neiberg RH, Pierson SK, Eagleton JK, Kalarchian MA, et al. Three-year outcomes of bariatric surgery vs lifestyle intervention for type 2 diabetes mellitus treatment: A randomized clinical trial. *JAMA Surg*. 2015;150:931–40.
 87. Ding SA, Simonson DC, Wewalka M, Halperin F, Foster K, Goebel-Fabbri A, et al. Adjustable gastric band surgery or medical management in patients with type 2 diabetes: A randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:2546–56.
 88. Ikramuddin S, Korner J, Lee WJ, Connett JE, Inabnet WB, Billington CJ, et al. Roux-en-Y gastric bypass vs intensive medical management for the control of type 2 diabetes, hypertension, and hyperlipidemia: The Diabetes Surgery Study randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;309:2240–9.
 89. Ikramuddin S, Billington CJ, Lee WJ, Bantle JP, Thomas AJ, Connett JE, et al. Roux-en-Y gastric bypass for diabetes (the Diabetes Surgery Study): 2-year outcomes of a 5-year, randomised, controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3:413–22.
 90. Petry TZ, Fabbri E, Otoch JP, Carmona MA, Caravatto PP, Salles JE, et al. Effect of duodenal-jejunal bypass surgery on glycemic control in type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *Obesity (Silver Spring)*. 2015;23:1973–9.
 91. Cummings DE, Arterburn DE, Westbrook EO, Kuzma JN, Stewart SD, Chan CP, et al. Gastric bypass surgery vs intensive lifestyle and medical intervention for type 2 diabetes: The CROSSROADS randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2016;59:945–53.