

10a Jornada de l'Associació Catalana de Diabetis

associació
catalana
de diabetis



Organitza:



Institut Català de la Salut
Hospital Universitari
Arnau de Vilanova

14 de març de 2014 · Palau de Congressos
· La Llotja ·
Av. de Tortosa, 4 · 25005 LLEIDA

Manipulació gastrointestinal i tractament de la diabetis tipus 2. Quo Vadis?

Dr. Miguel A. Rubio
Servicio Endocrinología y Nutrición
Hospital Clínico San Carlos
Madrid



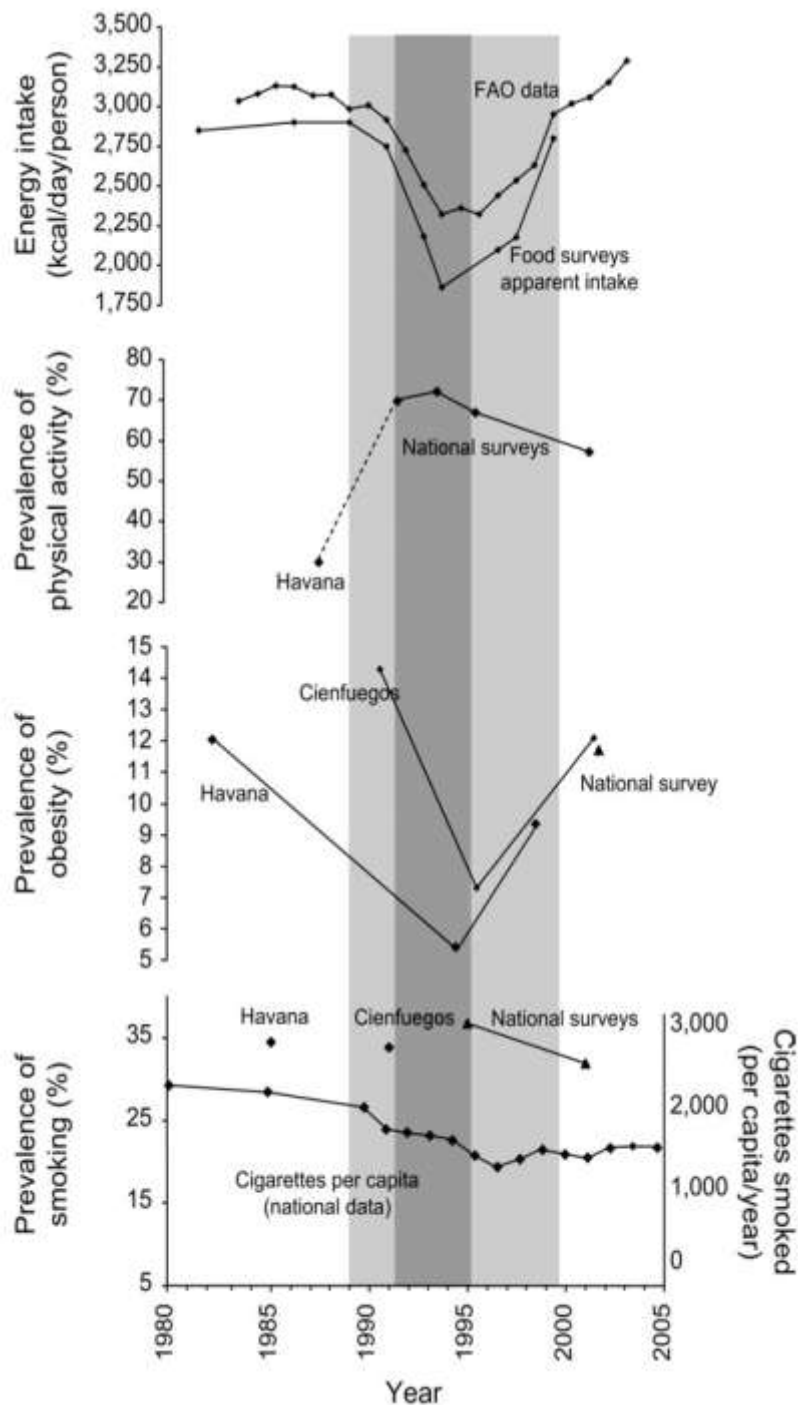
OBESITY

DIABETES



Percent prevalence in adult population





Bloqueo EEUU desde 1960

Tras la caída del muro (1989) y la desintegración URSS → Pérdida del principal socio comercial → Disminución importaciones de petróleo y de productos agroalimentarios.

Crisis económica 1990-1995, denominada "Periodo Especial"

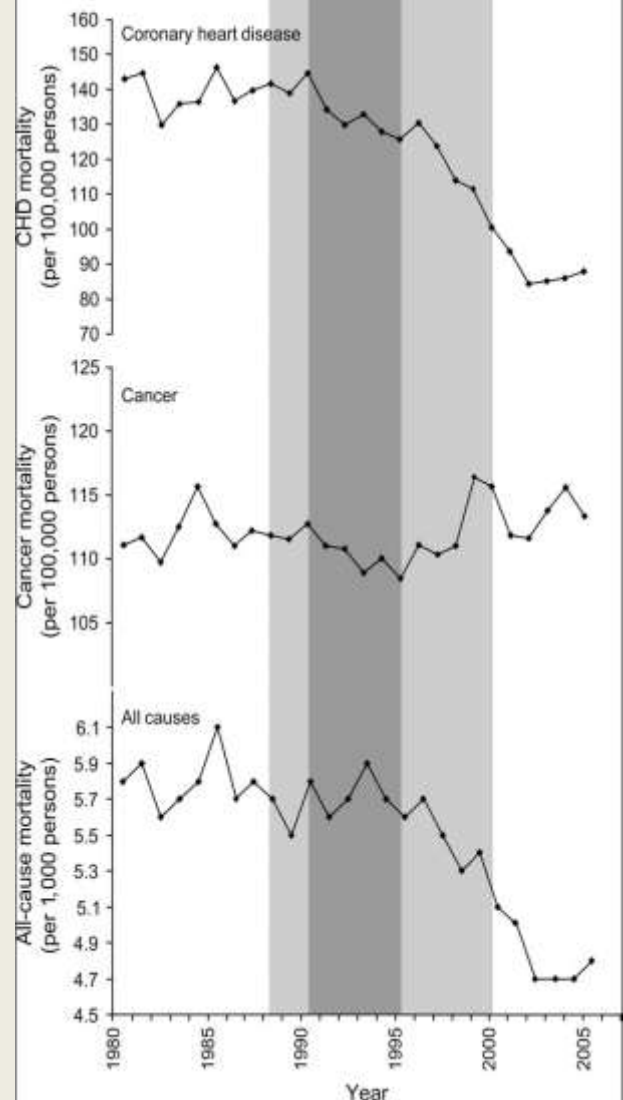
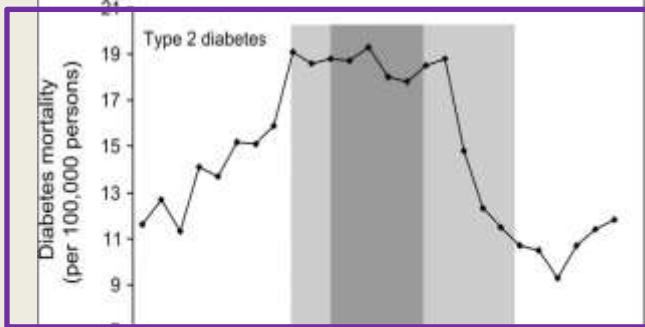
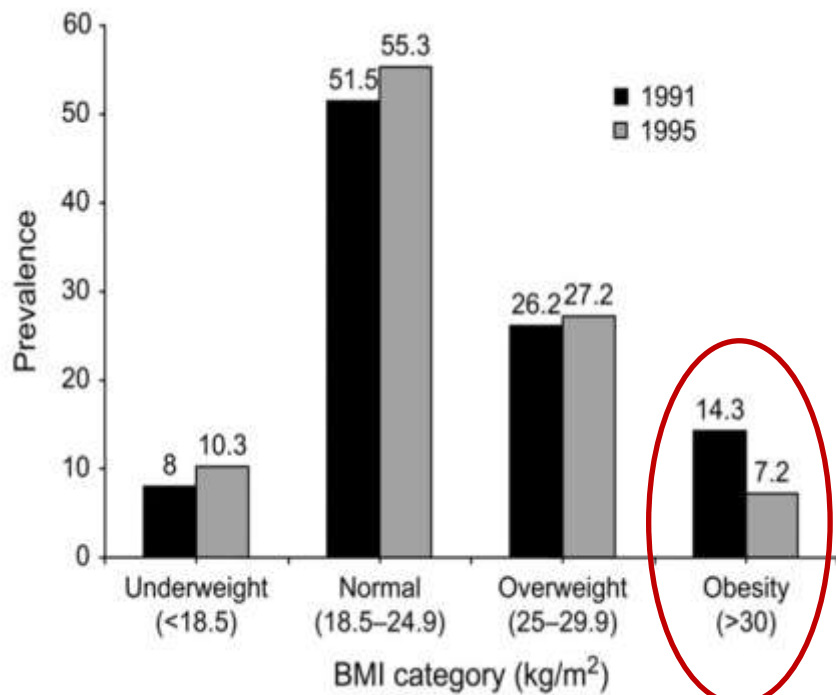
-Falta disponibilidad alimentaria:

- **30 % de la población perdió > 10 % peso**

- **43 % perdió entre el 5-10 % peso**

- **50.000 afectados de neuropatía óptica y periférica carencial**

- **Incremento "forzoso" actividad física: caminar y bicicleta por falta de combustible.**



Estudio LOOK-AHEAD: (Action for Health in Diabetes) (n: 5.142 sujetos)

Wadden T, et al. Obesity 2009

CONVENCIONAL

INTENSIVO

- Dieta 1200-1800 kcal, según peso
- **SPC 1-2/día** a partir semana +3
- Ejercicio: > 175 min/sem

+

- 24 sesiones grupales hasta mes-6
- Seguidas de 2 sesiones/mes hasta mes-12.

+

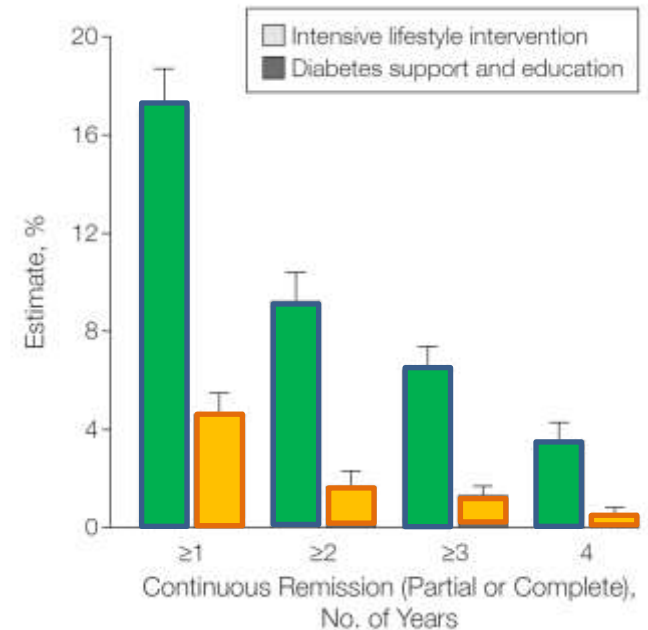
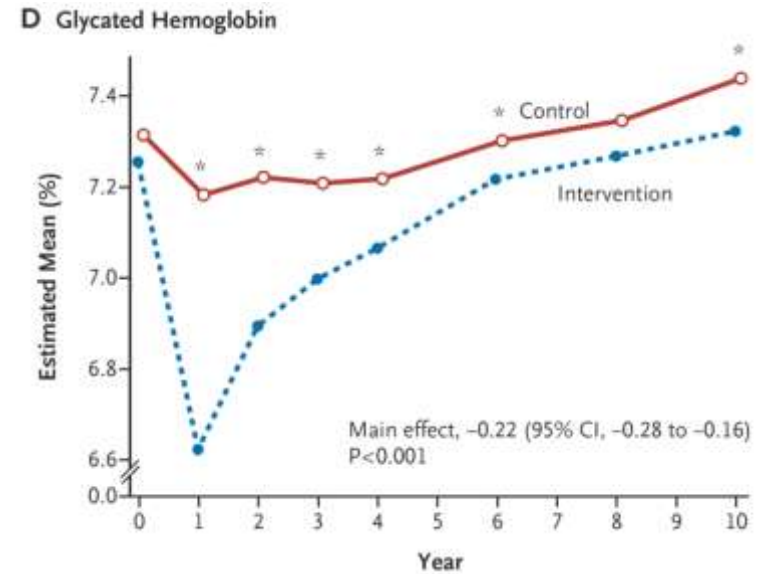
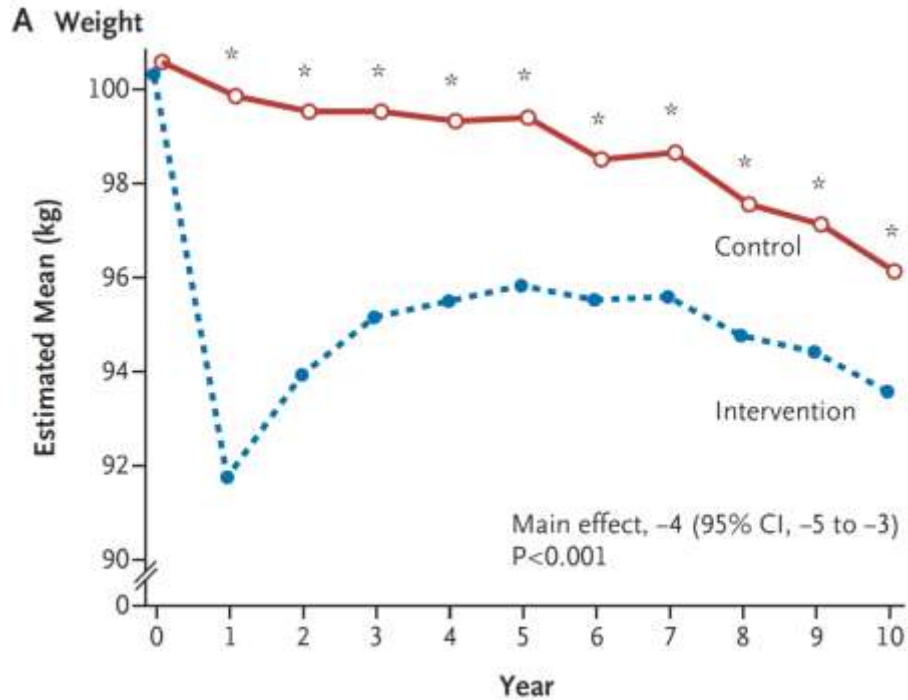
- Consulta individual mensual

+

- Opcional: **Orlistat** a partir del mes-6 si PP < 5 %

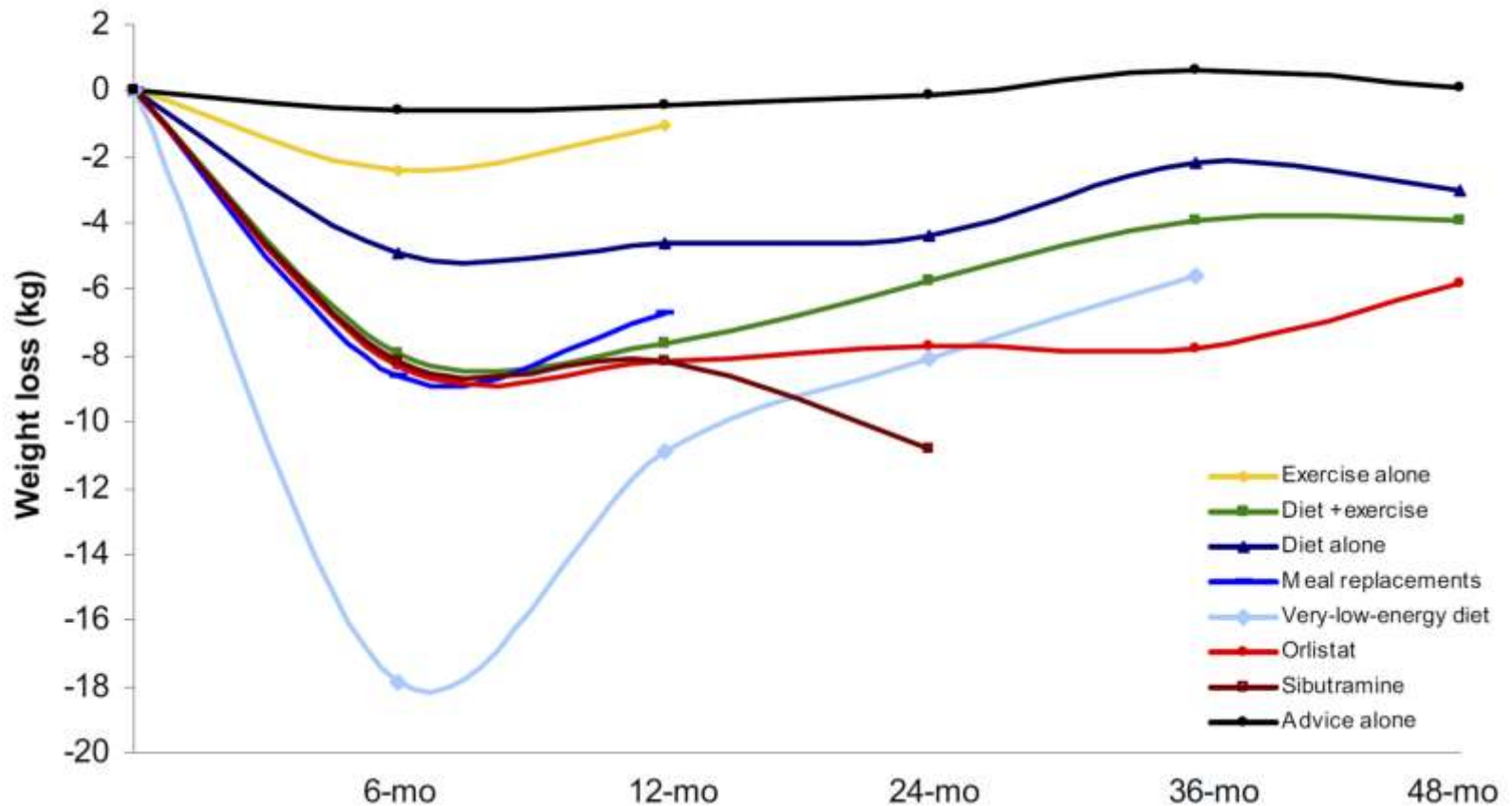
Cardiovascular Effects of Intensive Lifestyle Intervention in Type 2 Diabetes

The Look AHEAD Research Group



Remisión: glucemia < 126 y HbA1c < 6.5 %, sin medicación →

Promedio de pérdida de peso, en cumplidores, con diferentes estrategias a 1 año (N= 80 estudios)



1ª Estrategia del tratamiento en la diabetes: **CAMBIOS ESTILO DE VIDA**



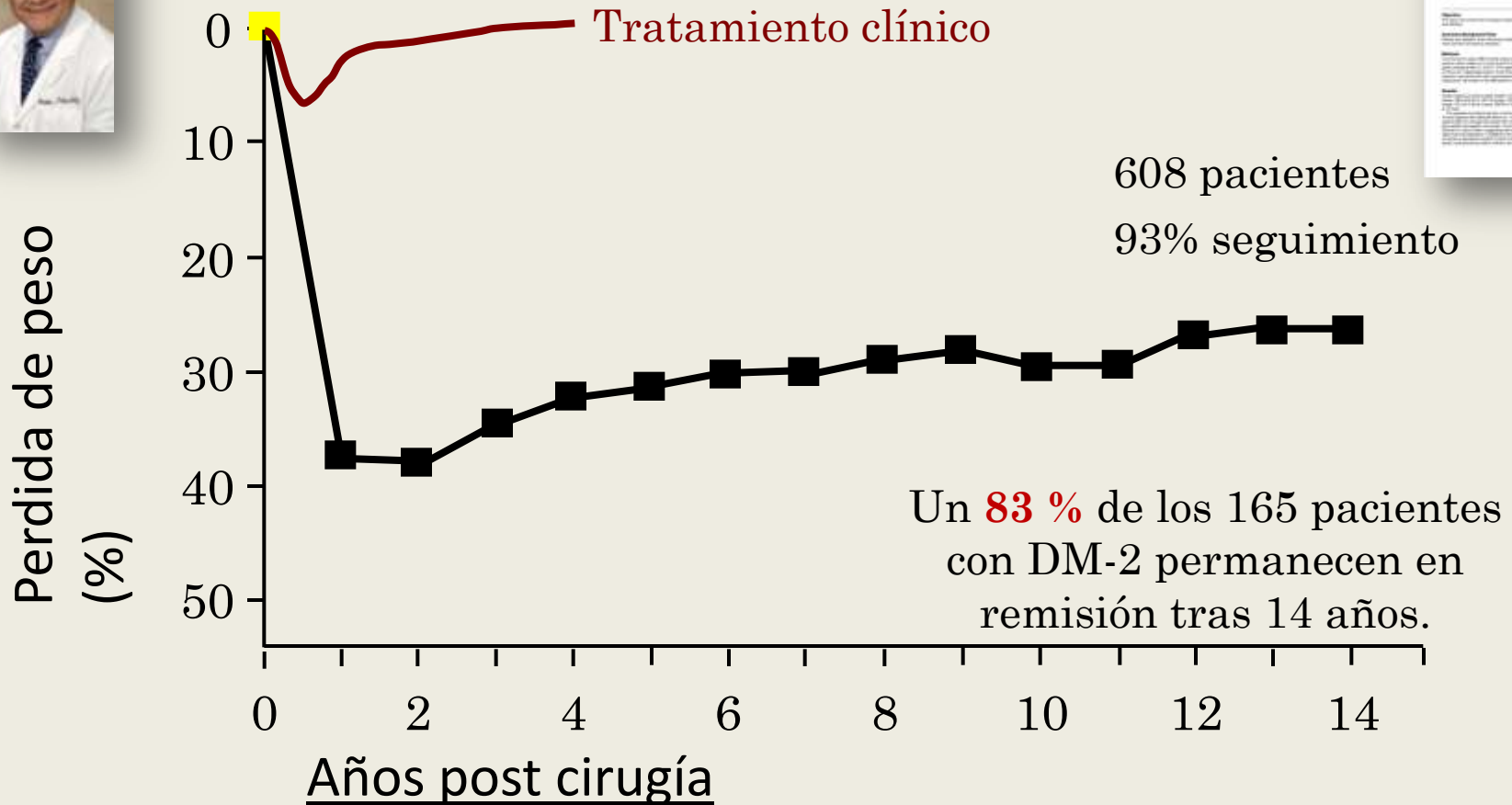
Última estrategia del tratamiento en la diabetes: cirugía bariátrica y metabólica



Who would have thought it?

An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes Mellitus

Walter Pories et al, *Ann Surg* 1995;222:339-52.



Resolución de DM-2 en función de la cirugía

PSP: 46,2%



Banda Gástrica
Ajustable

56,7%
(Lenta)

PSP: 55,5%



Gastroplastia
Vertical
- Mason

79,7%
(Intermedia)

PSP: 59,7%



Bypass
Gástrico

80,3%;
(Inmediato)

PSP: 63,6%



Derivación
Bilio-pancreática

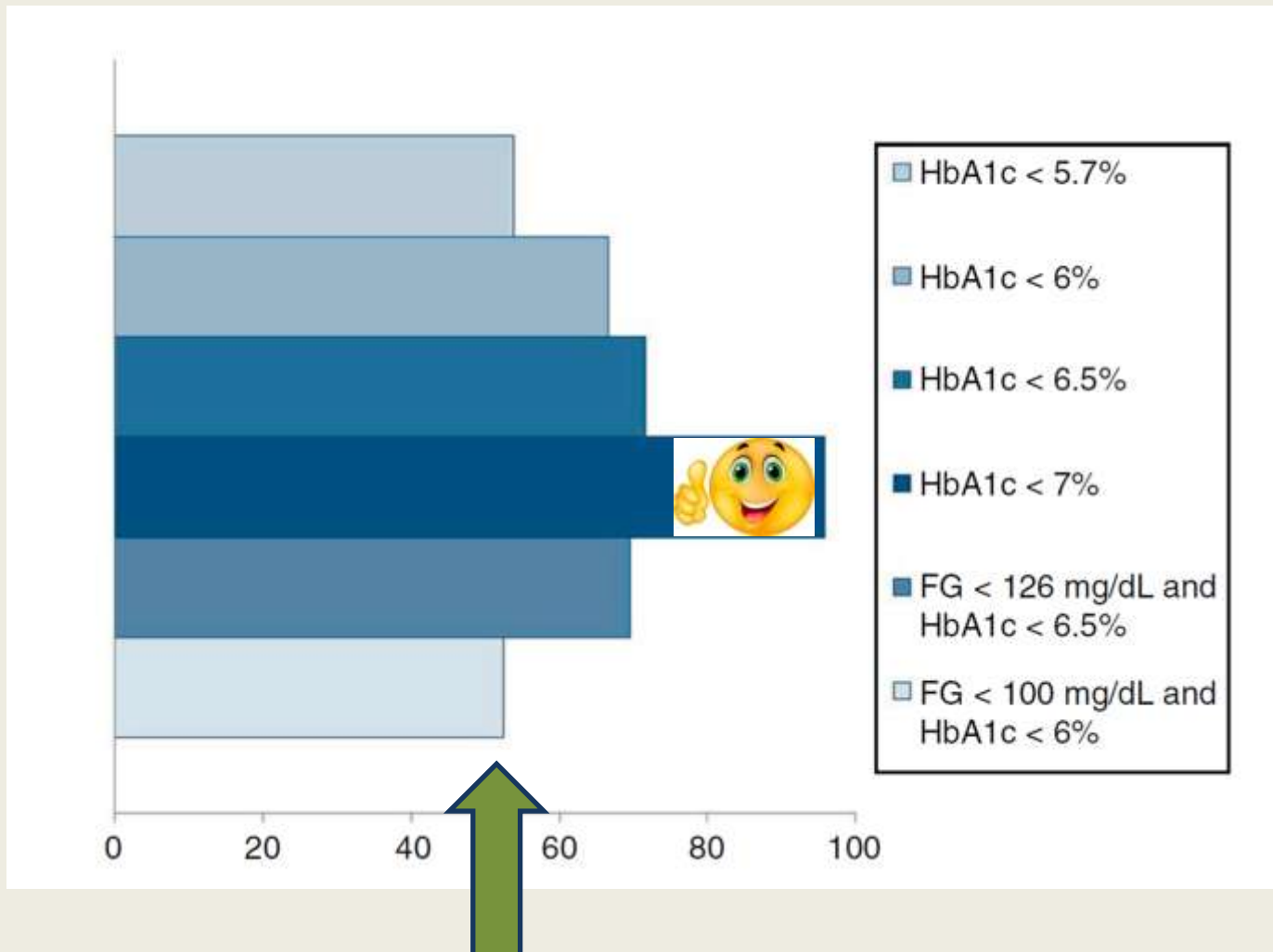
95,1%.
(Inmediato)



SOCIEDAD ESPAÑOLA DE CIRUGÍA
DE LA OBESIDAD MÓRBIDA Y
DE LAS ENFERMEDADES METABÓLICAS



Diferentes criterios de remisión de la diabetes, diferentes resultados



¿Cómo definir la curación de la diabetes? (documento de consenso)

■ Remisión parcial

- Glucemia 100-125 mg/dl
- HbA1c < 6,5 %
- 1 año sin tratamiento farmacológico

■ Remisión completa

- Glucemia < 100 mg/dl
- HbA1c dentro rango normal
- 1 año sin tratamiento farmacológico

■ Remisión prolongada

- 5 años de remisión completa

¿Cuál es la evidencia?:

Resultados estudios aleatorizados

Dixon JB. JAMA 2008

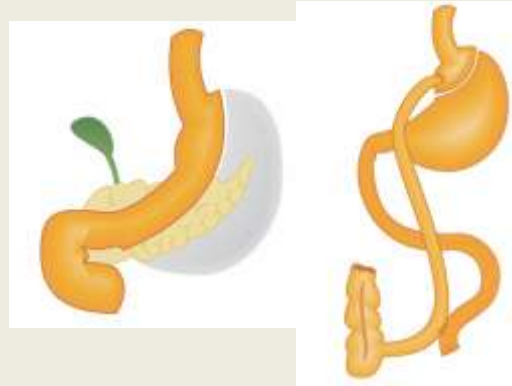


N: 60
Años: **DM < 2 años**
ID: **0 %**
IMC: 30-40
IMC < 35: 22 %
Duración: 2 años

Tasas remisión
(Hb A1c < 6.2 %)

BANDA: **73 %**
Medical: **13 %**

Schauer P. NEJM 2012

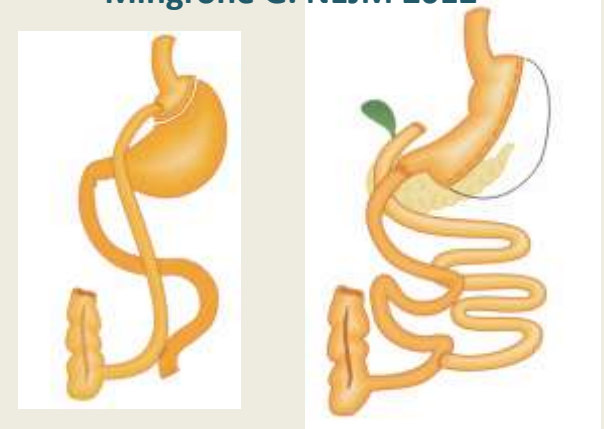


N: 150
Años: **DM > 7 años**
ID: **44 %**
IMC: 27-43
IMC < 35: 34 %
Duración: 1-2 años

Tasas remisión 1-2 años
(Hb A1c < 6.0 %)

BGYR: **44-33 %**
GT: **37-10,5 %**
Medical: **12-5,9 %**

Mingrone G. NEJM 2012



N: 60
Años: **DM > 5 años**
ID: **¿? %**
IMC: > 35
IMC < 35: 0 %
Duración: 2 años

Tasas remisión
(Hb A1c < 6.5 %)

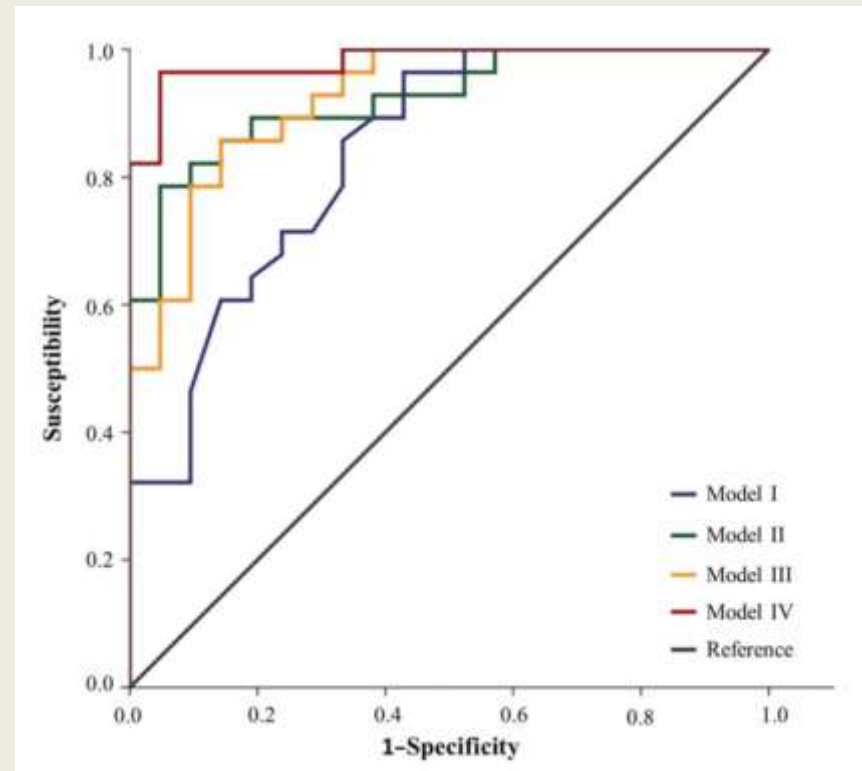
BGYR: **75 %**
DBP: **95 %**
Medical: **0 %**

% remisión completa en función de tratamiento y años de DM-2



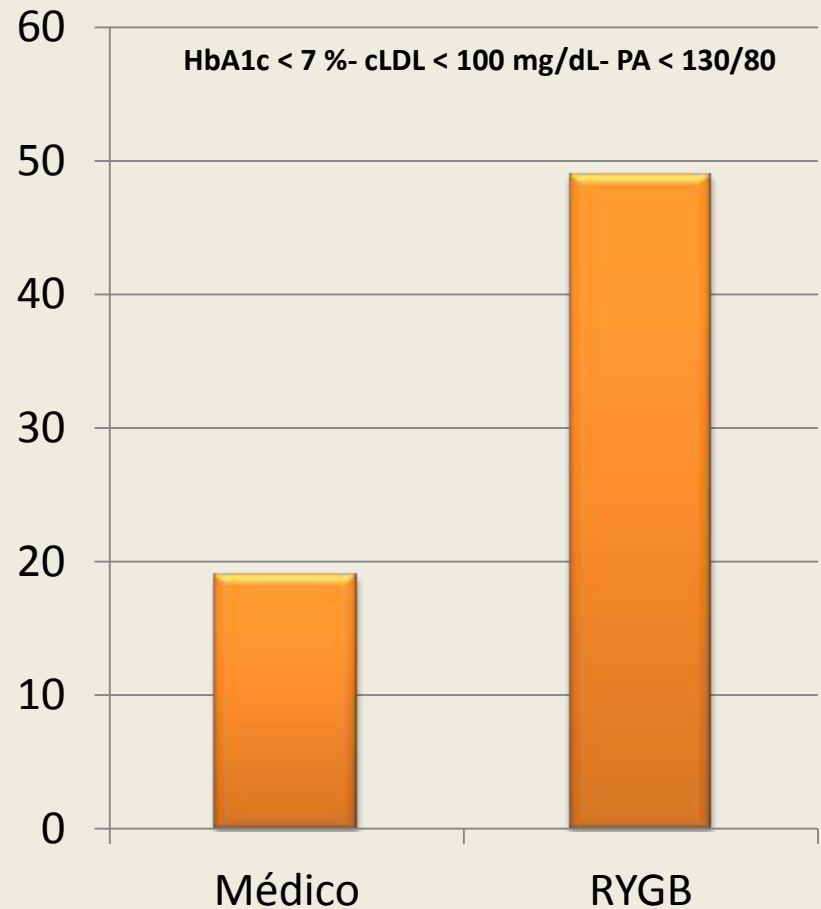
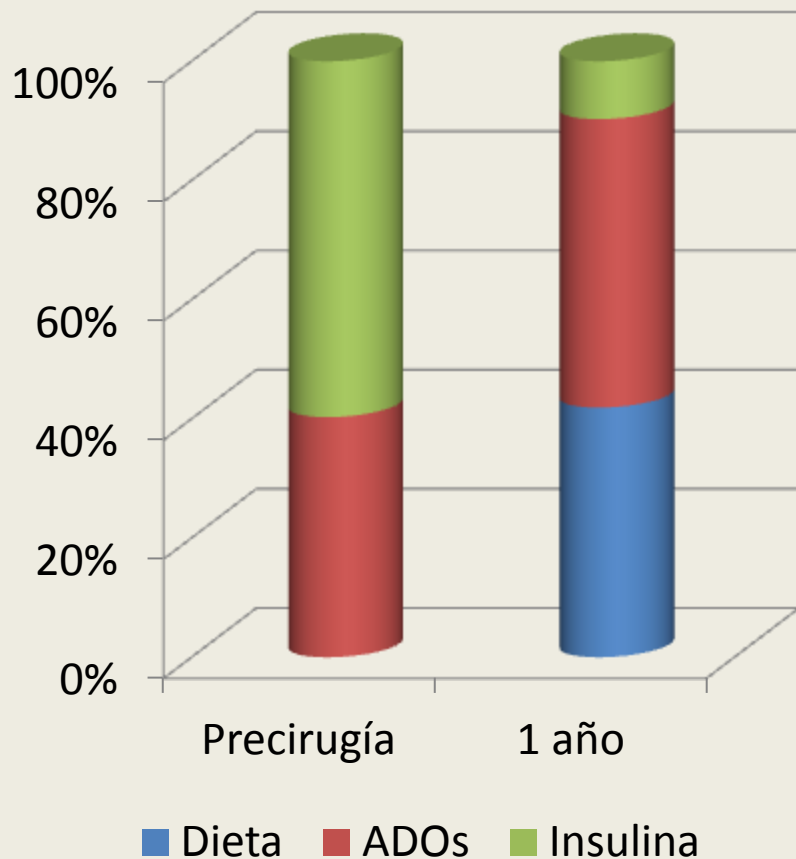
Factores que influyen en las tasas de remisión

- Reserva pancreática (péptido C)
- Años evolución DM
- Tratamiento insulina
- Mayor nivel HbA1c
- Mayor edad
- Sexo: mujer
- % PP > 30 %



Model	AUC	95% CI	P-value
Model I: sex, age, FG, T2D duration, previous insulin treatment	0.838	0.725-0.951	0.000
Model II: Model I + C-peptide	0.923	0.852-0.996	0.000
Model III: Model I + %WL	0.923	0.851-0.996	0.000
Model IV: Model I + C-peptide + %WL	0.981	0.951-1.000	0.000

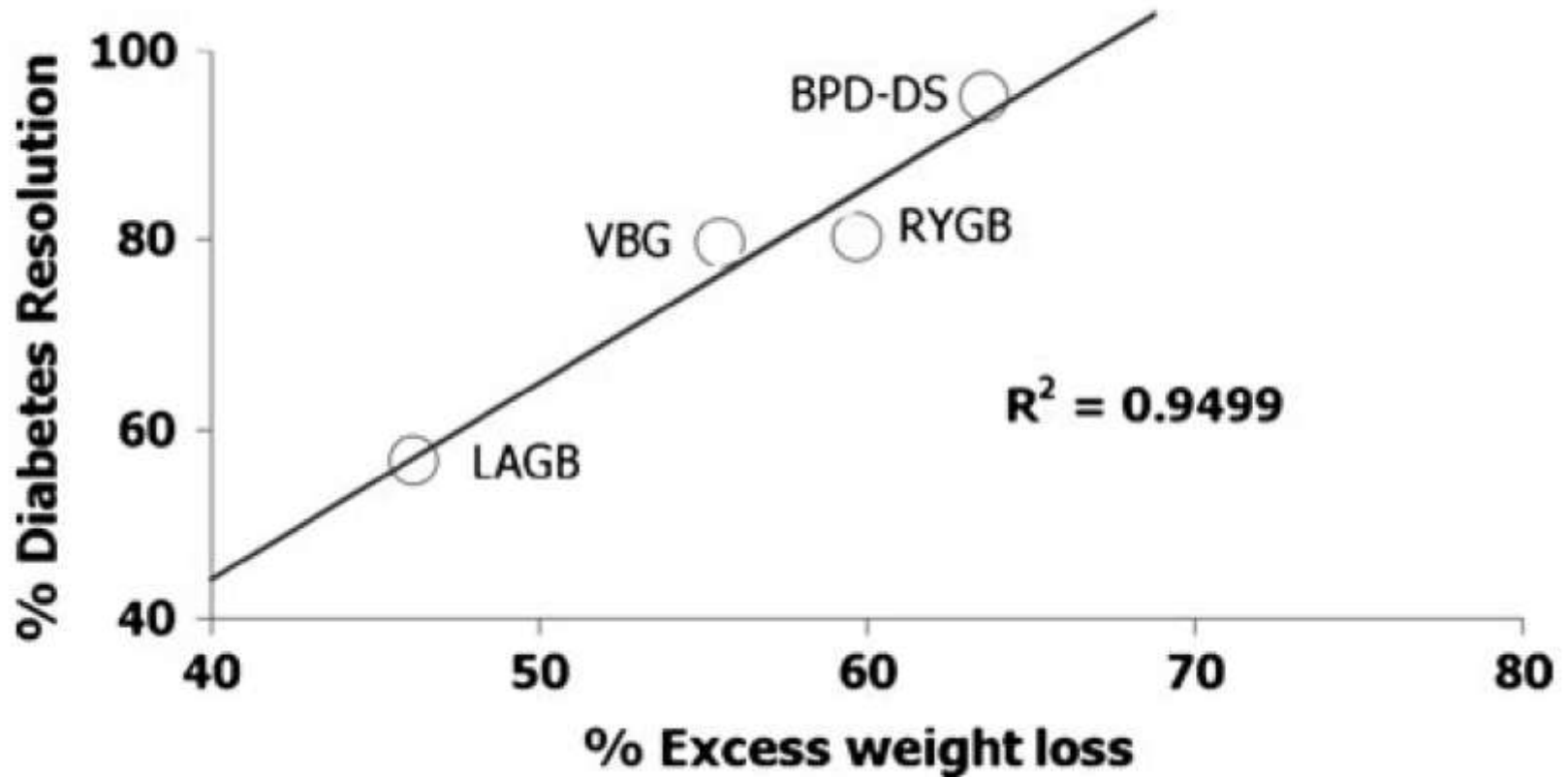
¿Qué ocurre con los “no remitores”?



Mecanismos de remisión de la DM

- **Restricción energética**
- **Disminución de peso**
- **Cambios hormonas gastrointestinales**
 - Ghrelina
 - Incretinas (céls L): GLP-1, PYY, OXM
- **Modificaciones intestino proximal (que contrarrestan acciones anti-incretinas)**
- **Incremento de sales biliares → estimulan GLP-1**
- **Cambios en la microbiota**

A mayor pérdida de peso mayor porcentaje de resolución de la DM



Endocrine and Nutritional Management of the Post-Bariatric Surgery Patient: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline



David Heber, Frank L. Greenway, Lee M. Kaplan, Edward Livingston, Javier Salvador, and Christopher Still

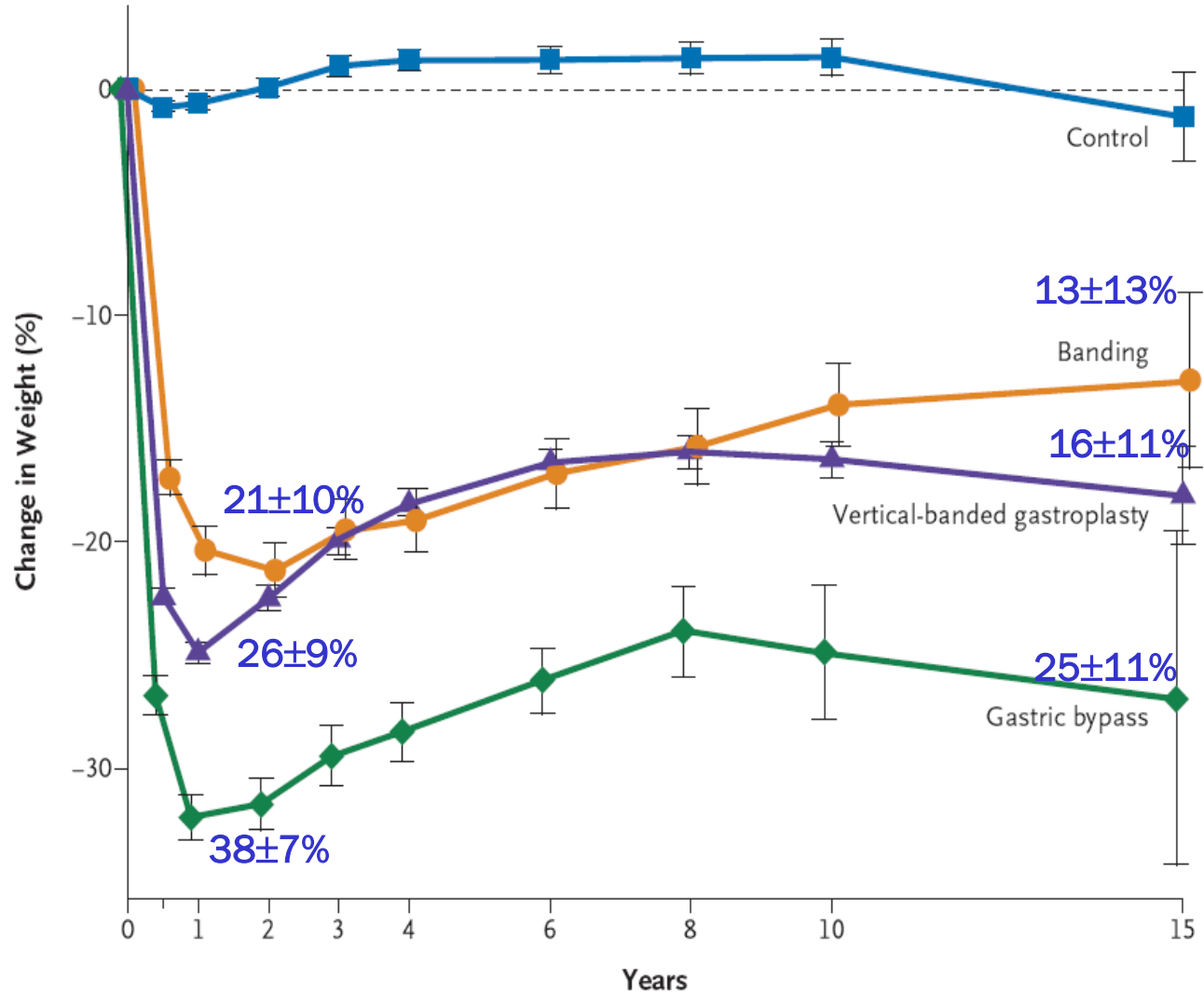
J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010 95: 4823-4843

“La cirugía bariátrica no es una garantía exitosa de pérdida de peso y mantenimiento a largo plazo”

Hasta el 50 % de los pacientes pueden recuperar del **20-30 %** del peso perdido a 10 años

(más acusado en técnicas restrictivas que bypass o malabsortivas)

Estudio SOS: con la recuperación del peso a largo plazo, la remisión de la DM pasó de un 73 % a un 36 %



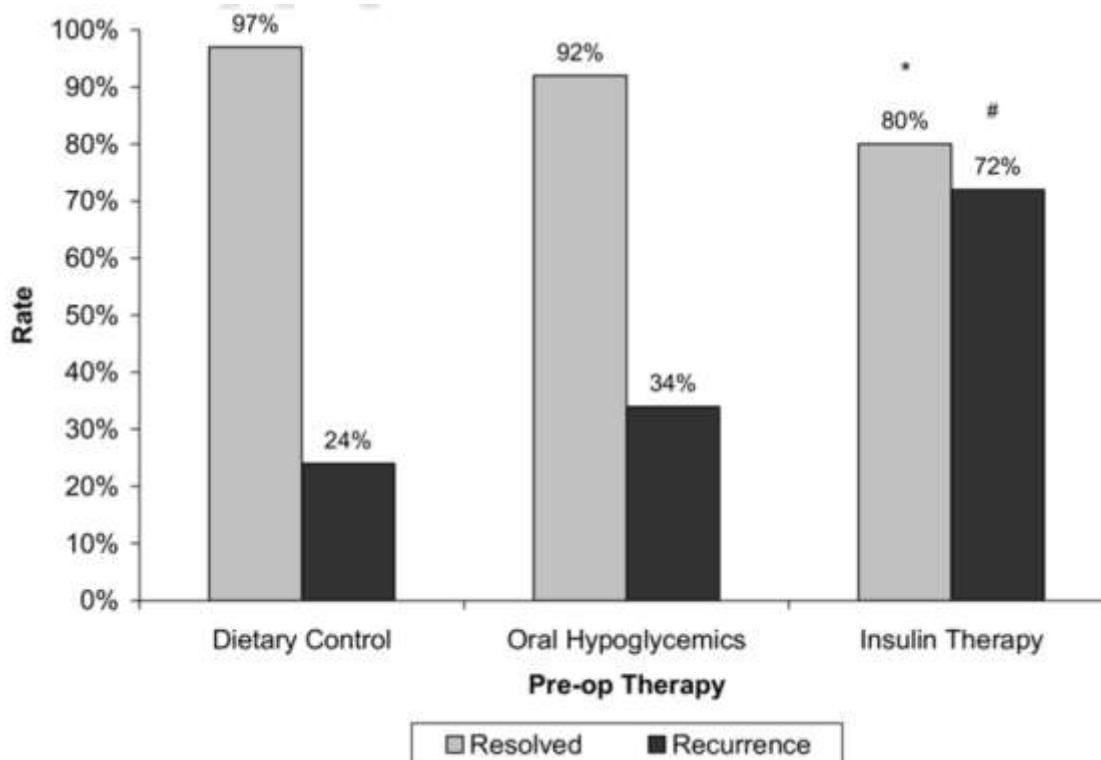
Original article

Analysis of factors associated with durable remission of diabetes after Roux-en-Y gastric bypass

Silas M. Chikunguwo, M.D., Ph.D.^{*}, Luke G. Wolfe, B.S., M.S., Patricia Dodson, M.S., Jill G. Meador, B.S.N., Nancy Baugh, B.S.N., John N. Clore, M.D., John M. Kellum, M.D., James W. Maher, M.D.

Department Surgery, Virginia Commonwealth University Medical Center, Richmond, Virginia

A total of 378 patients with T2DM, 177 (5-yr-follow-up rate 46.8%), who had undergone open or laparoscopic RYGB from 1993 to 2003, were available for the present study



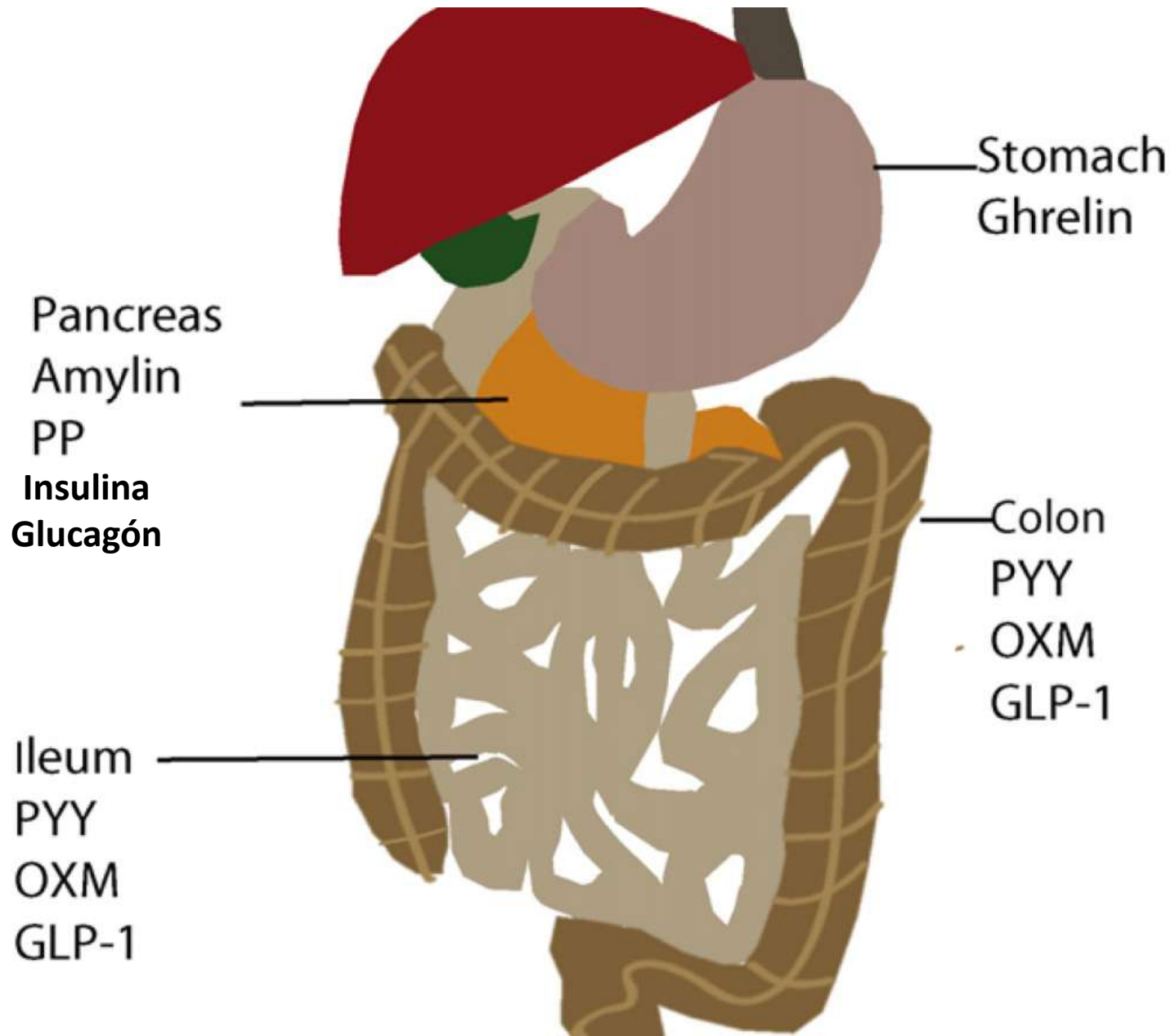
Tasa remisión

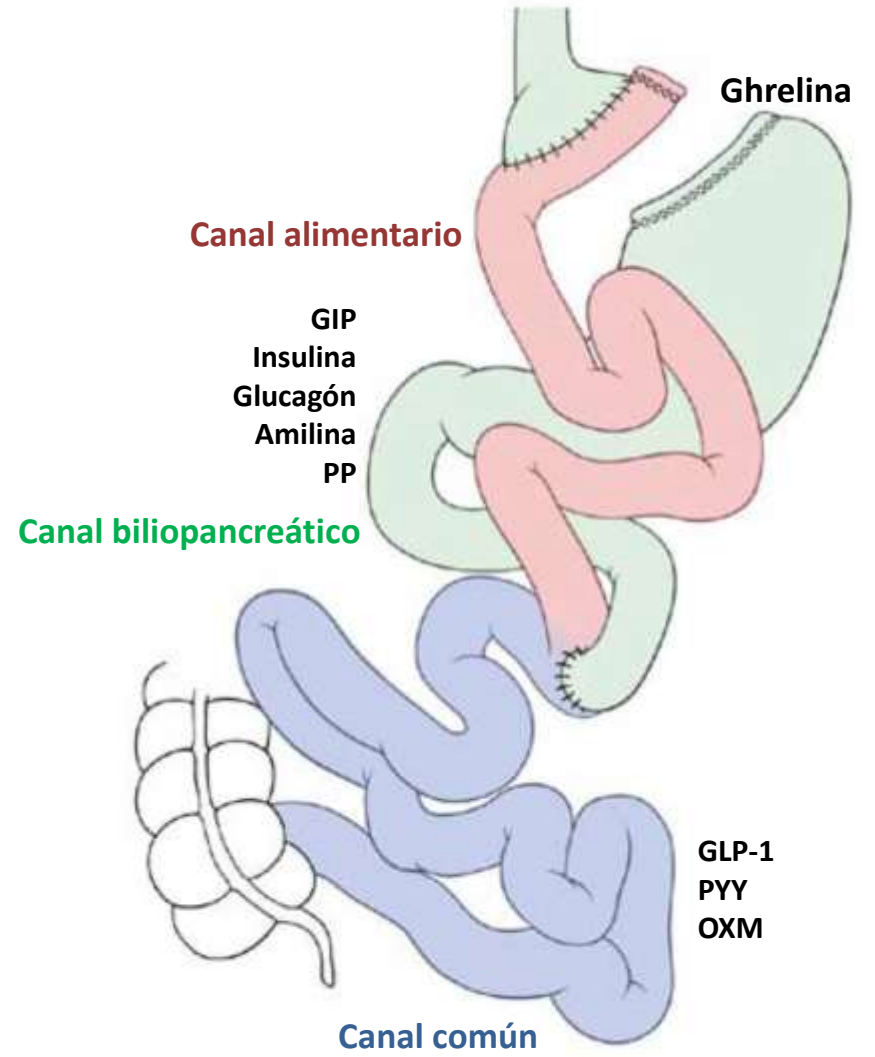
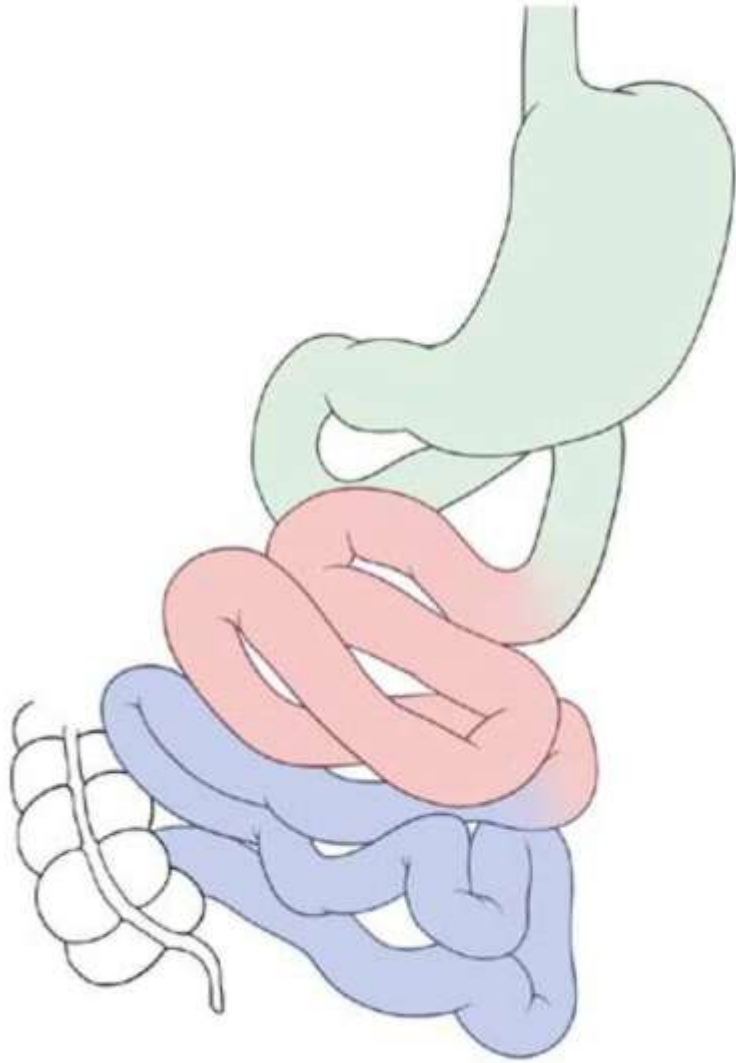
1 año: 88.7 %



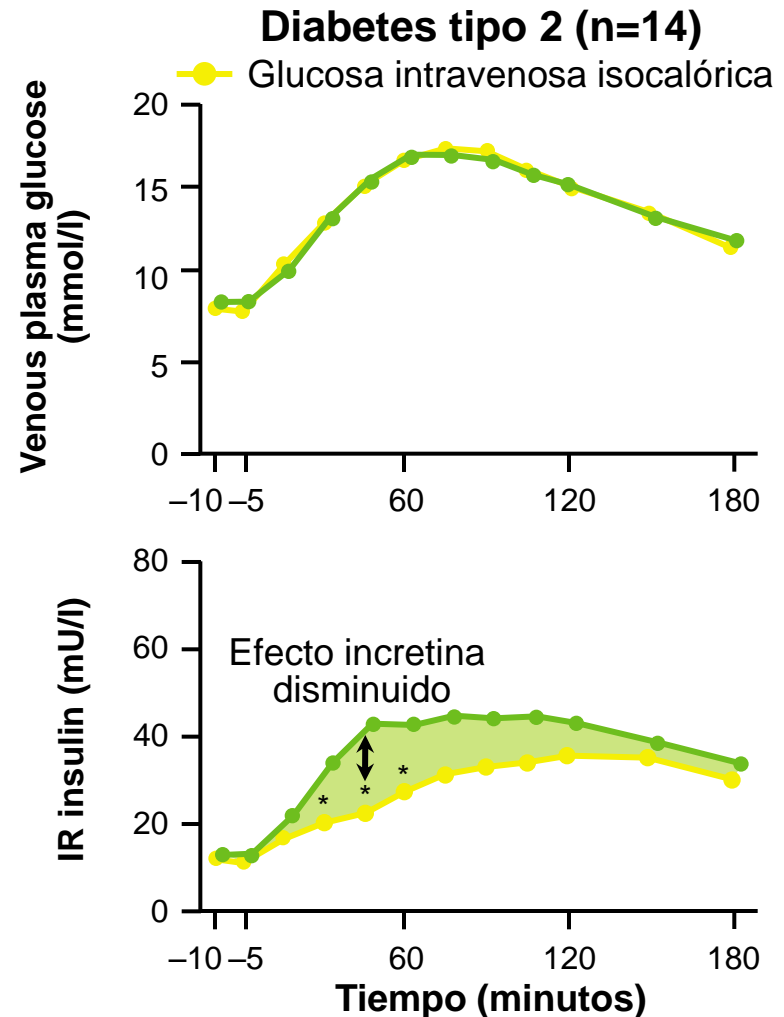
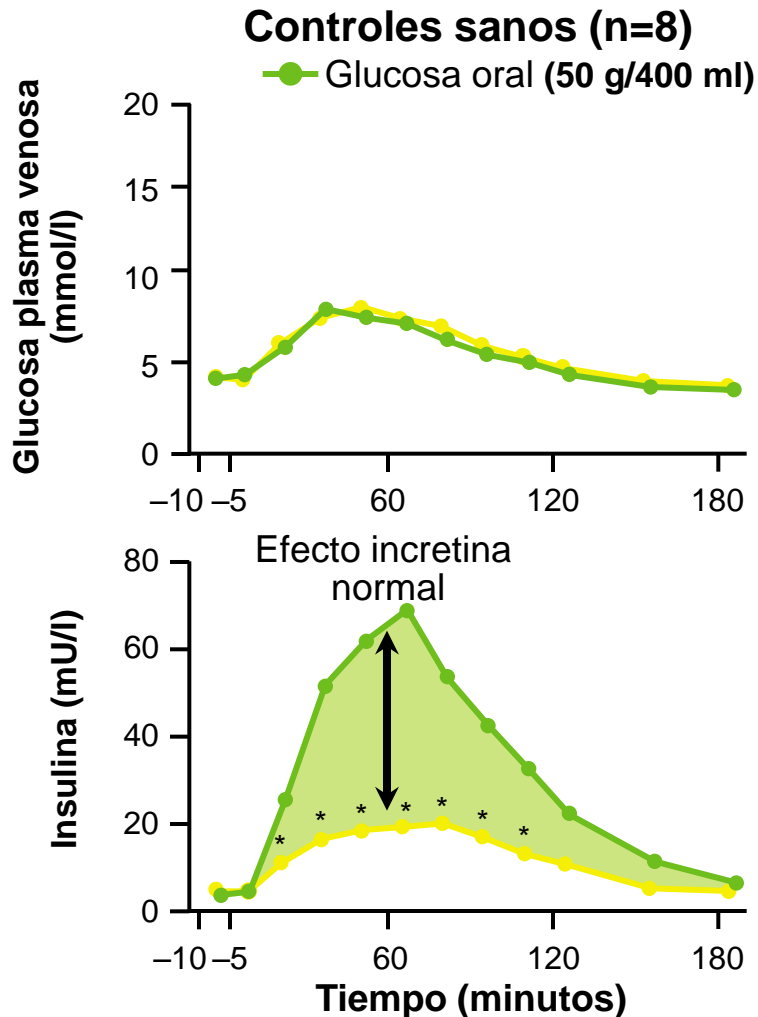
5 años: 56.7 %

El % EWL, sexo femenino, duración de la DM y el tratamiento son predictores mayores de recurrencia de DM2. La edad y la recuperación del peso son predictores menores.





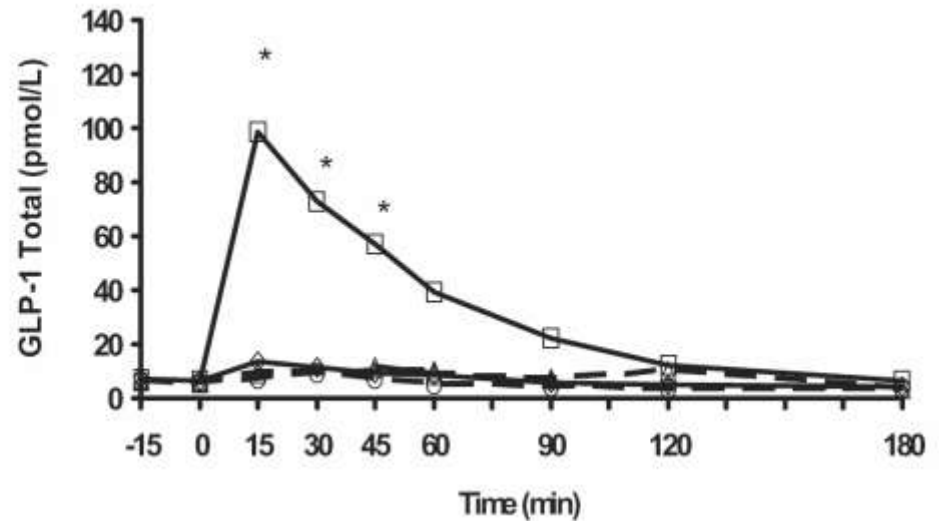
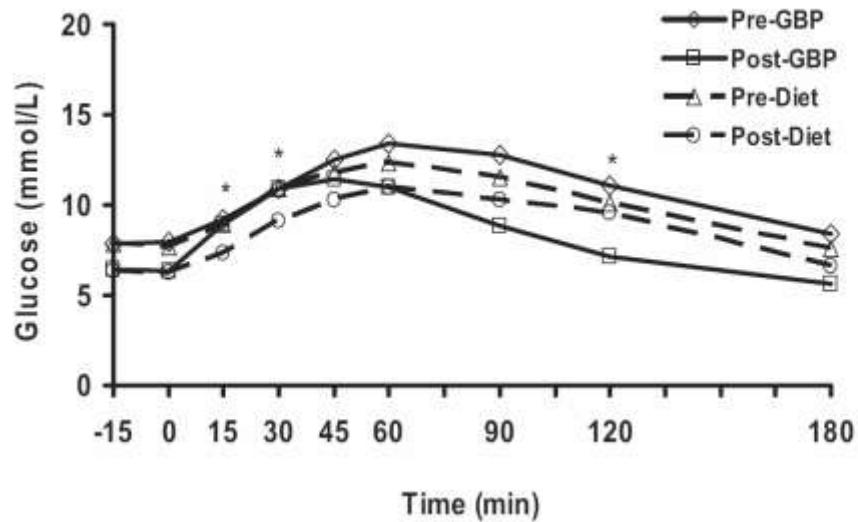
Hay que recuperar el estímulo incretínico en los diabéticos “como sea” → terapias incretínicas



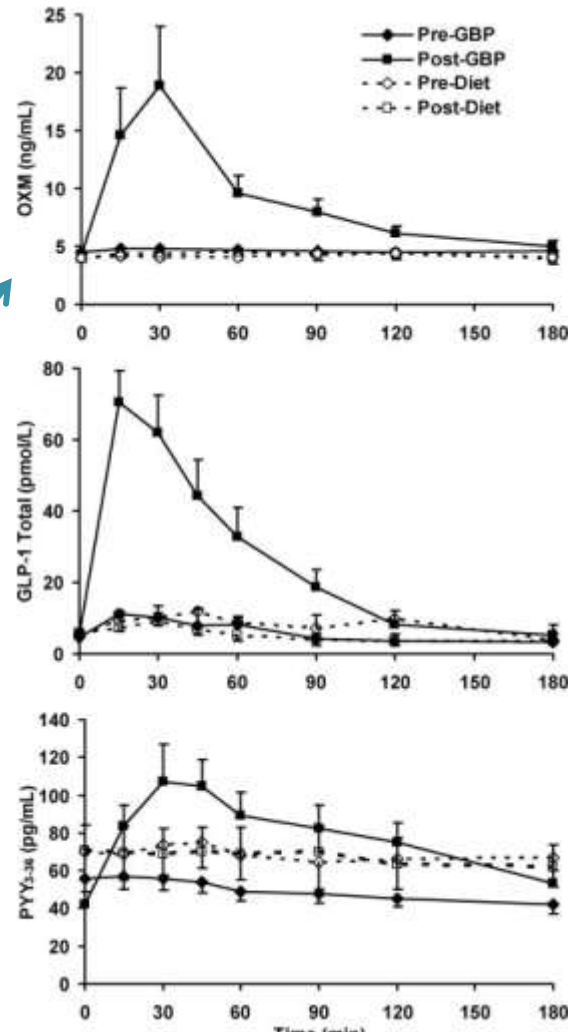
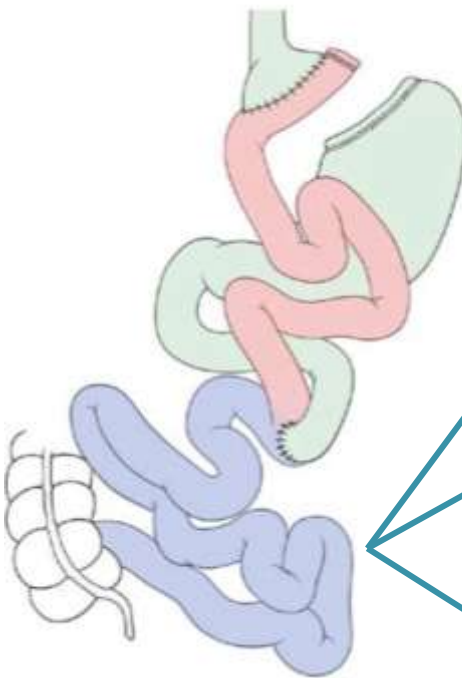
* $p \leq 0.05$ vs. respective value after oral loadl.

Adapted from Nauck M et al *Diabetologia* 1986;29:46–52.

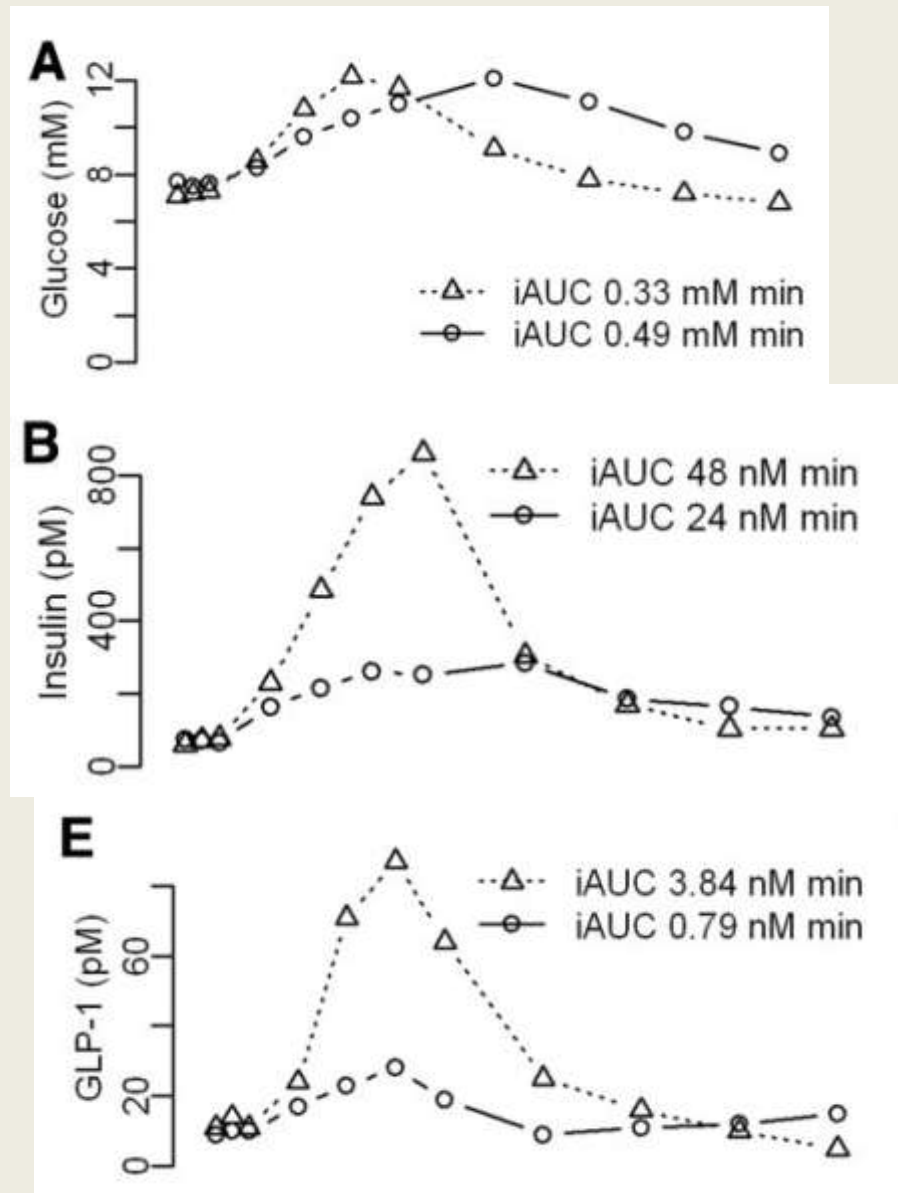
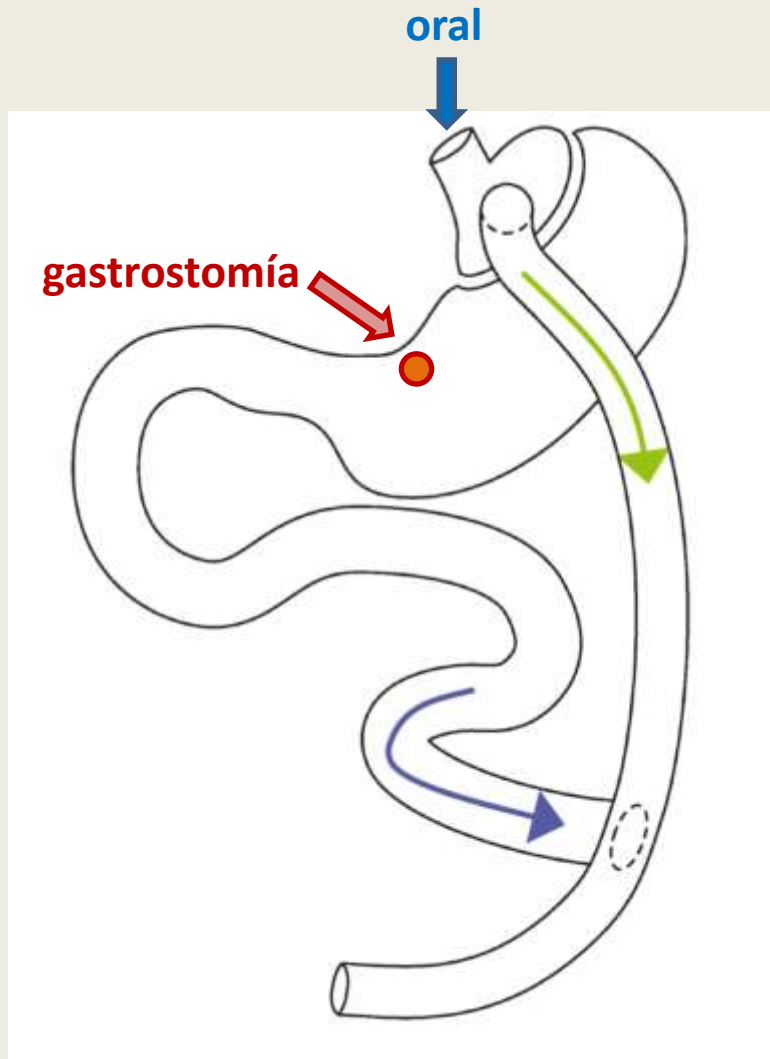
Efecto pérdida 10 kg peso con DMBC vs Bypass gástrico en DM2 SOBRE GLP-1



Efecto pérdida 10 kg peso con dieta vs Bypass gástrico (1 m) en DM2 sobre incretinas



Efecto de la secreción GLP-1 tras administración oral o por gastrostomía de una comida test

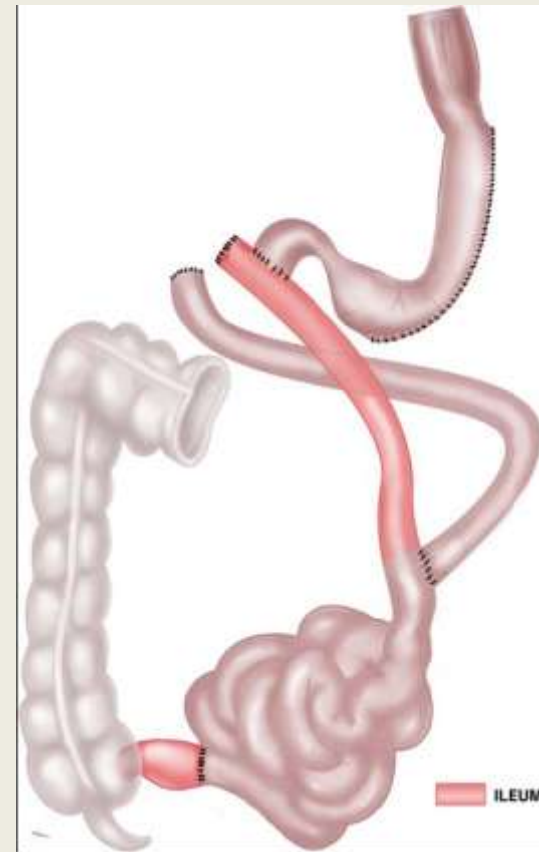
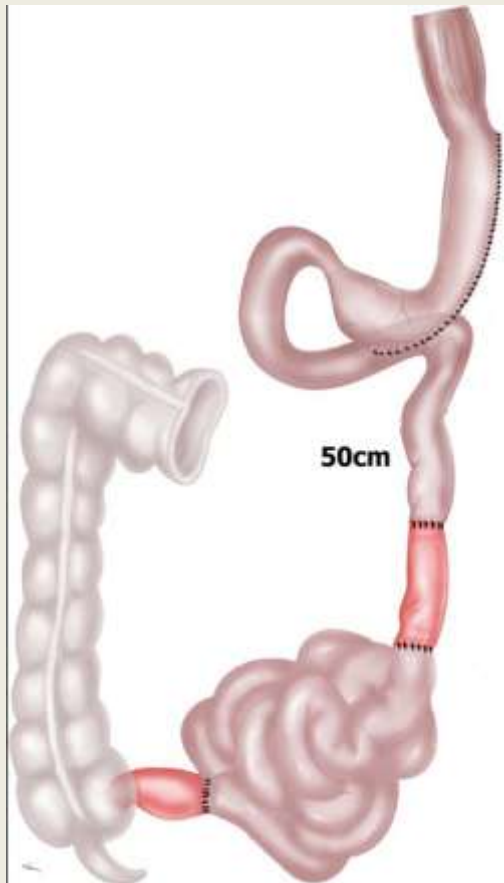


Laparoscopic treatment of type 2 diabetes mellitus for patients with a body mass index less than 35

A. L. DePaula · A. L. V. Macedo · N. Rassi ·
C. A. Machado · V. Schraibman · L. Q. Silva ·
A. Halpern

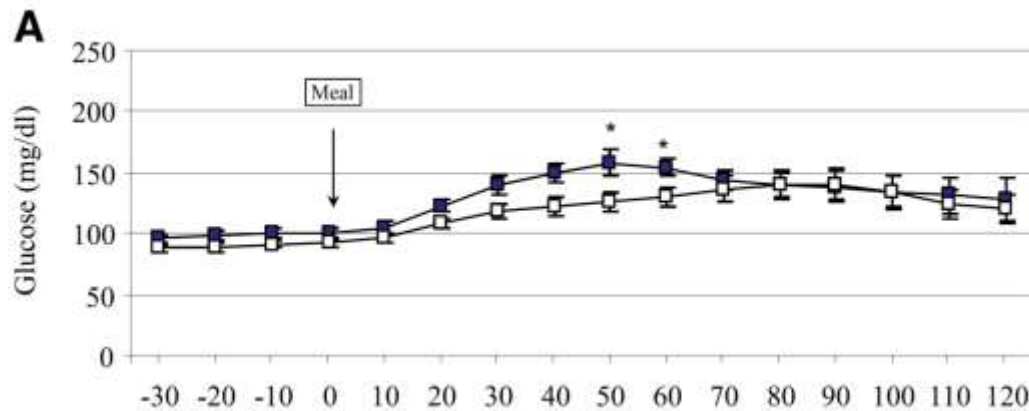
© Springer Science+Business Media, LLC 2007

Precocidad del estímulo incretínico: Interposición ileal

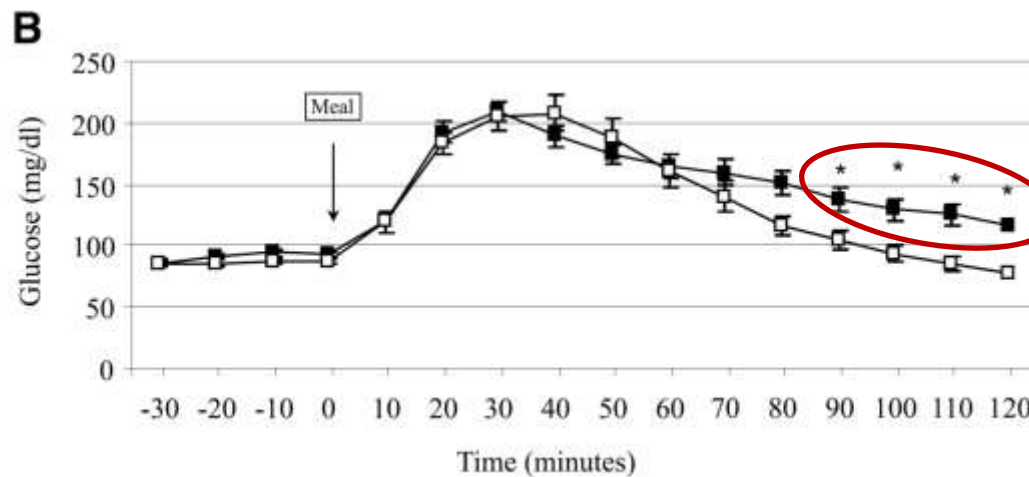


¿Qué sucede si bloqueamos la acción de GLP-1 con exendina 9-39 ?

CONTROLES

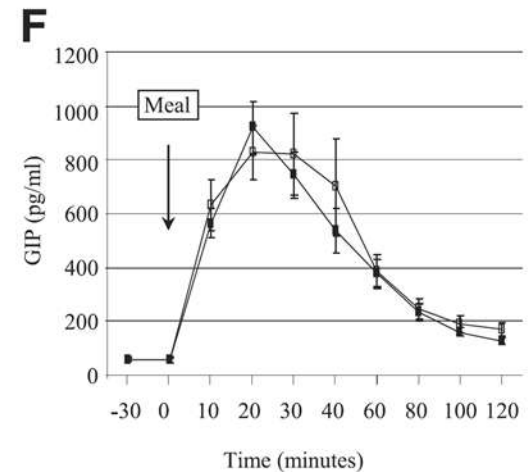
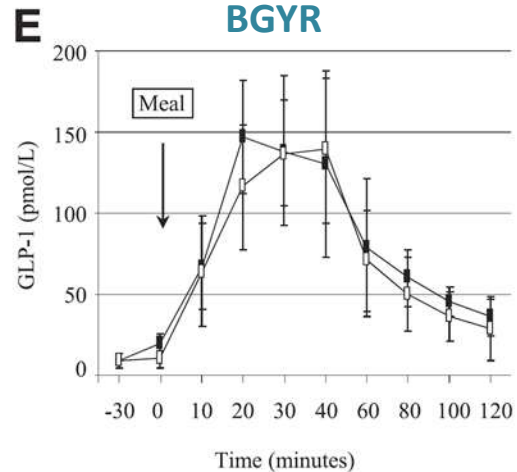
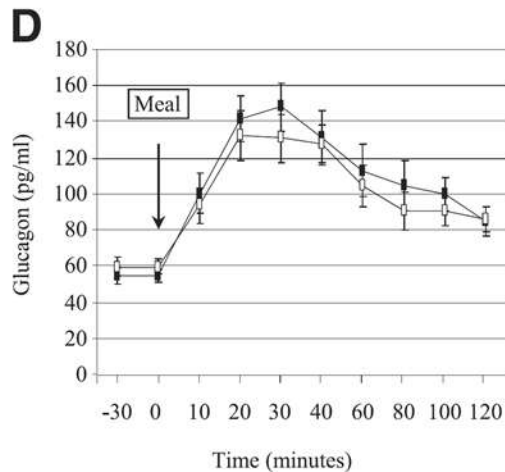
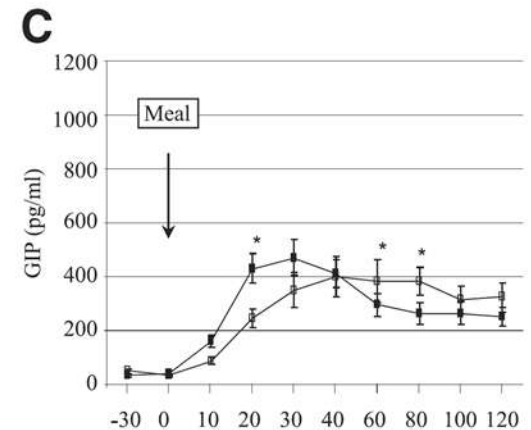
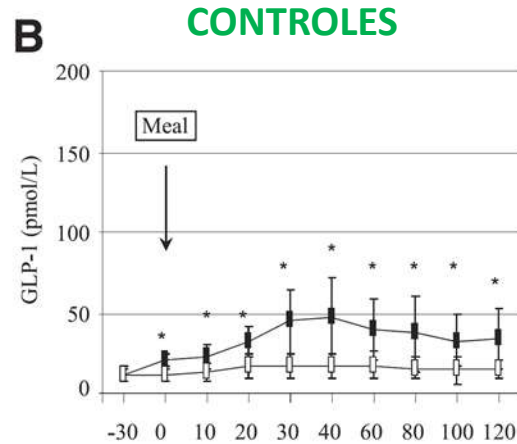
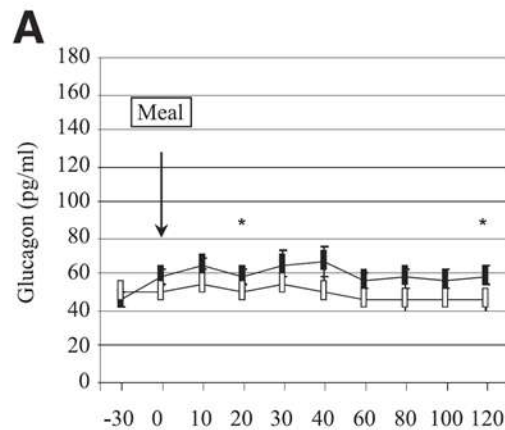


BGYR



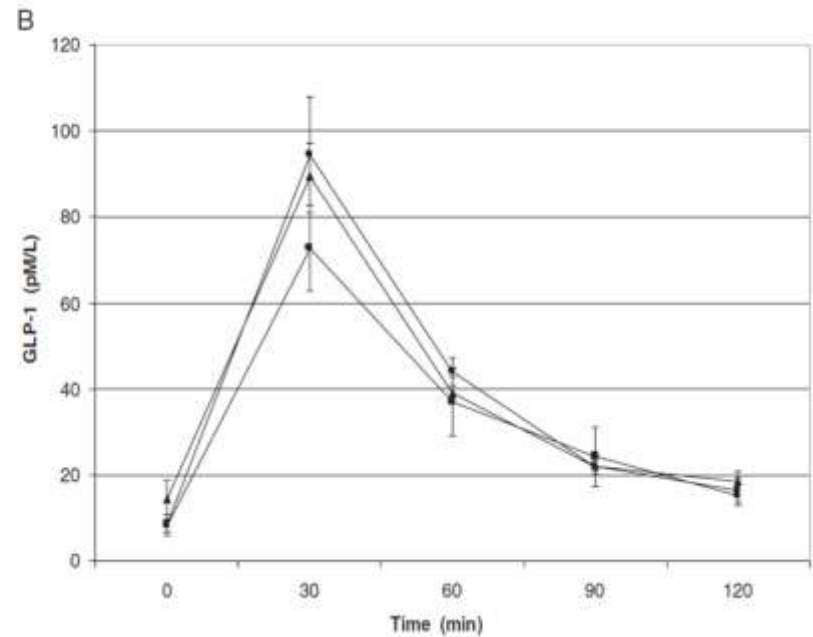
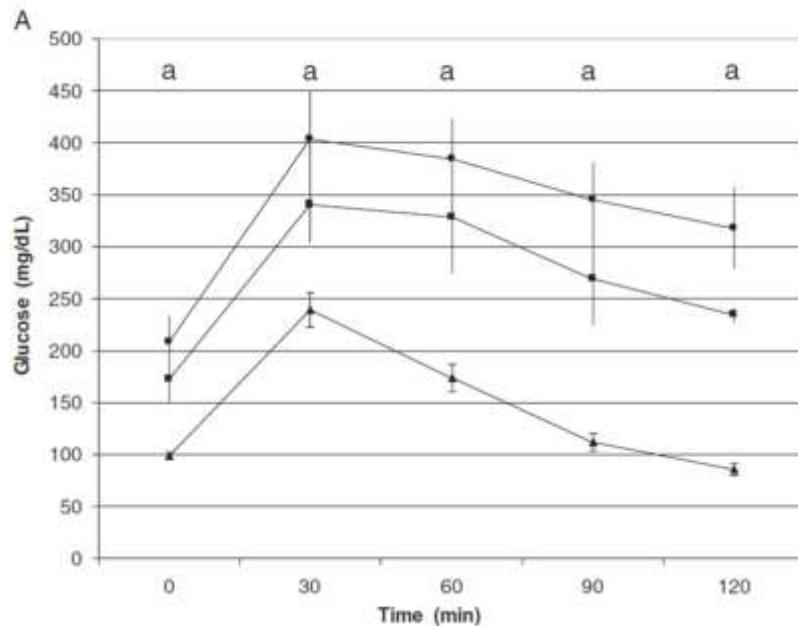
- Suero salino
- Exendina 9-39

¿Qué sucede si bloqueamos la acción de GLP-1 con exendina 9-39 ?



- Suero salino
- Exendina 9-39

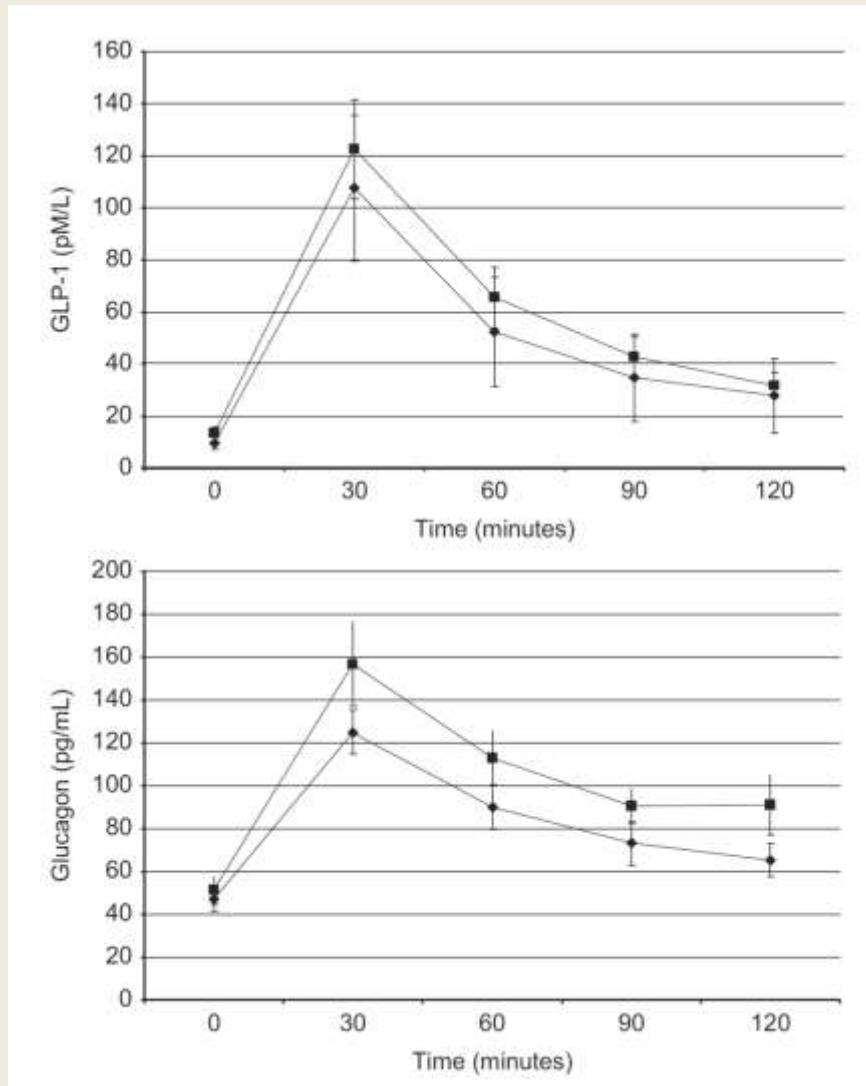
Efecto de la secreción de GLP-1 en remitores, no remitores y reaparición de la DM



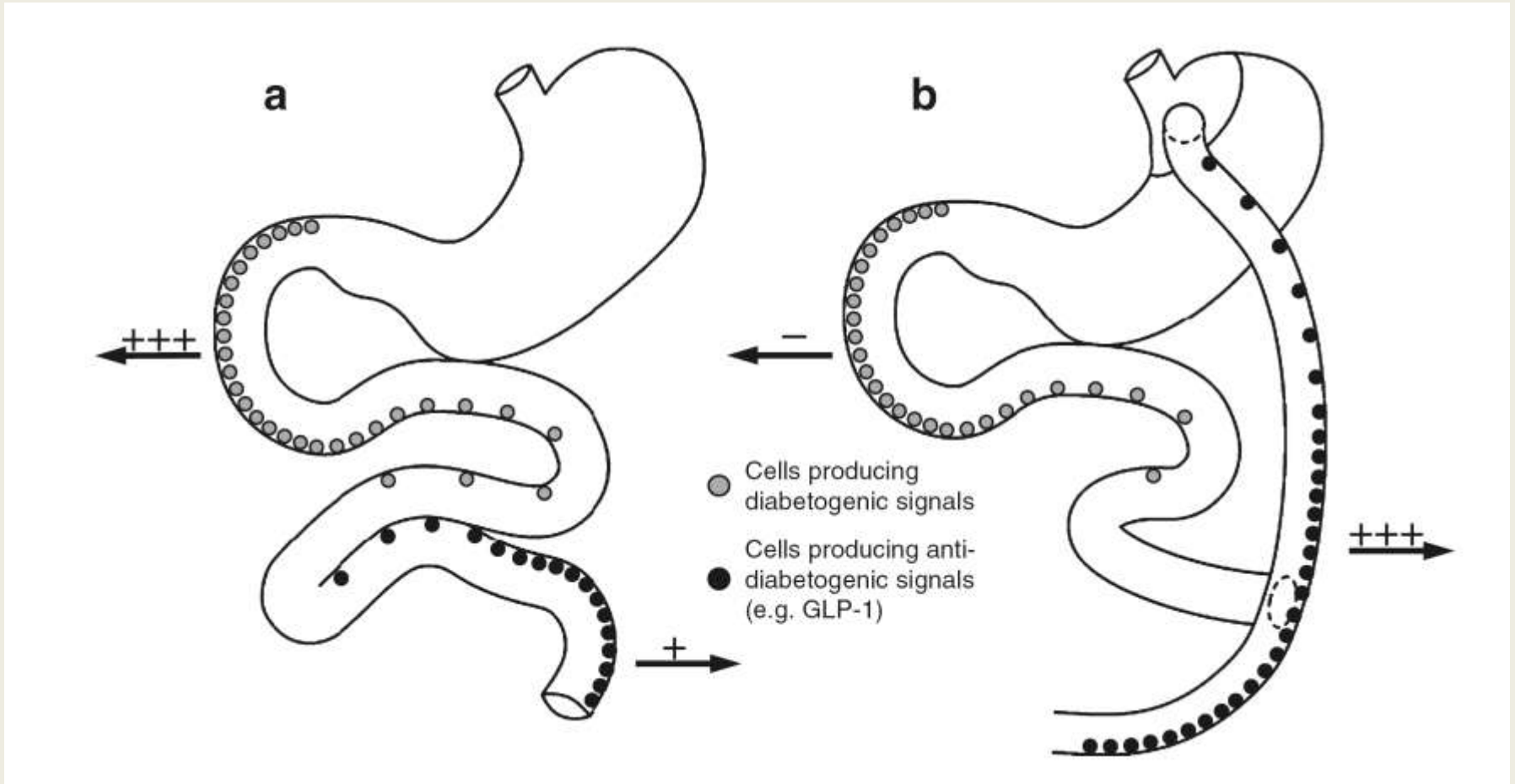
El índice insulinogénico y el índice de disposición tras test comida y FSIVGTT fueron mejores en los remitores.

La integridad de la funcionalidad de la célula- β es clave en la resolución de la DM

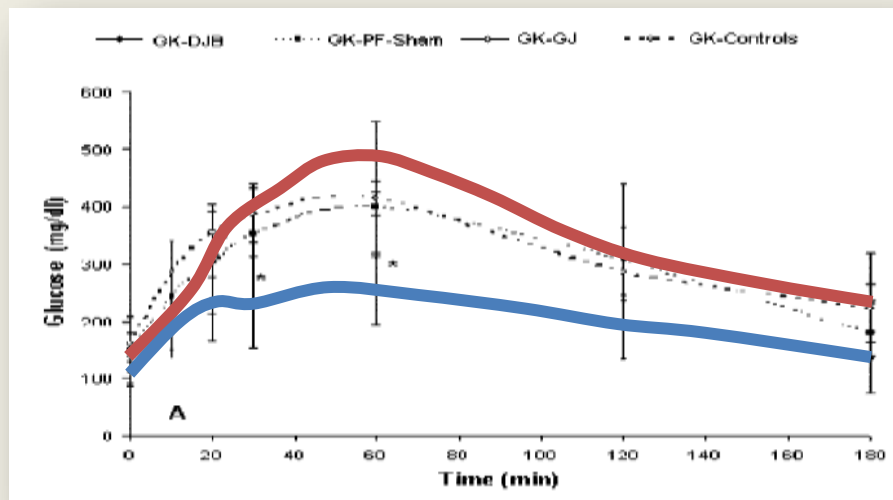
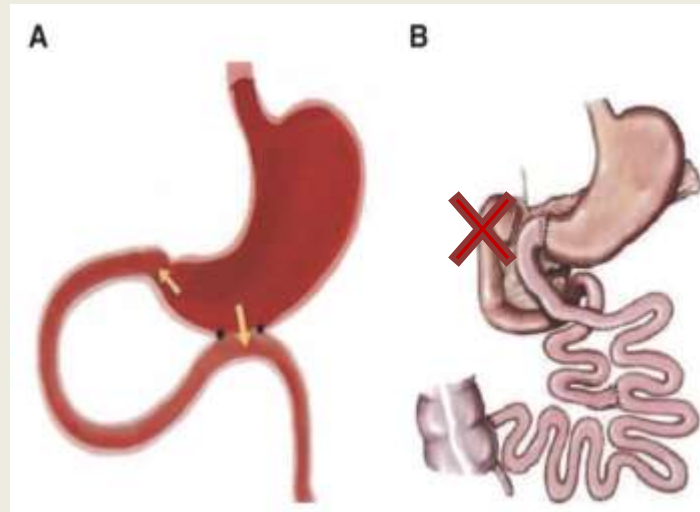
El control metabólico no mejora en DM-1, pese a incremento de GLP-1 tras BGYR



Teoría intestino proximal (foregut)

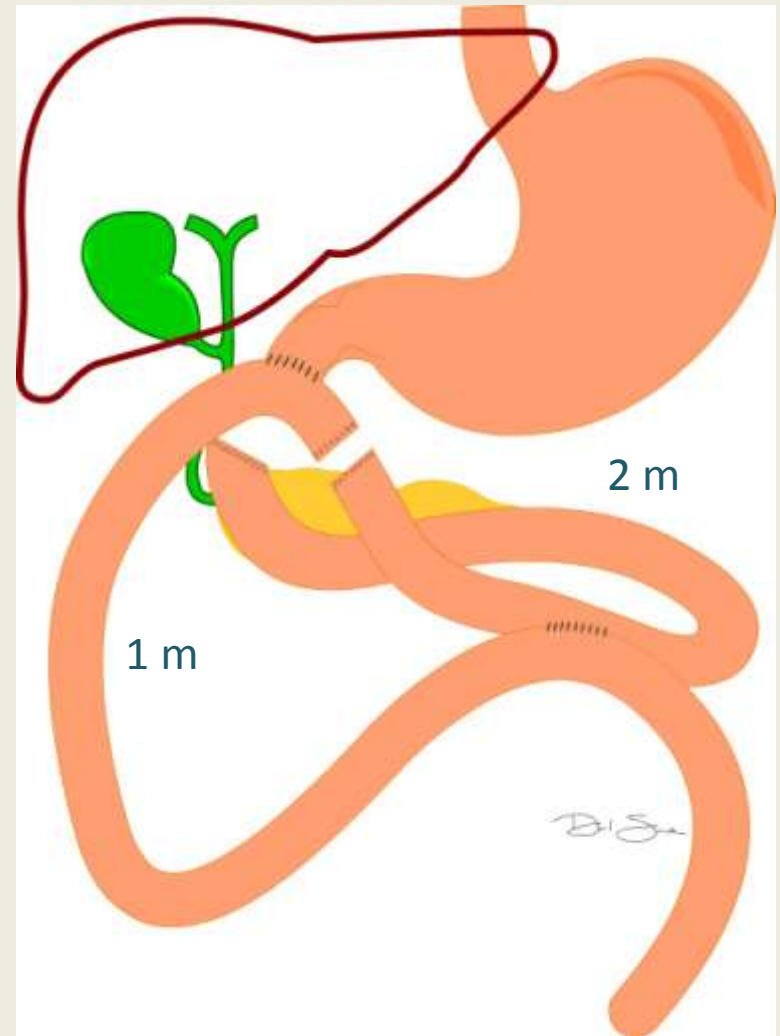
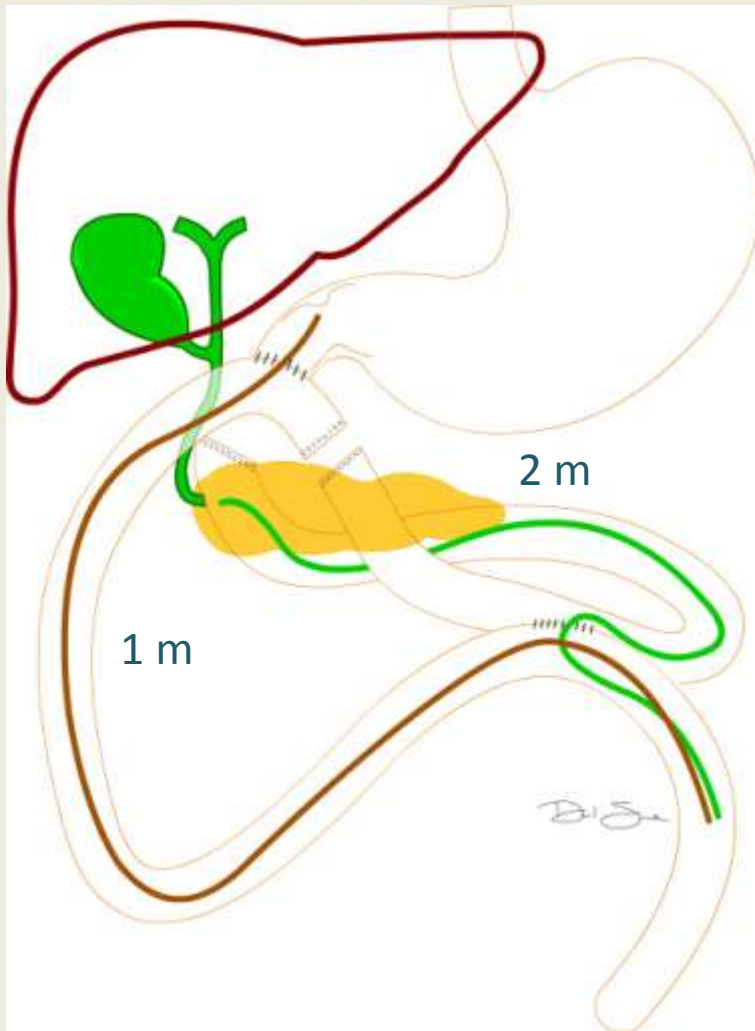


La exclusión yeyuno proximal se relaciona con la mejoría precoz de la diabetes (pero no si existe paso de nutrientes –ej. Gastro-yeyunostomía)

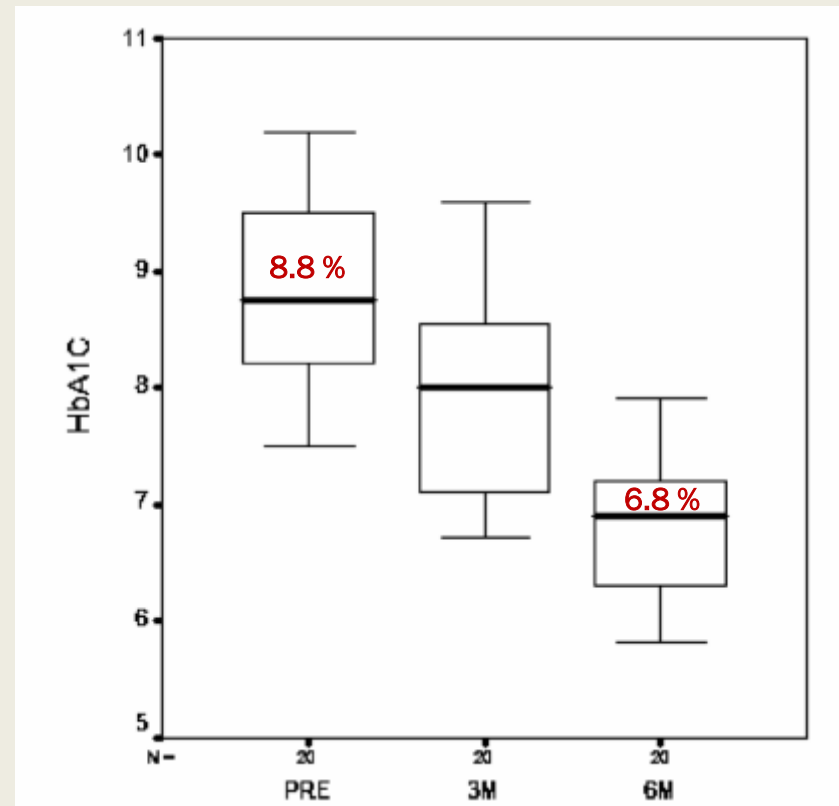
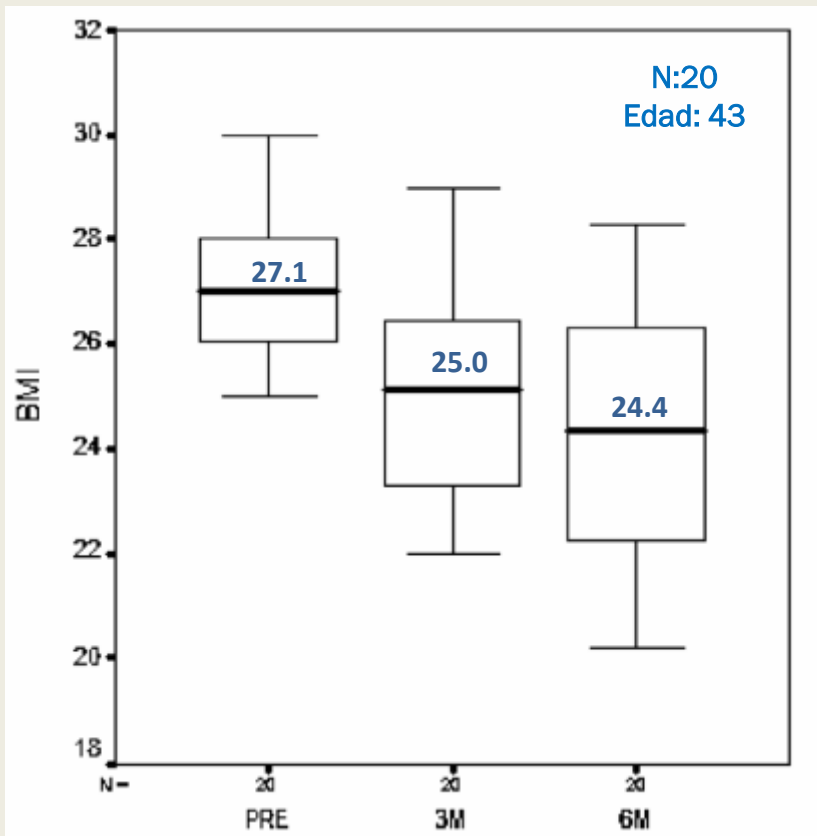


Gastro-yeyunostomía
Bypass Duodeno-Yeyunal

Laparoscopic Duodenal–Jejunal Exclusion in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus in Patients with BMI < 30 kg/m² (LBMI)



Laparoscopic Duodenal–Jejunal Exclusion in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus in Patients with BMI < 30 kg/m² (LBMI)



Dispositivo endoluminal duodeno-yeyunal íntegro o fenestrado en DM-2

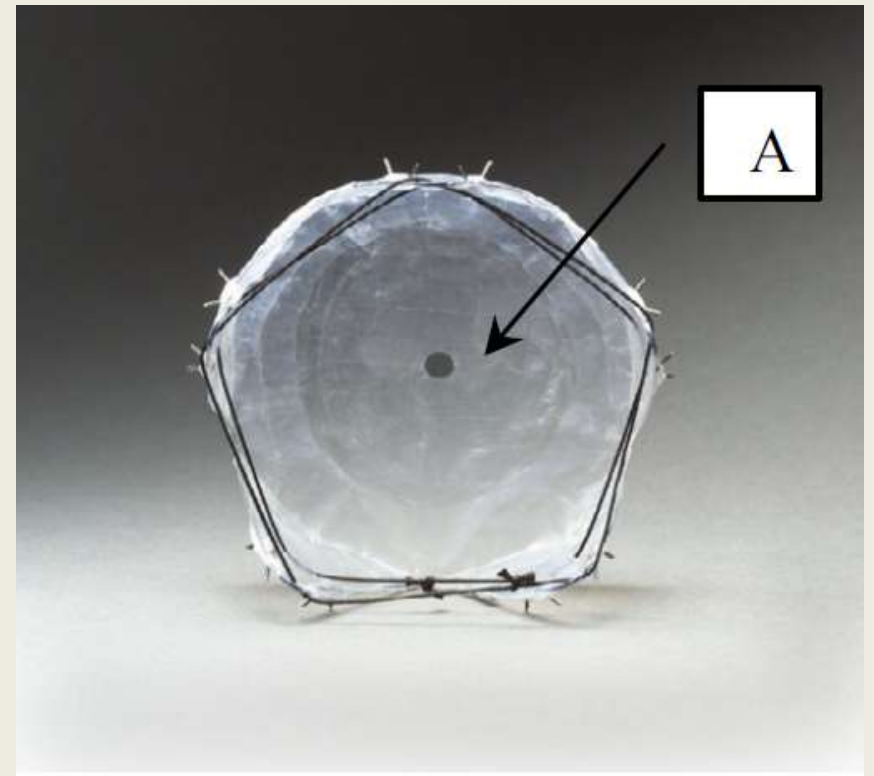
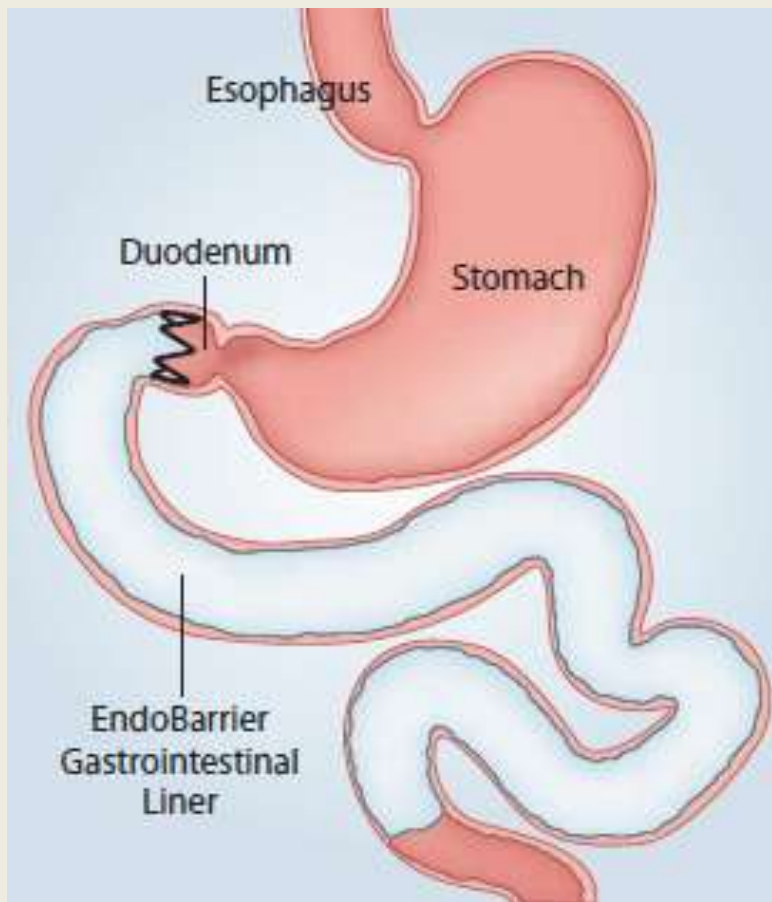


Original article with video

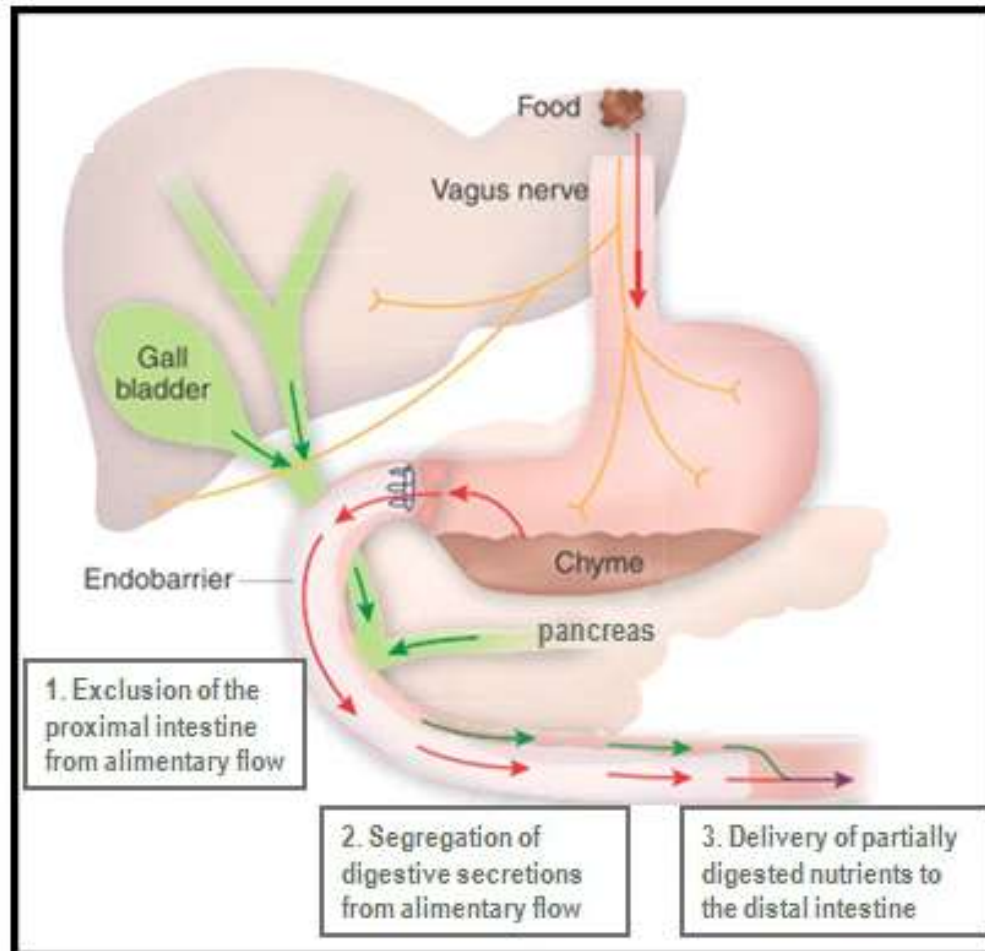
First human experience with endoscopically delivered and retrieved duodenal-jejunal bypass sleeve

Leonardo Rodriguez-Grunert, M.D.^a, Manoel Passos Galvao Neto, M.D.^b,
Munir Alamo, M.D.^a, Almino Cardoso Ramos, M.D.^b, Percy Brante Baez, M.D.^a,
Michael Tarnoff, M.D., F.A.C.S.^{c,*}



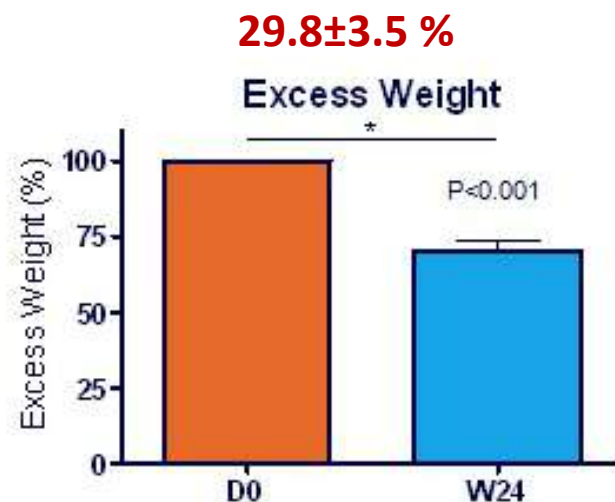
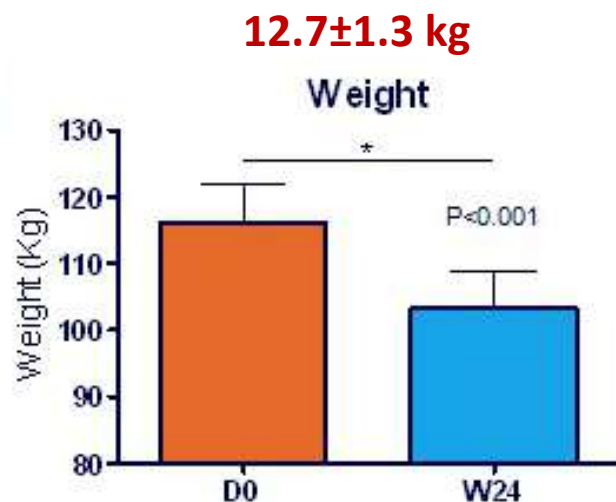


Effects of the DJBL

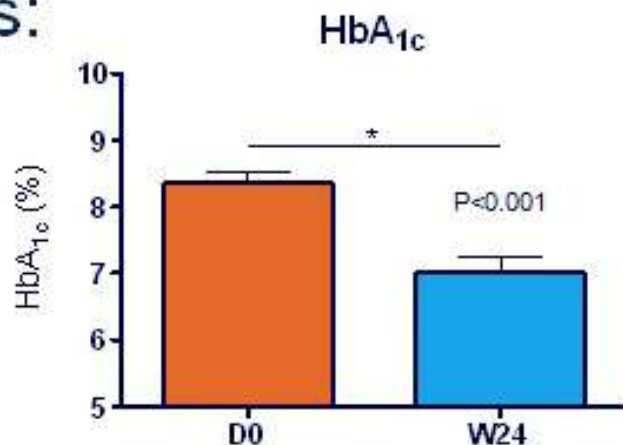


Weight loss and diabetic improvement

Weight:

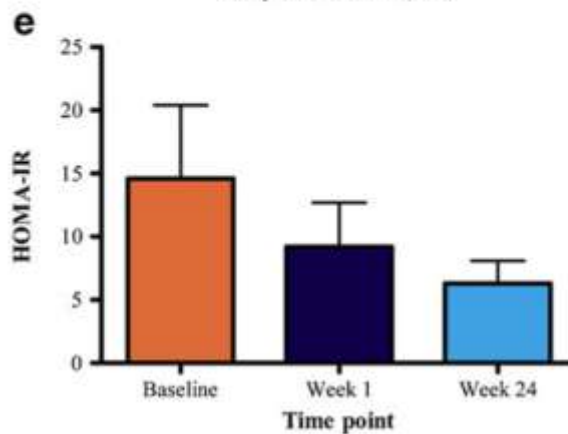
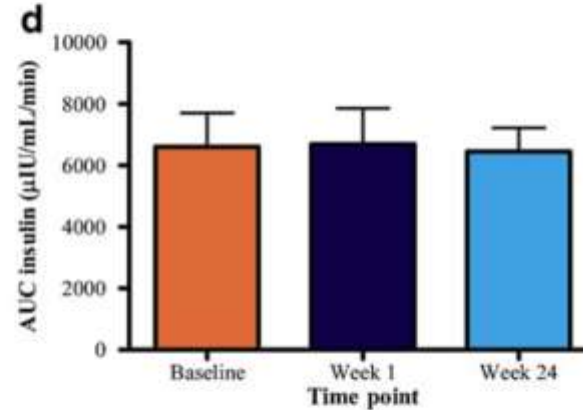
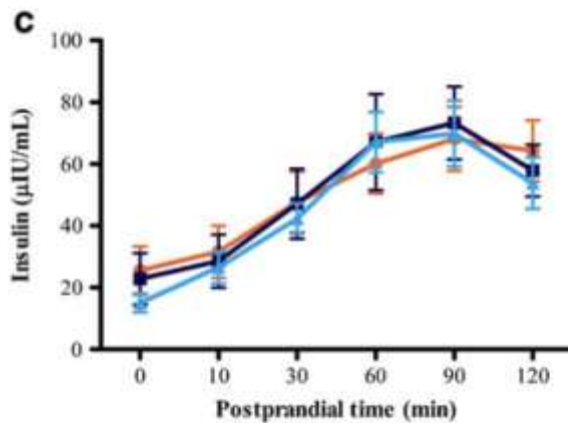
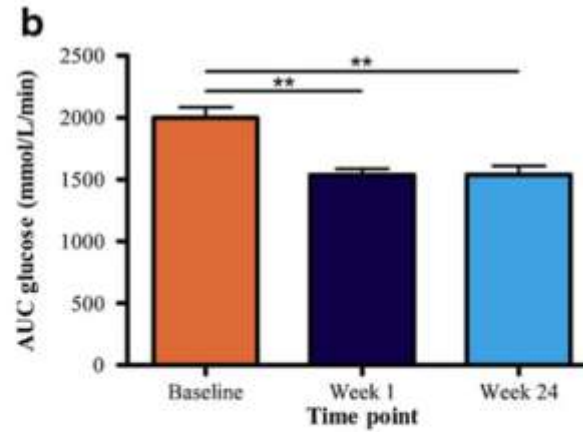
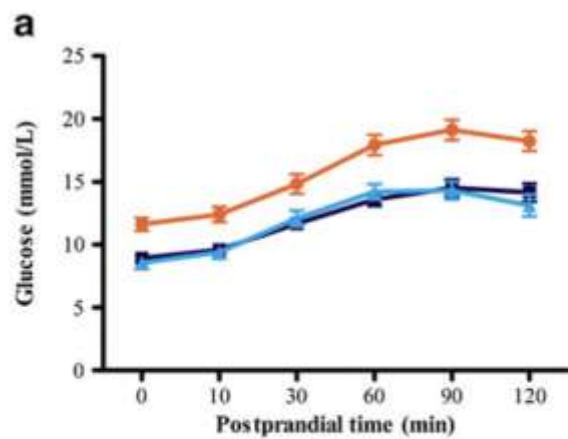


Diabetes:

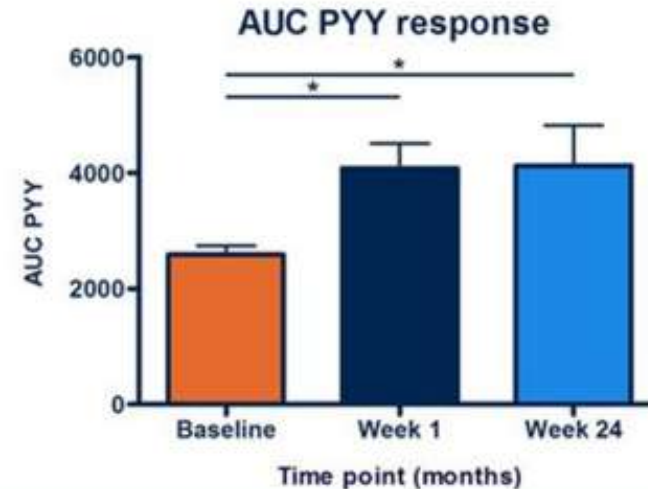
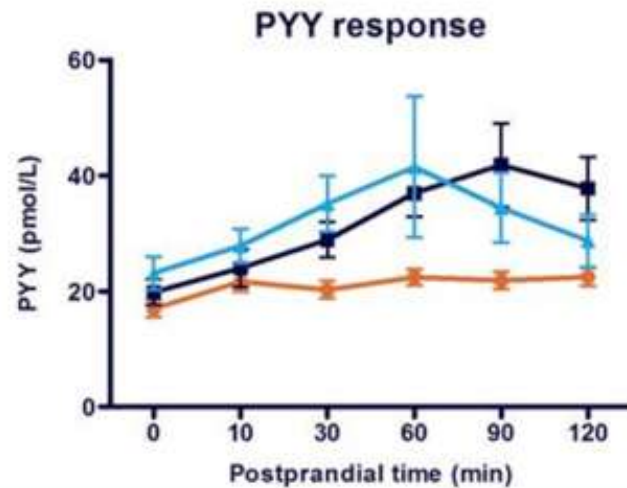
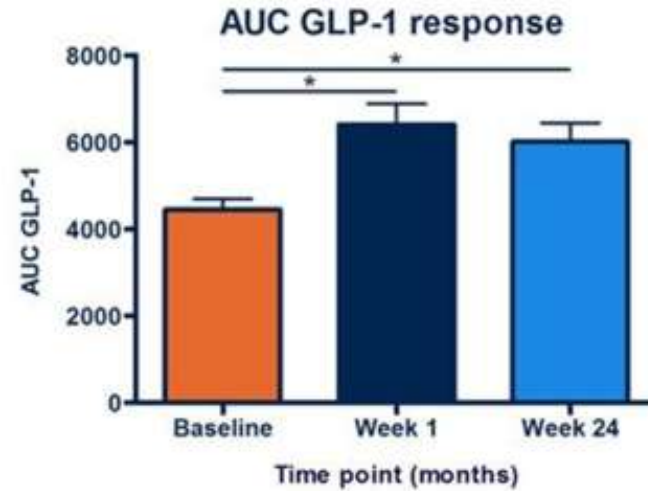
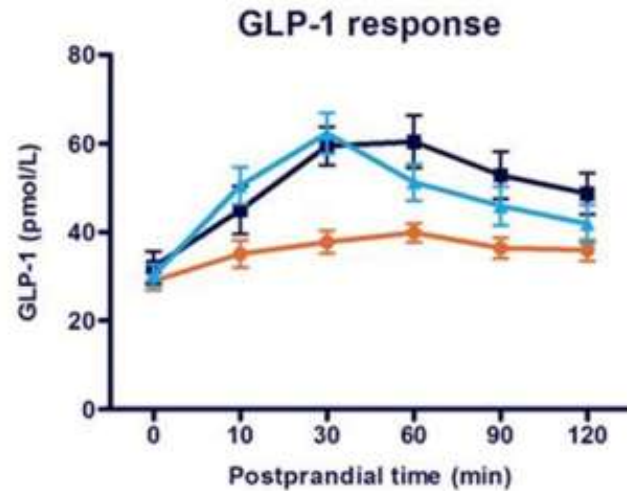


Reduction of
anti-diabetic
medication in
16/17 patients

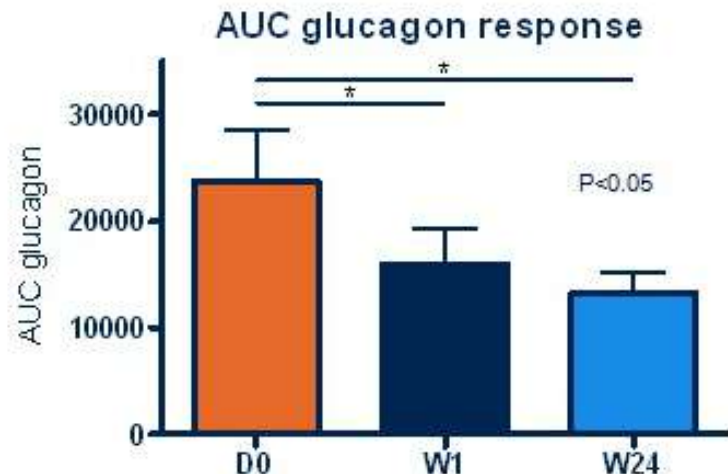
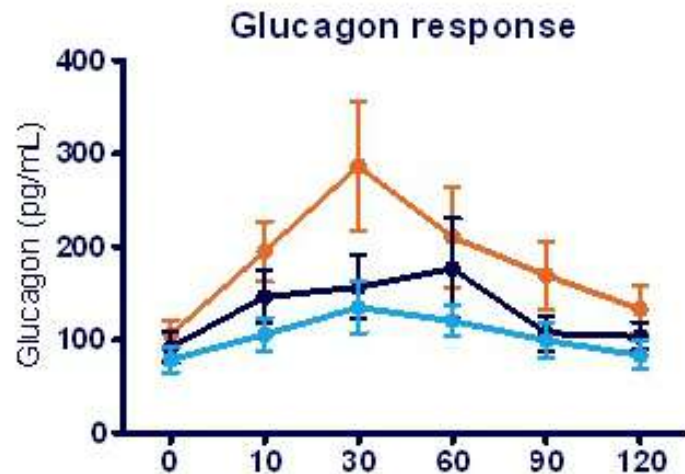
8.4±0.2 % 7.0±0.2 %



Increase in postprandial GLP-1 and PYY



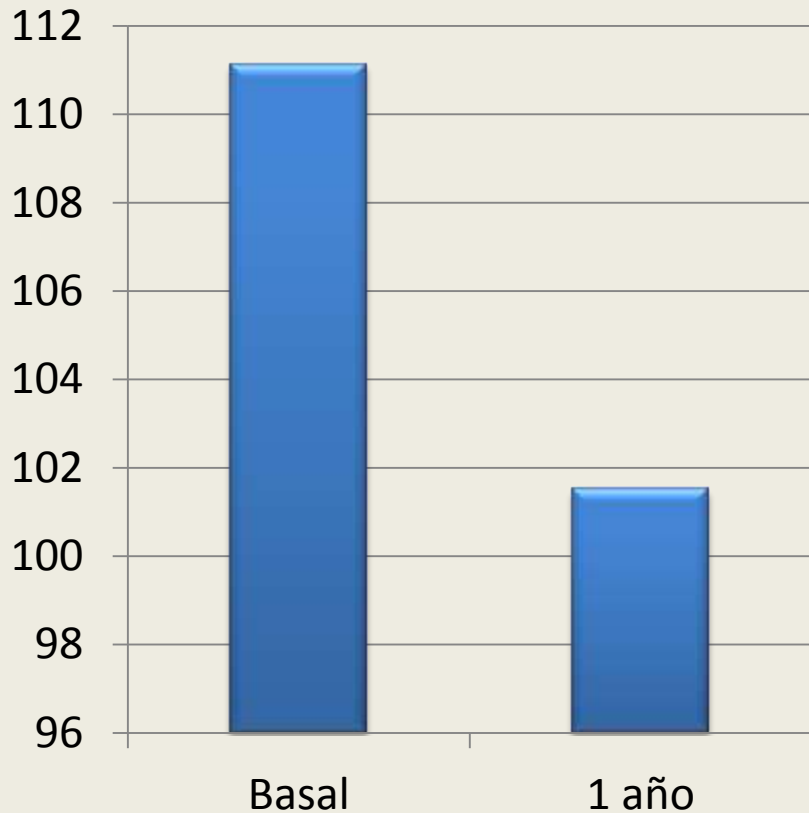
Normalization of glucagon response



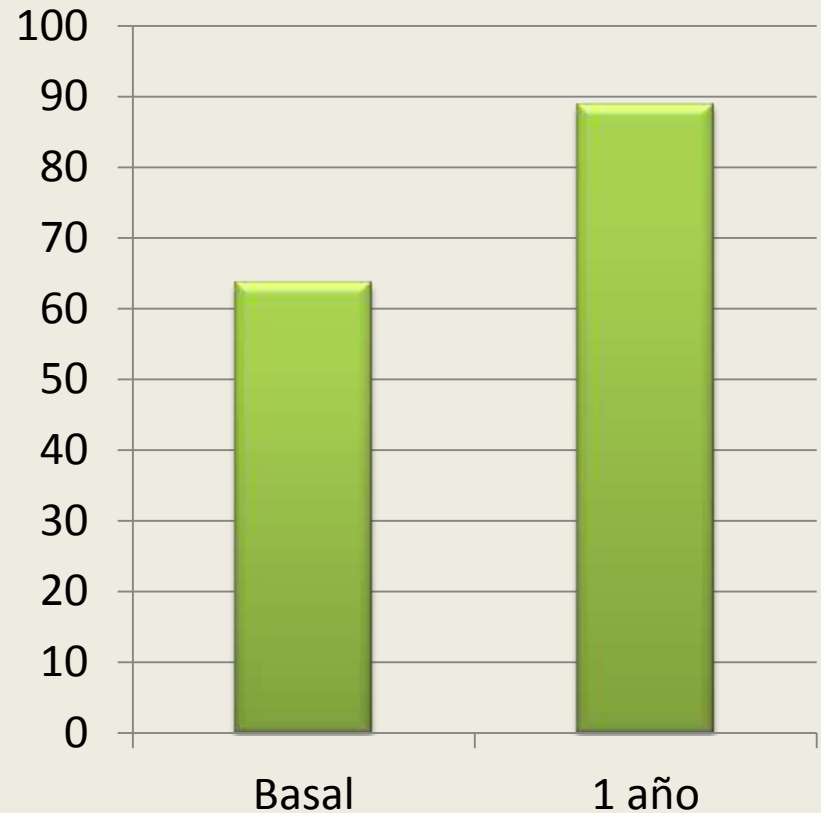
Este dispositivo no llega a aclarar si la mejoría en el control metabólico se debe a la exclusión duodenal, a la reducción de peso o a las acciones incretínicas

Exprimiendo las acciones de GLP-1: Efectividad de Liraglutide en reaparición DM tras cirugía bariátrica

Peso (kg)



Hb A1c < 7 %

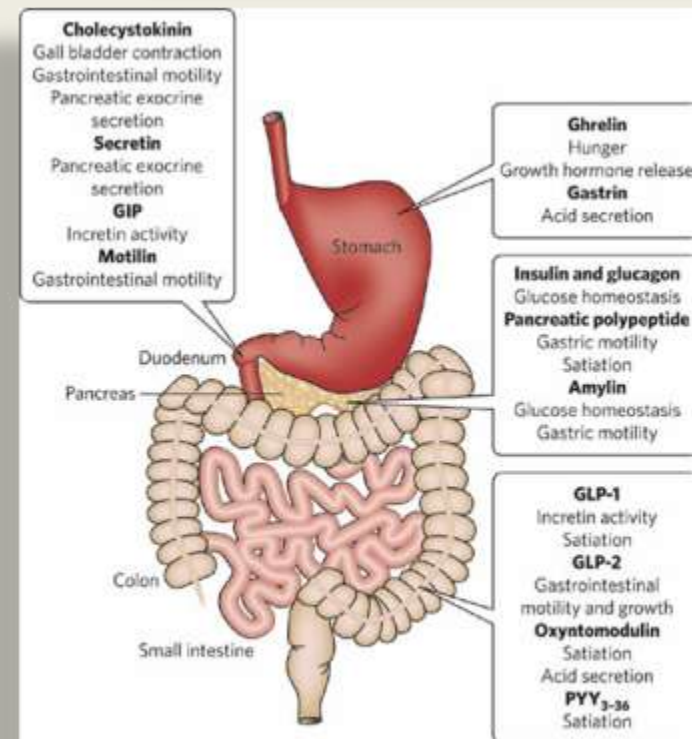
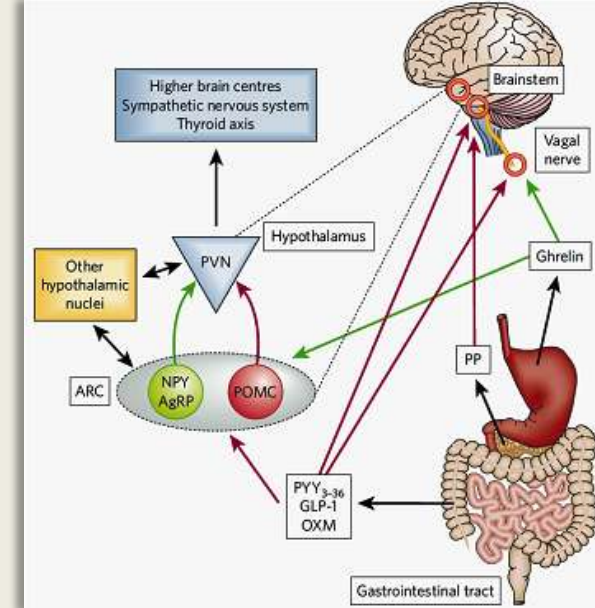


11 pacientes de $54,4 \pm 9,9$ años; IMC $41,8 \pm 10,3$; DM de 10 años evolución, 3,6 años postcirugía. HbA1c $6,6 \pm 1,4$

Gorgojo JJ. Congreso SEEN-2013

Selección de genes candidatos

Gen	SNP	Cromosoma	Asociación
Estudio de Haplotipos			
glucagon-like peptide 1 receptor	rs877446	6	No descrito
	rs6923761		
	rs932443		
	rs2268640		
	rs10305439		
	rs2143734		
peptide YY	rs2700831	17	Diabetes tipo2 ,Obesidad
	rs1618809		
	rs9890045		
	rs1684668		
KCNJ11	rs5219	11	Diabetes tipo 2
	rs5215		
	rs2285676		
	rs5218		
TCF7L2	rs7903146	10	Asociados a diabetes tipo 2 y efecto incretina
	rs12255372		
neuropeptide Y receptor Y2	rs6849115	4	Diabetes tipo2 ,Obesidad
	rs1109992		
	rs6857715		
	rs1047214		
	rs17304901		
neuropeptide Y receptor Y5	rs11100493	4	Diabetes tipo 2, Obesidad, dislipemia
	rs4632602		
	rs11724320		
	rs7678265		
neuropeptide Y receptor Y1	rs11100489	4	Diabetes tipo 2, dislipemia, ejercicio
	rs9764		
	rs7687423		



Selección de genes candidatos

Gen	SNP	Cromosoma	Asociación
Estudio de Haplotipos			
Dipeptidyl-peptidase 4	rs2268889	2	Hipoglucemia, Diabetes tipo 2
	rs1861975		
	rs17759529		
	rs12995983		
	rs741529		
	rs2389643		
	rs12469968		
rs3788979			
Polipéptido pancreático			No descrito
Receptor del polipéptido pancreático (Y4)			No descrito
Preproglucagón			No descrito

Estudio de variante			
Gastric inhibitory polypeptide receptor;small nuclear ribonucleoprotein D2 polypeptide 16.5kDa	rs10423928		19
Wolfram syndrome 1 (wolframina)	rs10010131		4
GHSR, receptor de grelina	rs572169		3 Obesidad
GHRL, grelina	rs26802		3 Obesidad, Diabetes, Anorxia, Bulimia, Dislipemia

Conclusiones preliminares

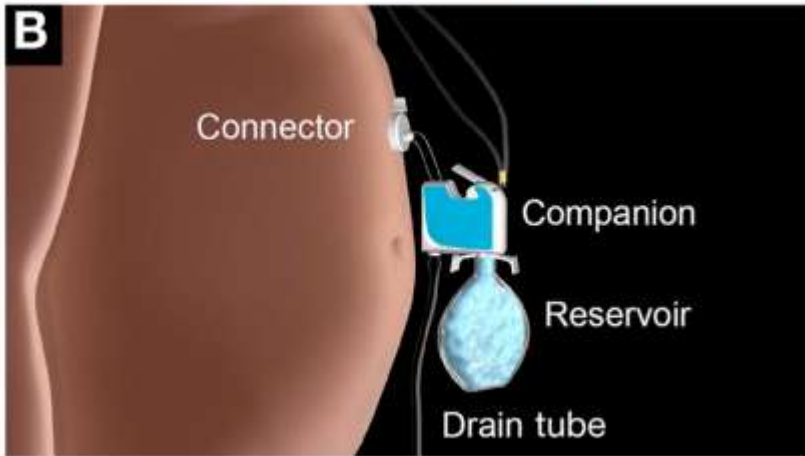
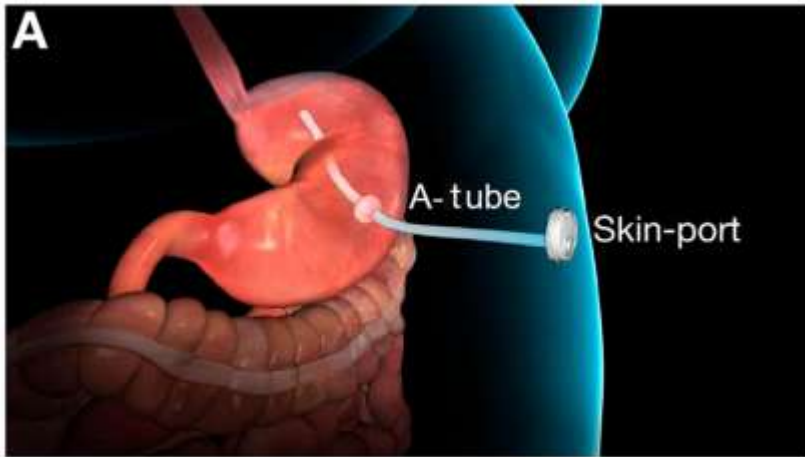
- El incremento de GLP-1 tras cirugía bariátrica no parece ser un elemento imprescindible en la remisión de la diabetes
- La funcionalidad de la célula-beta es clave en este proceso
- Otros actores que pueden estar involucrados:
 - Ácidos biliares
 - Microbiota
 - Metabolismo glucosa intestinal
 - Flujo de ácidos grasos intestinales
 - Mecanismos anti-incretina duodenal
 - Genética

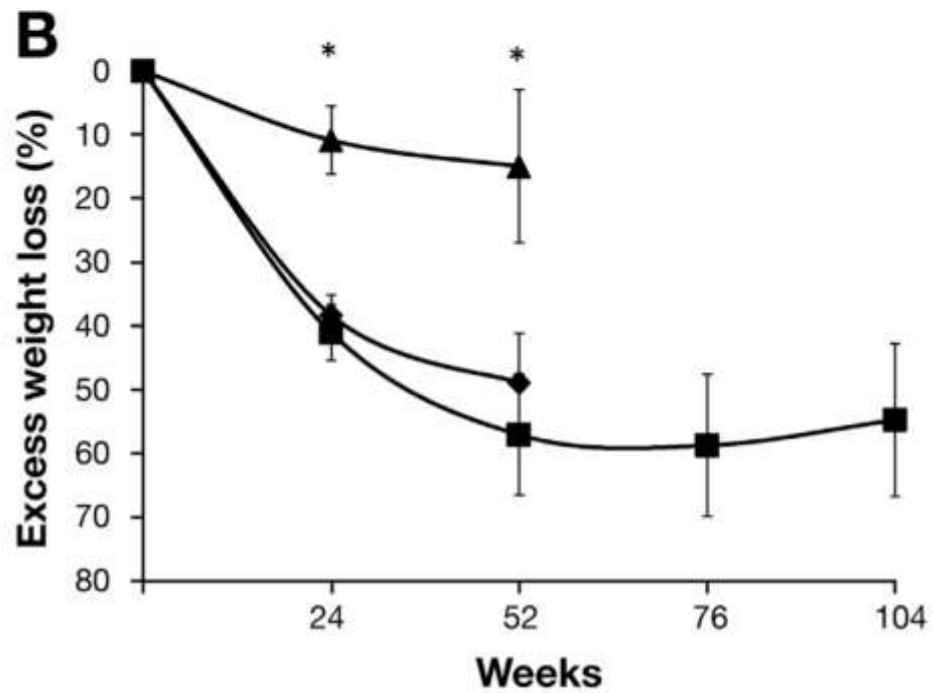
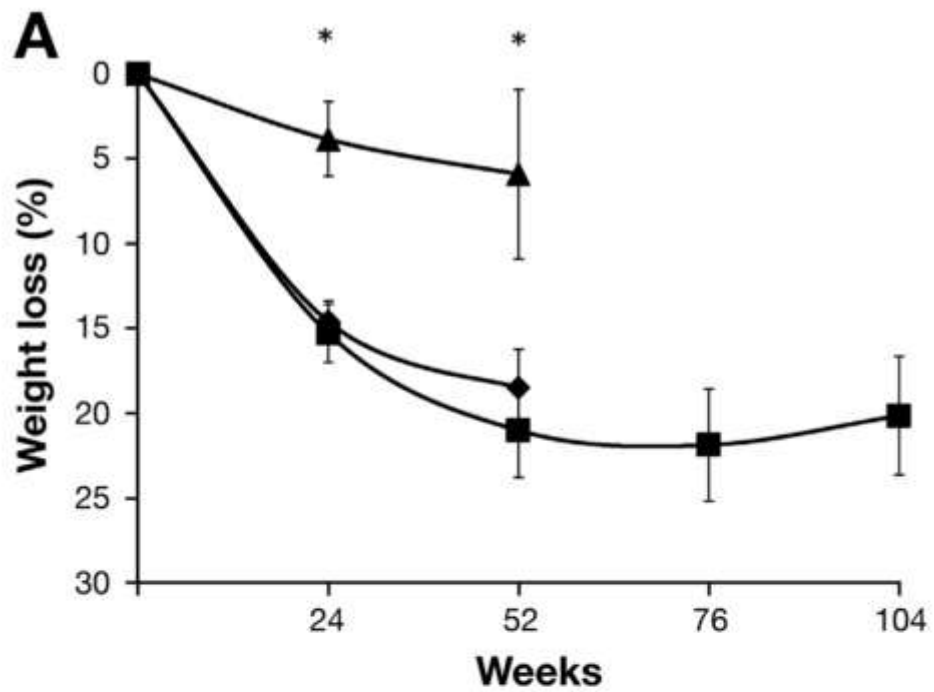


El último gen de la gordura: iroquois 3, o IRX3



Mientras tanto, podemos volver a la época romana... con el método ASPIRE





Muchas gracias

Endocrinol Nutr. 2014;61(1):35–46



ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN

www.elsevier.es/endo



REVIEW ARTICLE

Metabolic surgery: Quo Vadis?

Ana M. Ramos-Leví*, Miguel A. Rubio Herrera