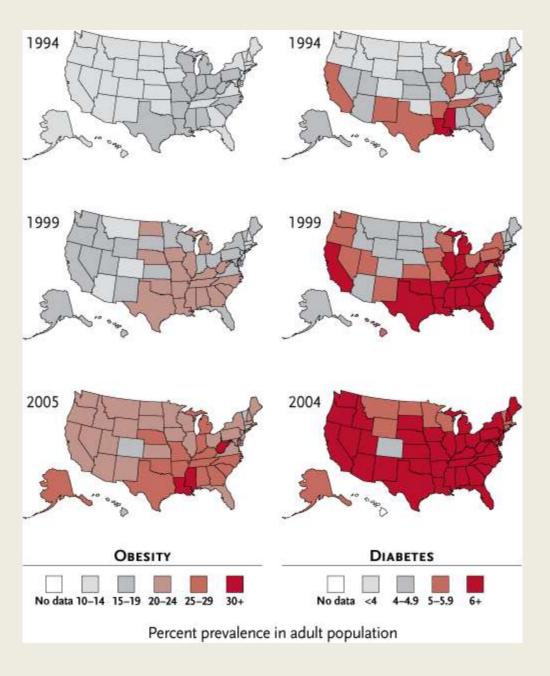
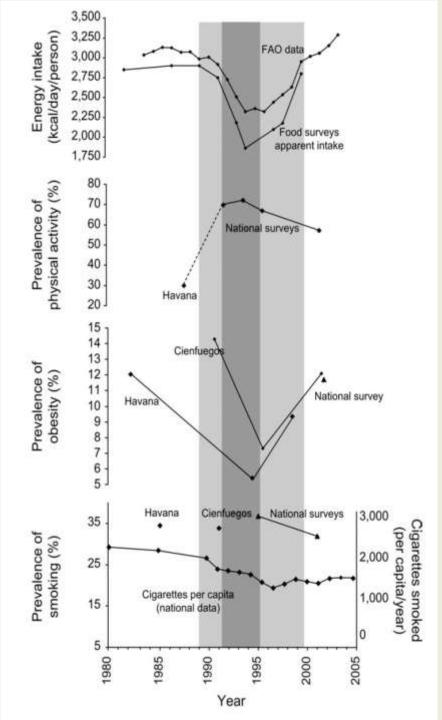


# Manipulació gastrointestinal i tractament de la diabetis tipus 2. Quo Vadis?

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





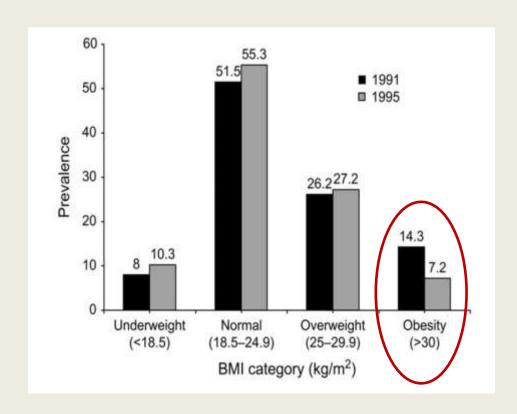


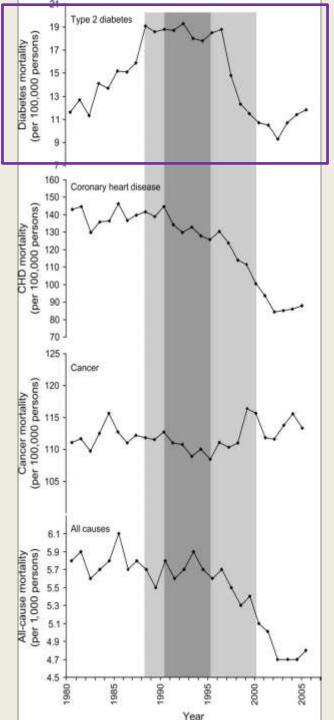
#### **Bloqueo EEUU desde 1960**

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 I.

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.



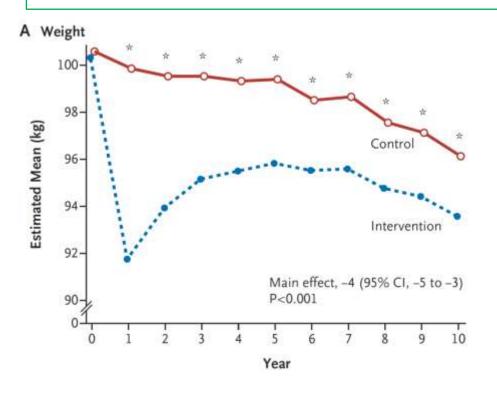
Consulta individual mensual



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

#### N Engl J Med 2013; 369: 145-54

# Cardiovascular Effects of Intensive Lifestyle Intervention in Type 2 Diabetes The Look AHEAD Research Group

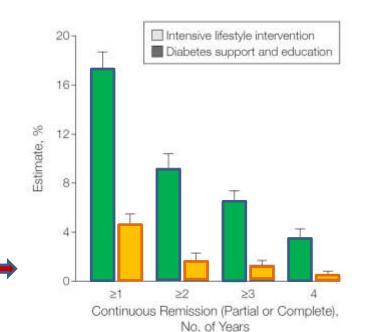


7.4
Wear

\*\* Control

\*\* Con

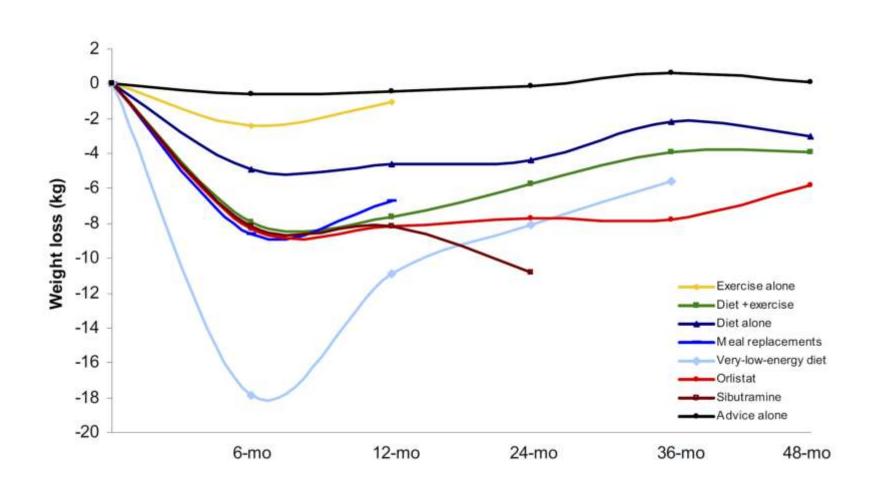
D Glycated Hemoglobin



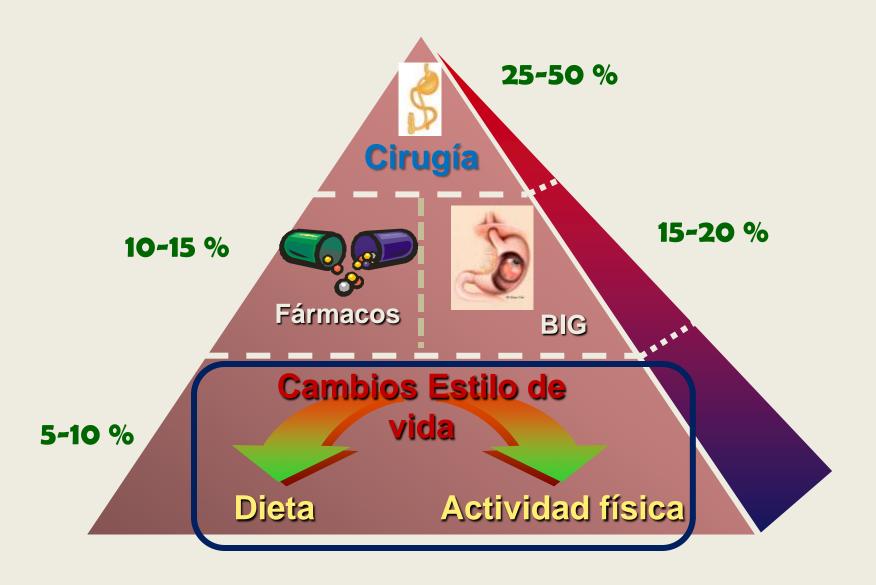
Remisión: glucemia < 126 y HbA1c < 6.5 %, sin medicación

Gregg EW, et al. JAMA. 2012;308(23):2489-2496

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



#### 1º Estrategia del tratamiento en la diabesidad: CAMBIOS ESTILO DE VIDA

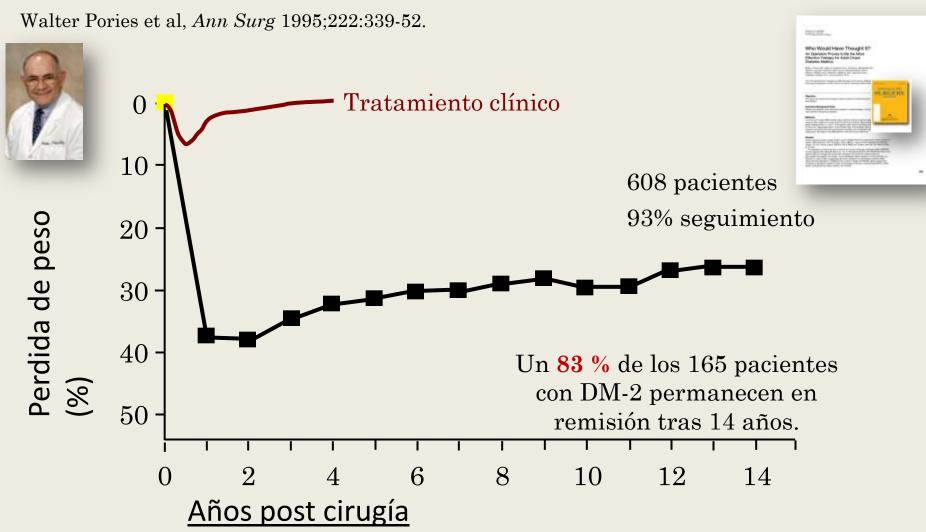


# Última estrategia del tratamiento en la diabesidad: cirugía bariátrica y metabólica



#### Who would have thought it?

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



#### Resolución de DM-2 en función de la cirugía

**PSP: 46,2%** 



Banda Gástrica

Ajustable

56,7% (Lenta) Gastroplastia

**PSP: 55,5%** 

Vertical

- Mason

79,7% (Intermedia )

**PSP: 59,7%** 



Bypass Gástrico

80,3%; (Inmediato)

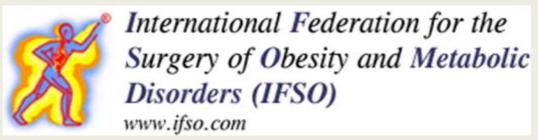
**PSP: 63,6%** 



Derivación Bilio-pancreática

95,1%. (Inmediato)







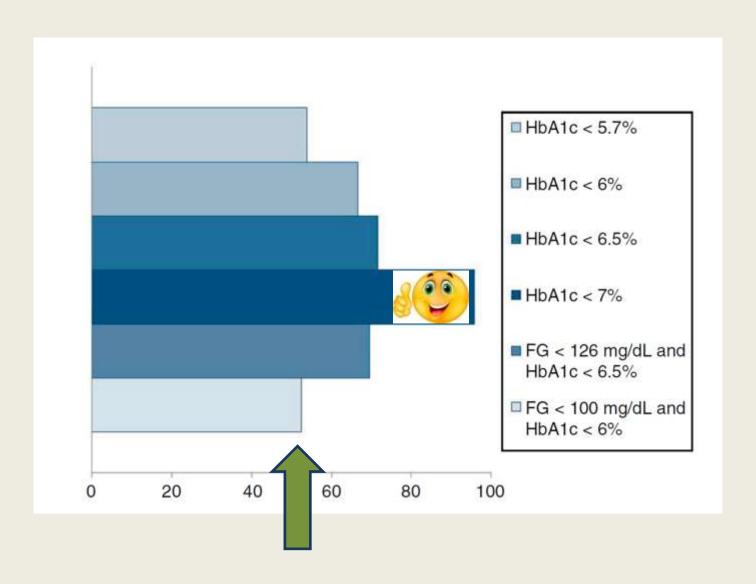








# Diferentes criterios de remisión de la diabetes, diferentes resultados



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

#### Remisión parcial

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

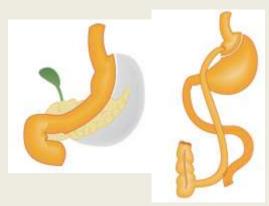
IMC < 35: 22 %

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

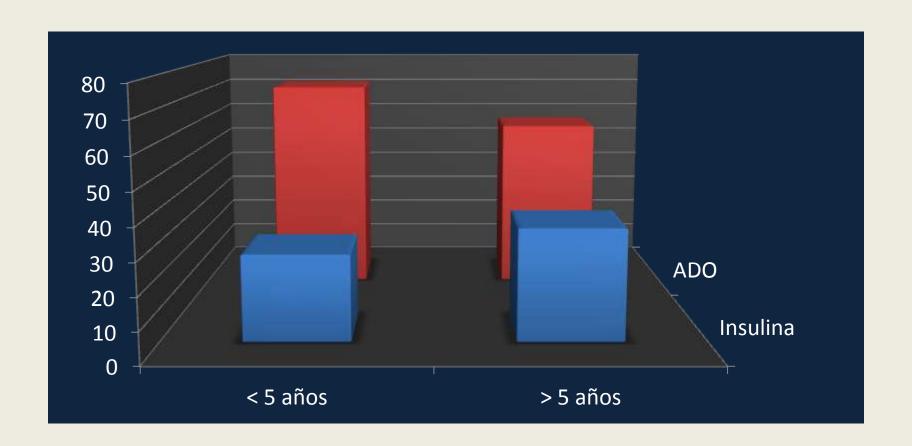
(Hb A1c < 6.5 %)

**BGYR: 75 %** 

DBP: 95 %

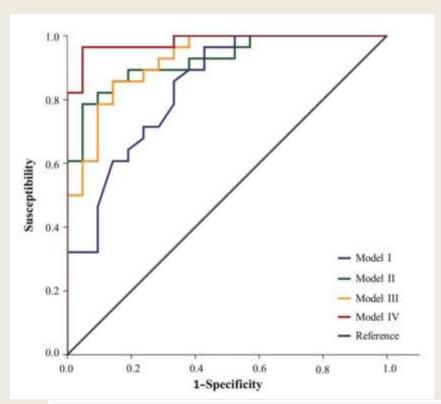
Medical: 0 %

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



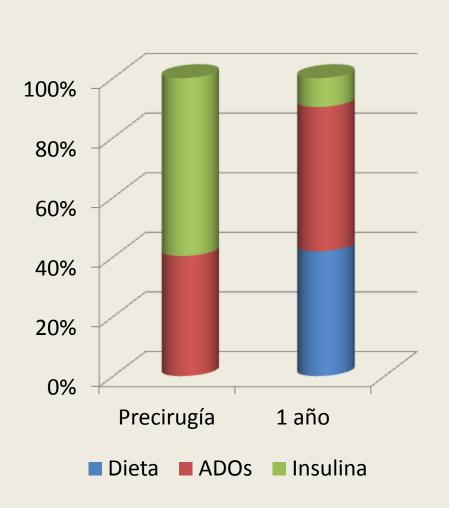
#### Factores que influyen en las tasas de remisión

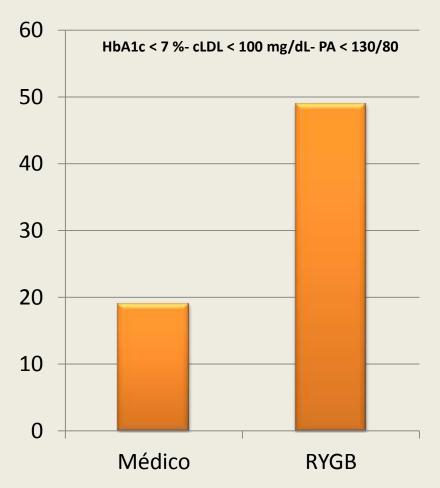
- Reserva pancreática (péptido C)
- Años evolución DM
- Tratamiento insulina
- Mayor nivel HbA1c
- Mayor edad
- Sexo: mujer
- % PP > 30 %



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 remisores"?

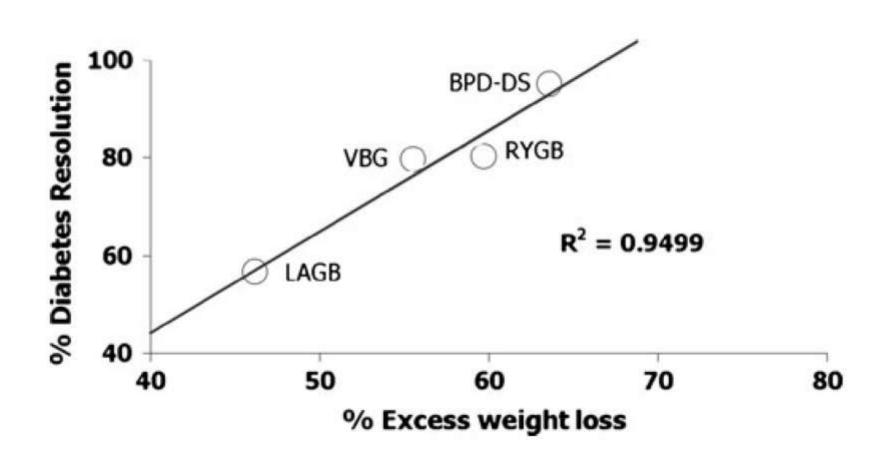




#### Mecanismos de remisión de la DM

- Restricción energética
- Disminución de peso
- Cambios hormonas gastrointestinales
  - Ghrelina
  - Incretinas (céls L): GLP-1, PYY, OXM
- Modificaciones intestino proximal (que contrarrestan acciones anti-incretinas)
- 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

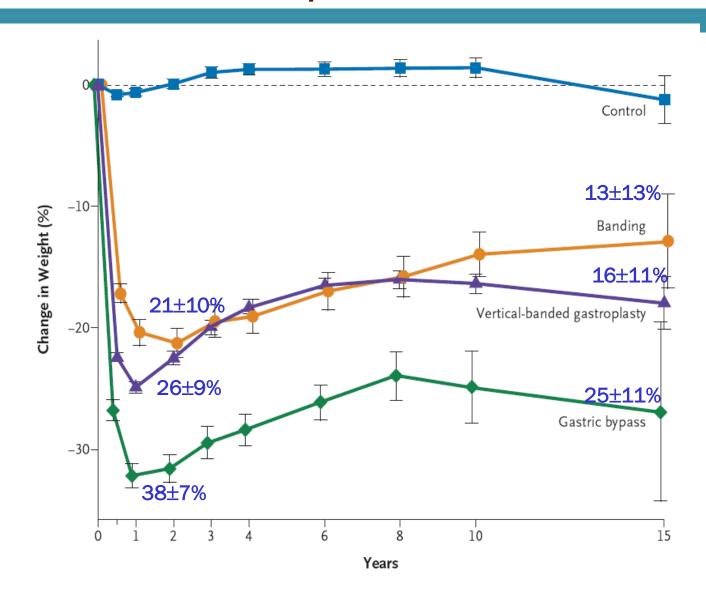
J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010 95: 4823-4843

"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 %





Surgery for Obesity and Related Discusses 6 (2010) 254-250

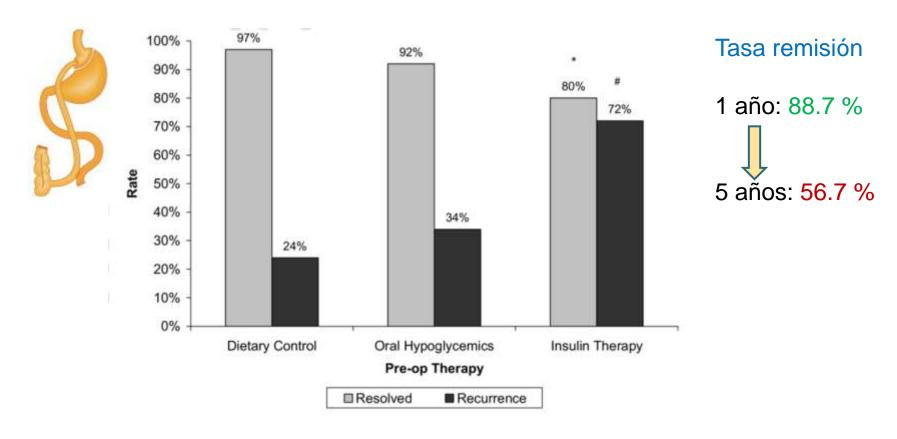
#### Original article

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

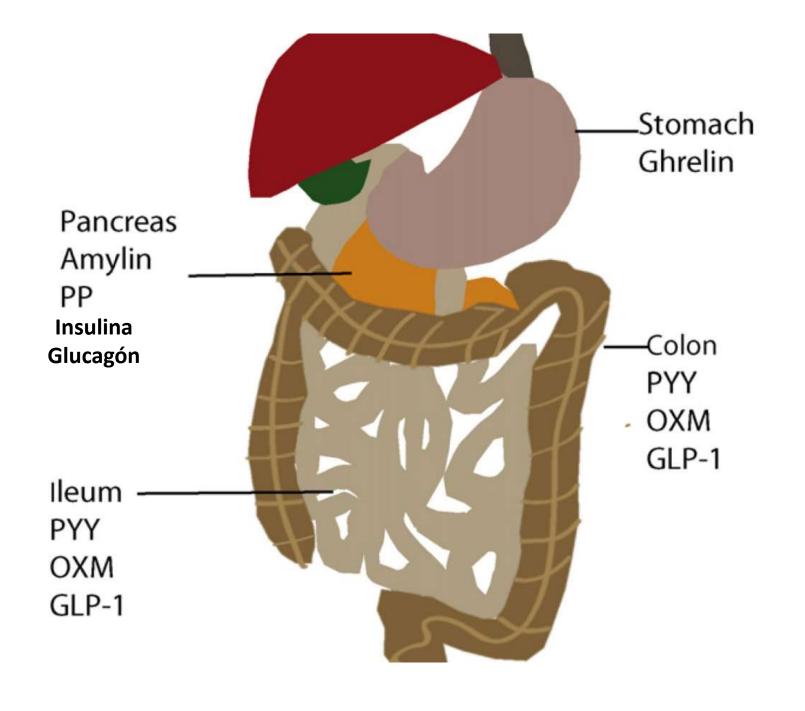
Silas M. Chikunguwo, M.D., Ph.D.\*, Luke G. Wolfe, B.S., M.S., Patricia Dodson, M.S., Jill G. Meador, B.S.N., Nancy Baugh, B.S.N., John N. Clore, M.D., John M. Kellum, M.D., James W. Maher, M.D.

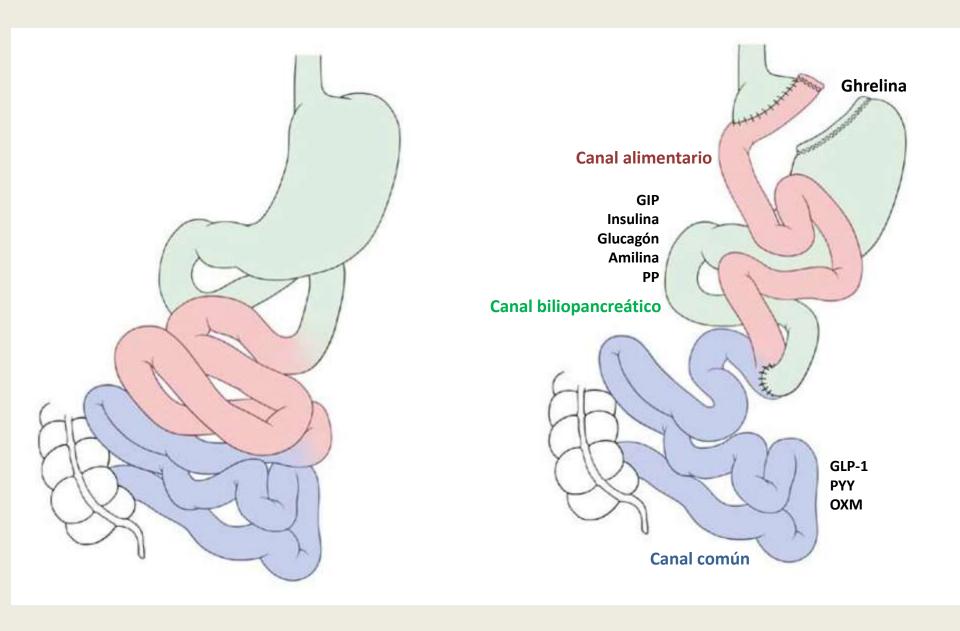
Department Surgery, Virginia Commonwealth University Medical Center, Richmond, Virginia

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

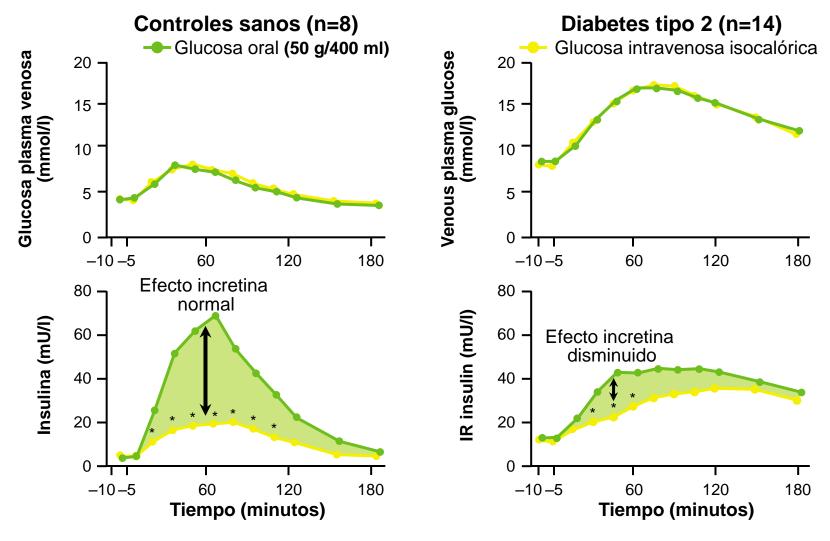


El % EWL, sexo femenino, <u>duración de la DM y el tratamiento</u> son predictores mayores de recurrencia de DM2. La edad y la recuperación del peso son predictores menores.



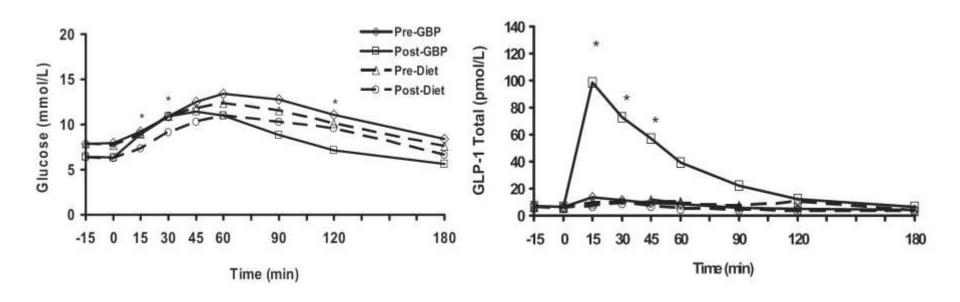


# Hay que recuperar el estímulo incretínico en los diabéticos "como sea" terapias incretínicas

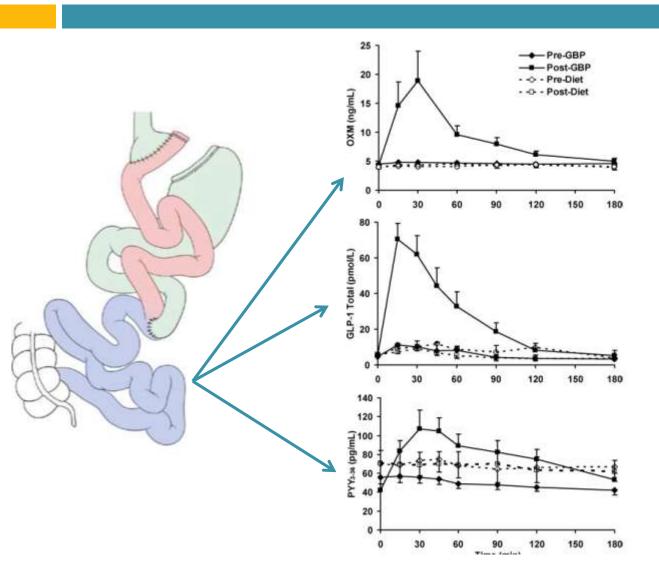


\*p≤0.05 vs. respective value after oral loadl.

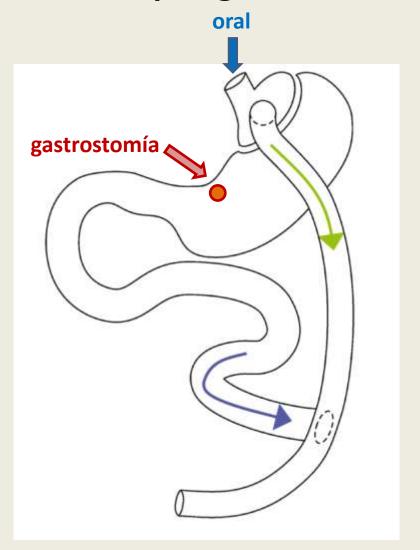
#### Efecto pérdida 10 kg peso con DMBC vs Bypass gástrico en DM2 SOBRE GLP-1

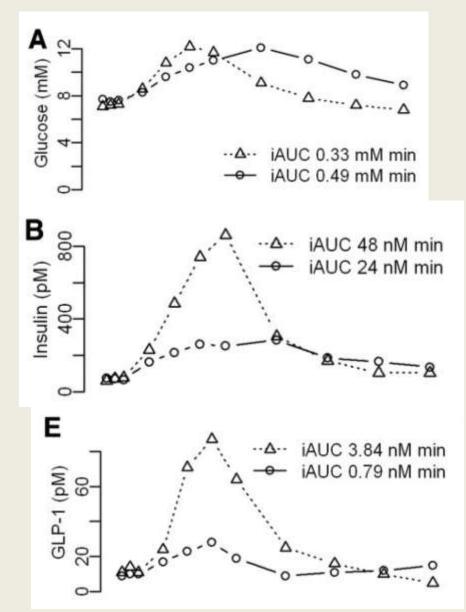


# Efecto pérdida 10 kg peso con dieta vs Bypass gástrico (1 m) en DM2 sobre incretinas



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



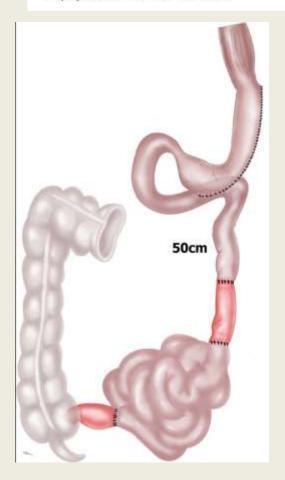


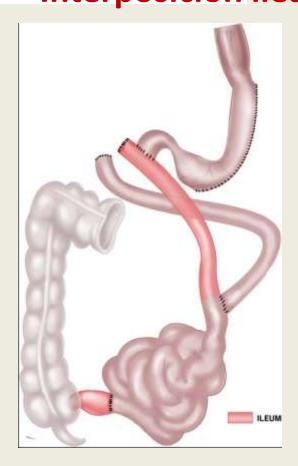
#### Laparoscopic treatment of type 2 diabetes mellitus for patients with a body mass index less than 35

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

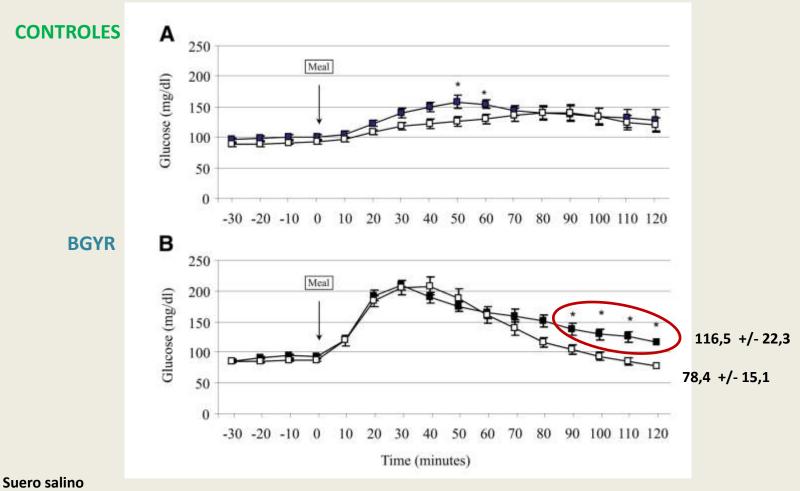
# Precocidad del estímulo incretínico: Interposición ileal

C Springer Science+Business Media, LLC 2007



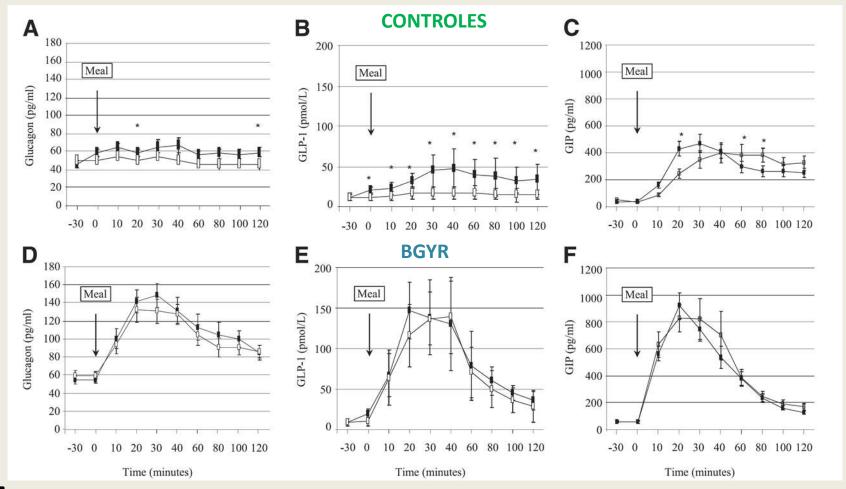


# ¿Qué sucede si bloqueamos la acción de GLP-1 con exendina 9-39 ?





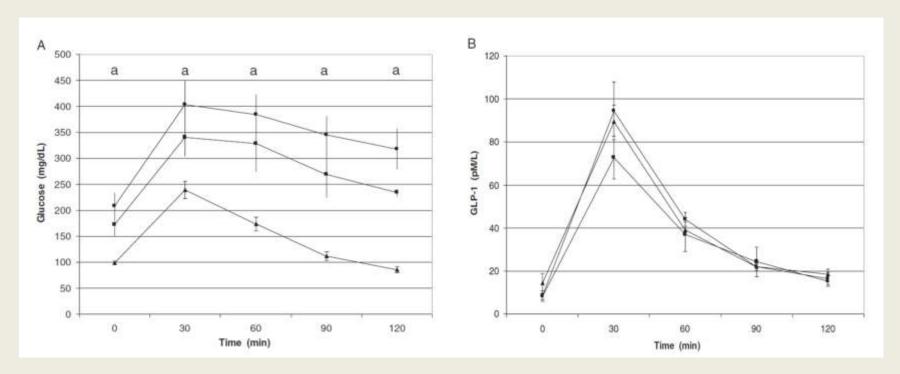
# ¿Qué sucede si bloqueamos la acción de GLP-1 con exendina 9-39 ?



Suero salino

Exendina 9-39

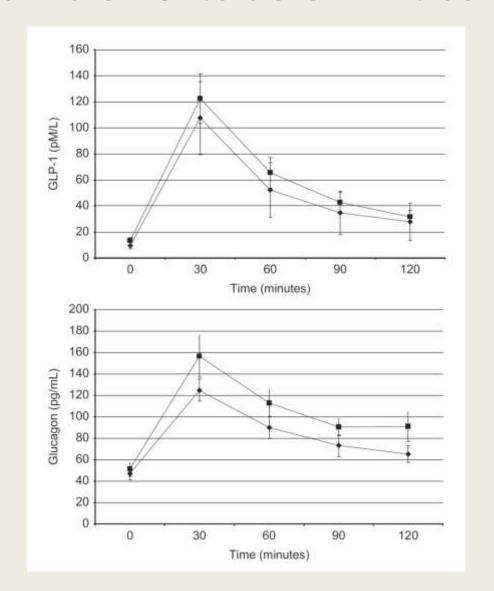
# Efecto de la secreción de GLP-1 en remisores, no remisores y reaparición de la DM



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

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

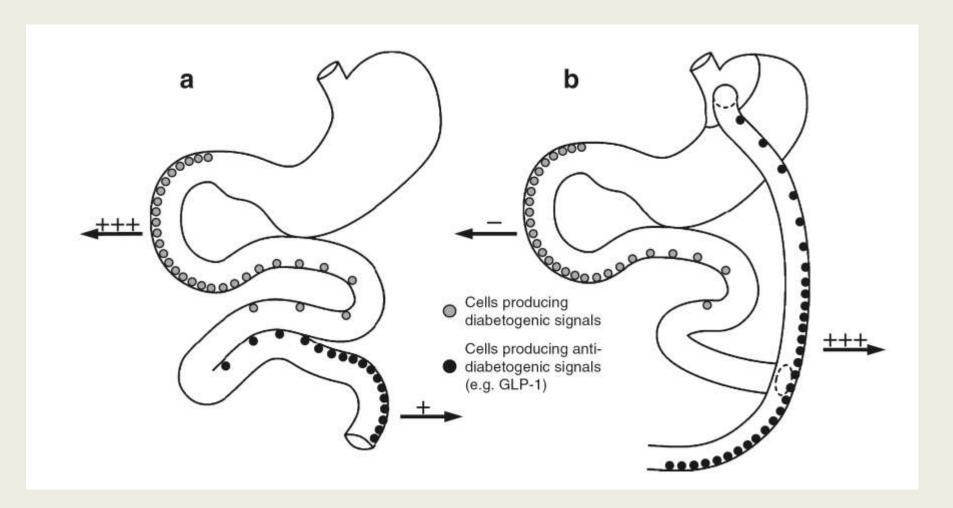
# El control metabólico no mejora en DM-1, pese a incremento de GLP-1 tras BGYR





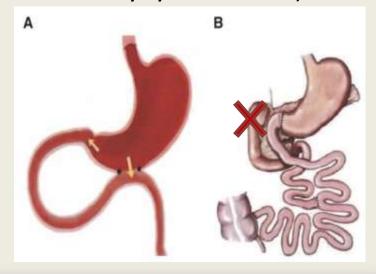
Blanco J & Vidal J, et al. SOARD 2014; 10: 9-13.

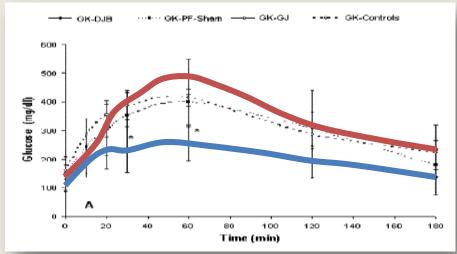
#### Teoría intestino proximal (foregut)



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

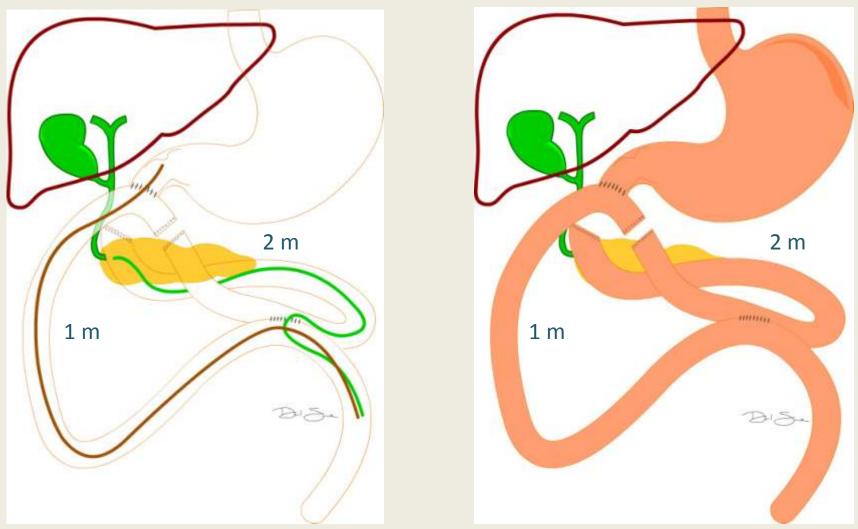






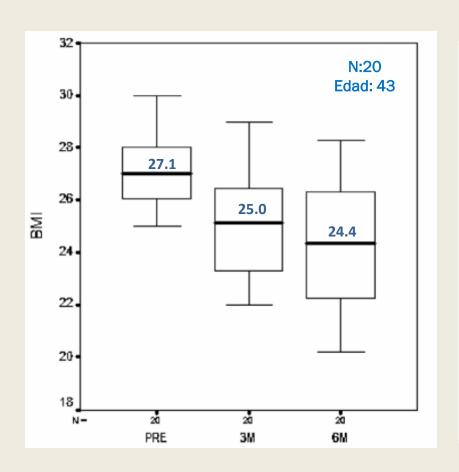
Gastroyeyunostomía
Bypass Duodeno-Yeyunal

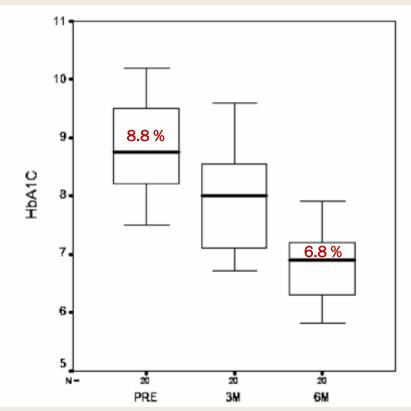
# Laparoscopic Duodenal—Jejunal Exclusion in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus in Patients with BMI < 30 kg/m<sup>2</sup> (LBMI)



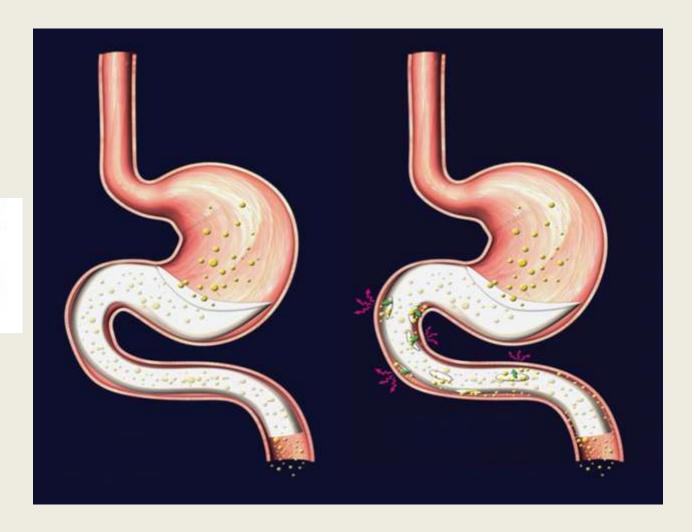
Almino Ramos, et al. Obes Surg 2009; 19: 307-12.

# Laparoscopic Duodenal—Jejunal Exclusion in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus in Patients with BMI < 30 kg/m<sup>2</sup> (LBMI)





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







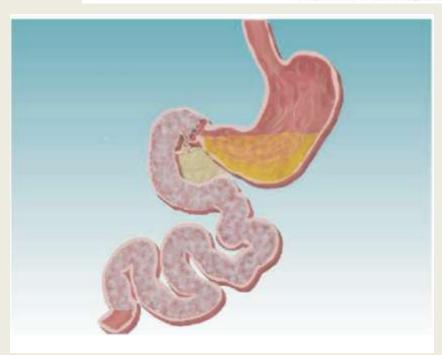


Surgery for Obesity and Related Diseases 4 (2008) 55-59

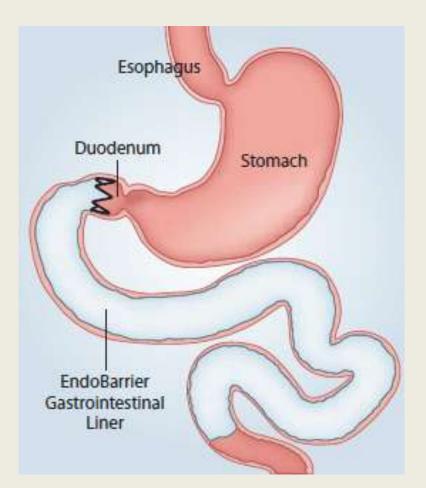
Original article with video

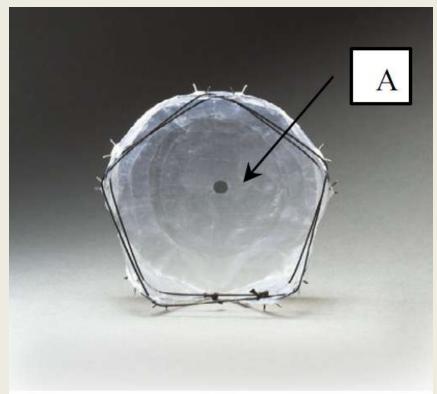
## First human experience with endoscopically delivered and retrieved duodenal-jejunal bypass sleeve

Leonardo Rodriguez-Grunert, M.D.<sup>a</sup>, Manoel Passos Galvao Neto, M.D.<sup>b</sup>, Munir Alamo, M.D.<sup>a</sup>, Almino Cardoso Ramos, M.D.<sup>b</sup>, Percy Brante Baez, M.D.<sup>a</sup>, Michael Tarnoff, M.D., F.A.C.S.<sup>c.\*</sup>



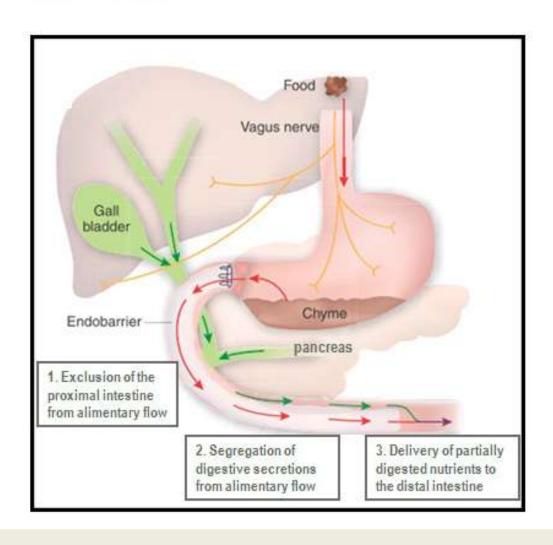




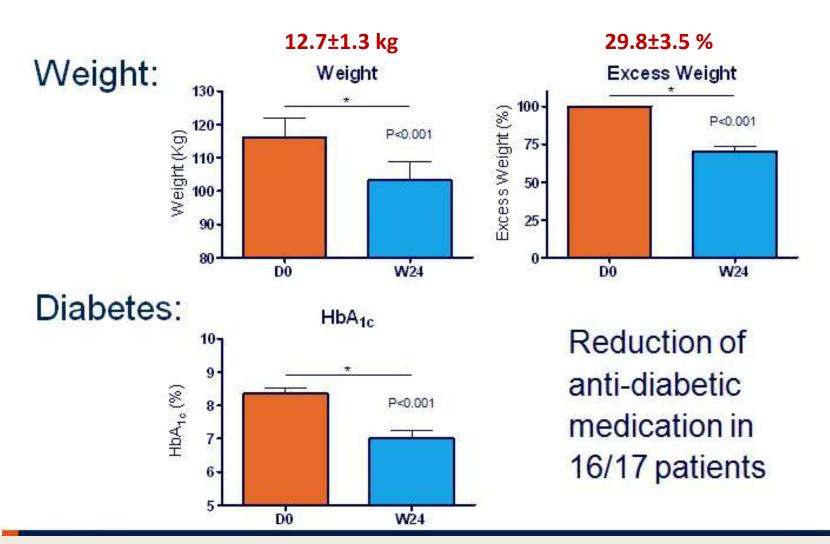


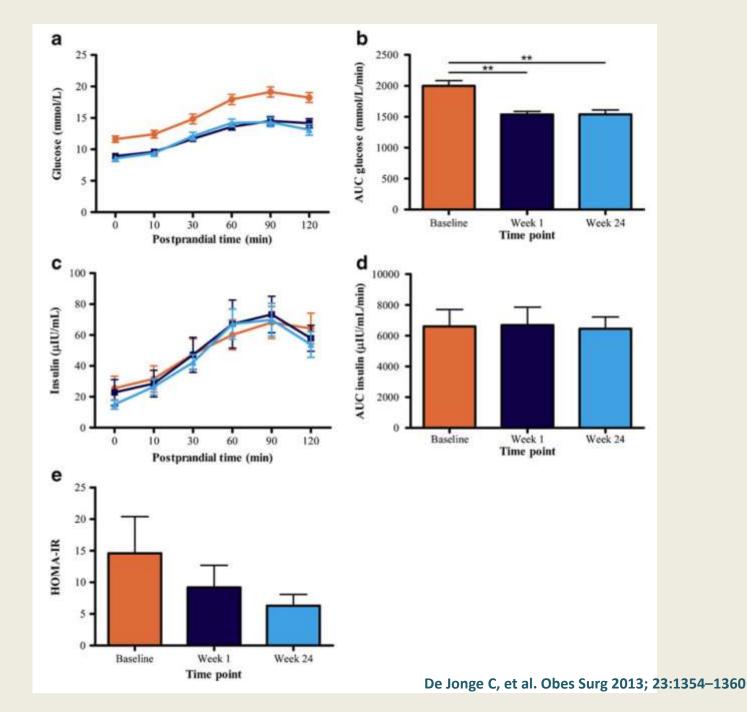
Escalona A, et al. SOARD 2010; 6:126-31

### Effects of the DJBL

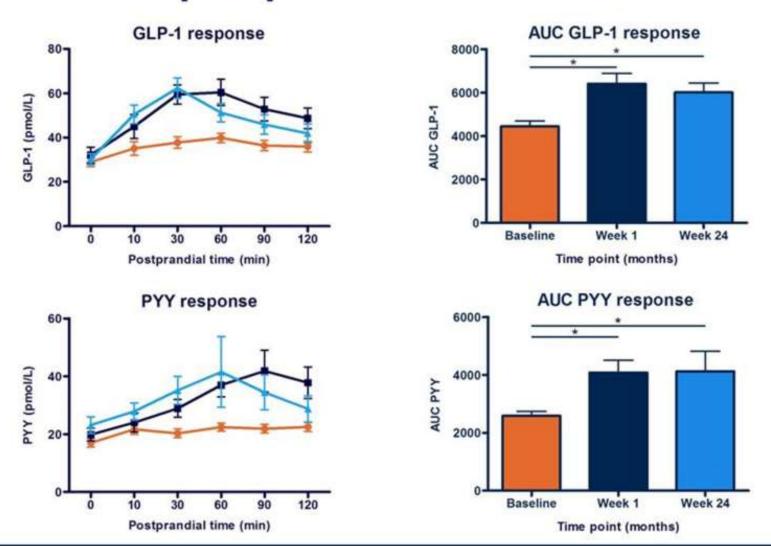


### Weight loss and diabetic improvement

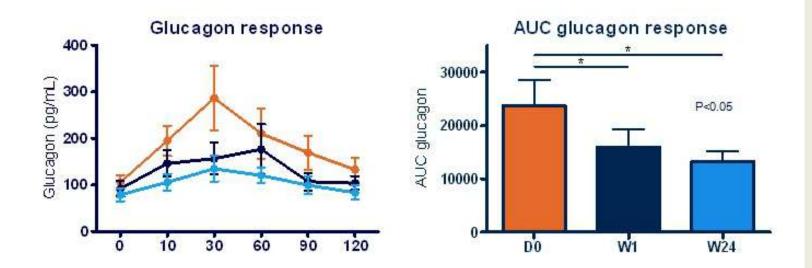




### Increase in postprandial GLP-1 and PYY

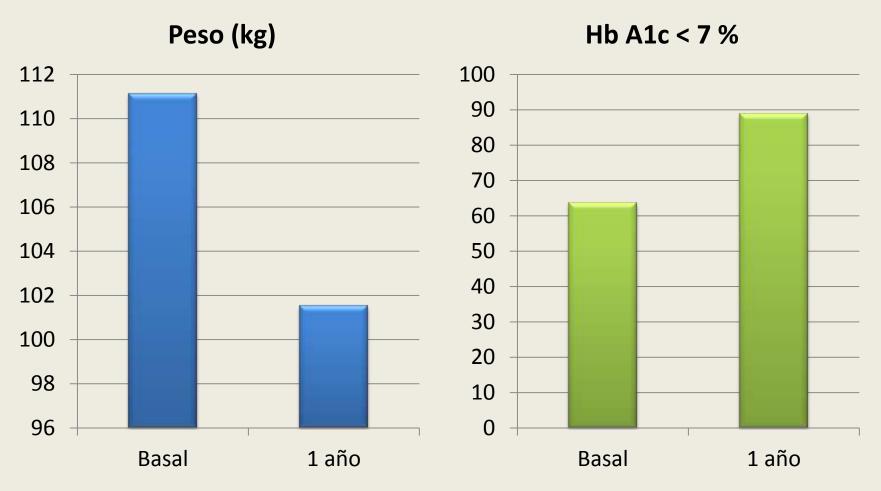


### Normalization of glucagon response



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

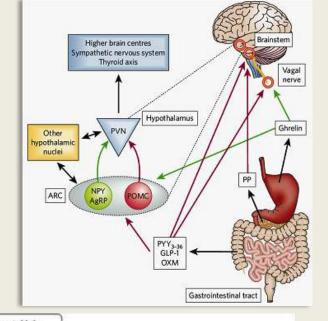
# Exprimiendo las acciones de GLP-1: Efectividad de Liraglutide en reaparición DM tras cirugía bariátrica

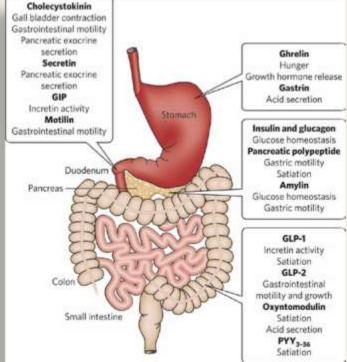


11 pacientes de 54,4  $\pm$  9,9 años; IMC 41,8  $\pm$  10,3; DM de 10 años evolución, 3,6 años postcirugía. HbA1c 6,6  $\pm$  1,4 Gorgojo JJ. Congreso SEEN-2013

#### Selección de genes candidatos

Gen	SNP Cromo	osoma	Asociación						
Estudio de Haplotipos									
	rs877446								
	rs6923761								
	rs932443		No descrito						
glucagon-like peptide 1 receptor	rs2268640	6							
	rs10305439								
	rs2143734								
	rs2300612								
peptide YY	rs2700831		Diabetes tipo2 ,Obesidad						
	rs1618809	17							
	rs9890045	1,							
	rs1684668								
KCNJ11	rs5219								
	rs5215	11	Diabetes tipo 2						
	rs2285676								
	rs5218								
TCF7L2	rs7903146	10	Asociados a diabetes tipo 2 y efecto						
	rs12255372		incretina -						
	rs6849115								
	rs11099992								
neuropeptide Y receptor Y2	rs6857715	4	Diabetes tipo2 ,Obesidad						
	rs1047214	·	2.02000 0. <b>p</b> 02/0000000						
	rs17304901		_						
	rs11728843								
neuropeptide Y receptor Y5	rs11100493		Diabetes tipo 2, Obesidad, dislipemia						
	rs4632602	4							
	rs11724320	·							
	rs7678265								
neuropeptide Y receptor Y1	rs11100489		Diabetes tipo 2, dislipemia, ejercicio						
	rs9764	4							
	rs7687423								





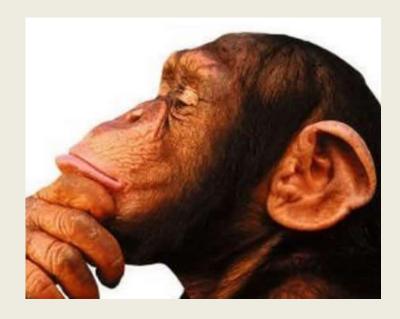
### Selección de genes candidatos

Gen	SNP	Cromosoma	Asociación				
Estudio de Haplotipos							
	rs2268889						
	rs1861975						
	rs17759529						
Dipontidul pontidaça A	rs12995983	2	Hipoglucemia,				
Dipeptidyl-peptidase 4	rs741529	2	Diabetes tipo 2				
	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

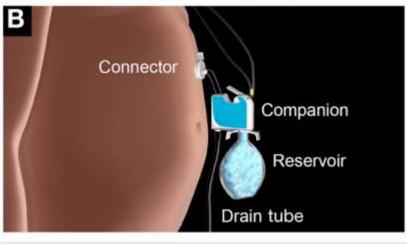


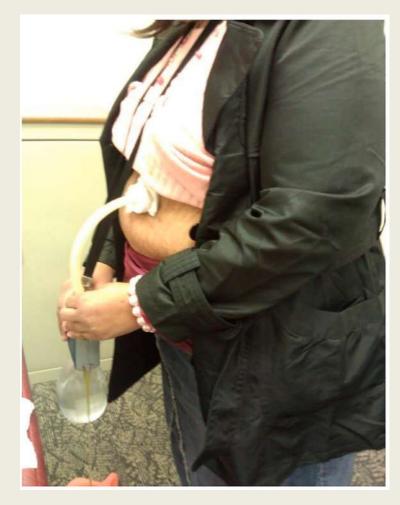
# El último gen de la gordura: iroquois 3, o IRX3

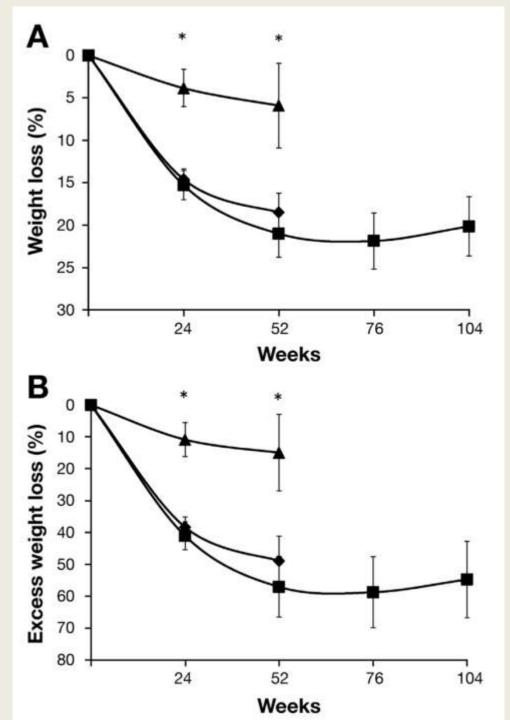


# Mientras tanto, podemos volver a la época romana... con el método ASPIRE









Sullivan S, et al. Gastroenterol 2013; 145: 1245-52,

## 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