CIRUGÍA GASTROINTESTINAL PARA LOS PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 NO OBESOS

DR. RICARDO COHEN MD (1).

1. The Center for The Surgical Treatment of Morbid Obesity and Metabolic Disorders, Baros Surgical Associates and Hospital Oswaldo Cruz, Sao Paulo, Brazil.
rvcohen@attglobal.net

RESUMEN

La vasta experiencia acumulada en cirugía bariátrica así como modelos experimentales, muestra que el desvío del tránsito intestinal evitando el pasaje alimentario por el duodeno o permitiendo la llegada precoz de alimento al íleon distal, puede conducir a significativas mejorías de la Diabetes Mellitus tipo 2. Alrededor de un 60% de la población diabética tiene un IMC menor de 35 y por lo tanto, no están incluidos en las indicaciones clásicas de la cirugía para normalizar el peso. Son conocidos los beneficiosos efectos de la cirugía bariátrica en los diabéticos obesos, sin embargo se decidió investigar en seres humanos si los mismos principios de la cirugía bariátrica que mejoran la diabetes en estos pacientes obesos, podrían ser aplicados a diabéticos no obesos. Los resultados son muy promisorios y aunque aún está en una etapa que debe considerarse de investigación, la cirugía metabólica ha demostrado un gran potencial para considerar su pronta incorporación al armamentario terapéutico de esta progresiva y devastadora enfermedad.

Palabras Clave: Cirugía Metabólica, Diabetes tipo 2, cirugía gastrointestinal.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) es una importante causa de muerte en el mundo, dada su relación con la falla renal, pérdida de la visión, amputaciones, enfermedades cardio-vasculares, así como disfunción eréctil, diarreas y gastroparesia (1). La terapia médica para esta enfermedad ha tenido enormes avances, pero aún deja a muchos pacientes expuestos a sus complicaciones. Mientras nuevos fármacos continúan mejorando las alternativas de manejo farmacológico para esta enfermedad, la mayoría de los pacientes en control médico no logra alcanzar los estándares de éxito y control para esta enfermedad.

FUNDAMENTOS PARA EL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA DMT2

A) Resultados de la cirugía bariátrica.

La completa resolución clínica de la DMT2, definida como la estabilización metabólica con prescindencia de los fármacos para la DM (2), fue reportada en cifras de 48% en pacientes después de banda gástrica ajustable (BGA), en 84% después de bypass gástrico en Y de Roux (BGYR) y en 98% después de Derivación Bilio-Pancreática (DBP) (3). En el caso particular de la BGA, la resolución de la DMT2 es proporcional a la pérdida de peso.

La destacada resolución de la DMT2 después de BGYR y de DBP, típicamente ocurre muy precozmente para ser atribuida a la baja de peso por sí sola, sugiriendo que existen otros factores que ejercen mecanismos más directos y de profundo impacto en la homeostasis de la glucosa.

El efecto anti-diabético de la cirugía bariátrica es sostenido en el tiempo, encontrándose en grandes series de seguimiento a largo plazo de BGYR, normalidad de la glicemia en ayunas así como de la hemoglobina glicosilada después de hasta 14 años de seguimiento (4).
Mientras que la DMT2 se asocia fuertemente con la obesidad, esta relación es altamente dependiente de la ubicación geográfica. Sin embargo es preciso destacar que a la fecha no existe ningún estudio que muestre evidencias que la obesidad cause Diabetes.

El promedio de Índice de Masa Corporal (IMC) en los pacientes adultos con DMT2 en Estados Unidos es de 31 kg/m^2 mientras que en la India, este promedio es de 27 kg/m^2 para la población adulta con DMT2. A pesar de su demostrada eficacia para reducir el peso corporal y resolver co-morbilidades en los obesos mórbidos, la cirugía bariátrica es en teoría, menos apropiada para pacientes sólo con sobrepeso o con peso normal. Las operaciones bariátricas han sido ocasionalmente practicadas en sujetos obesos no mórbidos. Así, Cohen y cols. publicó recientemente

Artículo recibido: 28-07-09
Artículo aprobado para publicación: 20-08-09

una serie de 37 pacientes obesos con DMT2 y otras co-morbilidades, cuyo IMC variaba entre 32 y 35 kg/m^2, y que se encontraban muy alejados de los criterios y estándares de indicación quirúrgica del consenso NIH de 1991. Estos 37 pacientes fueron sometidos a BPGYR por vía laparoscópica, con remisión de la diabetes en todos ellos (5).
La vía común, tanto de las experiencias anteriores como de las actuales técnicas quirúrgicas, parece ser el desvío del alimento del duodeno ("bypass duodenal"), aunque además está presente también el factor de entrega precoz del alimento al intestino distal, en el bypass gástrico tanto como en la derivación bilio-pancreática.

Además, la mejoría en la DMT2 está claramente asociada al demostrado efecto que tiene la baja de peso en el aumento de la sensibilidad a la insulina, disminuyendo en consecuencia la gluco-toxicidad y la lipo-toxicidad y mejorando la función de las células β. Pero debemos recordar una vez más, que el efecto del BPGYR y de la DBP sobre la homeostasis de la glucosa es muy rápido y se demuestra aún antes que haya ocurrido una baja de peso significativa en los pacientes operados (6).

Entonces, dado que la remisión de la DMT2 se observa en los pacientes obesos diabéticos sometidos a cirugía bariátrica, muy precozmente a la baja de peso y su efecto parece persistir en el largo plazo:
¿Por qué no indicarla también a los pacientes con DMT2 sin obesidad severa o mórbida?

B) Mecanismos potenciales de control de la glicemia
Independiente de la explicación bio-molecular, que aún queda por ser dilucidada, es extremadamente relevante comprender qué partes de las modificaciones anatómicas que sufre el intestino en el BPGYR y DBP, son esenciales para el efecto anti-diabético. Basados en sofisticados modelos experimentales, se han propuesto dos mecanismos que explicarían la mejoría de la diabetes del adulto (7, 8).

1. El mecanismo del Intestino Proximal. Sostiene que la exclusión del duodeno y del yeyuno proximal del tránsito alimentario de nutrientes, puede estar previniendo la liberación de una señal que promueve la resistencia insulínica y que facilitaría o induciría el control de la DMT2.
2. El mecanismo del Intestino Distal. Propone que la expedita llegada del quimo alimentario sin digerir al íleon (efecto común en ambas cirugías), incrementaría una señal fisiológica que promueve el metabolismo de la glucosa. Un potencial candidato a mediador de este efecto es el Glucagon-like peptide tipo 1 (GLP-1) y/u otros péptidos del intestino distal. Aunque ninguna molécula candidata ha podido ser identificada con las actuales tecnologías, de probarse estas teorías como ciertas, se abrirían nuevas oportunidades para la investigación de las causas y del tratamiento de este tipo de diabetes.
Recientemente, un grupo francés publicó (10) un reporte de un estudio en modelos experimentales, comparando los efectos en DMT2 de dos tipos de cirugía: Un procedimiento puramente restrictivo - banda gástrica - versus un modelo de exclusión duodenal. Este último grupo específicamente redujo la ingesta alimentaria e incrementó la sensibilidad a la insulina, determinada por la producción endógena de glucosa. La gluconeogénesis intestinal aumentó después de la exclusión duodenal, pero no ocurrió después de la banda gástrica. Este grupo aportó evidencias que este tipo de modificación anatómica del intestino proximal, produce efectos funcionales beneficiosos tanto en la ingesta alimentaria como en la homeostasis de la glucosa, que incluye gluconeogénesis intestinal, que sería independiente de los niveles plasmáticos de GLP-1 o de la baja de peso. Ellos plantearon la posibilidad de una vía de señales a nivel hépato-portal.
En el año 2008, Laferrere y cols. (14) compararon dos grupos de 10 pacientes cada uno, pareados según IMC, historia de DMT2 y pérdida de peso, un grupo operado y el otro grupo con dieta. En pacientes con similar pérdida de peso, compararon el efecto "incretina" en ambos grupos. Concluyeron que la liberación de incretina fue seis veces mayor en el grupo operado y que este efecto no estuvo directamente relacionado con la pérdida de peso alejada, sino más bien, con la baja de peso ocurrida en el primer mes del post-operatorio.
Estos dos reportes dan interesantes claves acerca que el efecto incretina en el metabolismo de la glucosa puede no estar directamente relacionado sólo con la pérdida de peso.

¿Curación, control o remisión?
La diabetes tipo 2 posee una fisiopatología extraordinariamente compleja. En ella se incluye entre muchos, una producción inadecuada de glucosa por el hígado, alteraciones genéticas, depósitos de amiloide pancreático, resistencia insulínica, falta de efecto incretina a través de varios mecanismos, etc. En la medida que ha sido difícil comprender todos los mecanismos por los cuales algunos procedimientos quirúrgicos pueden contribuir a mejorar la DMT2, el concepto de curación no debería ser usado al reportar los resultados postoperatorios de este tipo de cirugía metabólica, por lo que conceptos como "Remisión" y "Control" parecen ser más adecuados. Estos procedimientos quirúrgicos, como todas las otras formas de manejo, deben interpretarse como métodos complementarios y no como terapias exclusivas. Nunca deberá olvidarse que algunas drogas y aún la insulina, pueden ser extremadamente útiles en obtener el control de la DMT2 especialmente en el periodo postoperatorio precoz. Entre los fármacos orales, la metformina, la pioglitazona y las sulfonilureas pueden ser necesarias para ayudar a mantener niveles de glicemia adecuados.

Recientes estudios en humanos
a) Bypass Duodeno Yeyunal (BDY) (Figura 1)
En el año 2007, Cohen y cols. (9) publicaron una experiencia en la cual, dando un salto desde los modelos experimentales, llevaron el tema a la arena clínica, reportando 2 casos de pacientes con DMT2 que fueron sometidas a BDY. En este procedimiento, dado que se estaba tratando diabéticos sin obesidad y en los cuales no se quería restringir la ingesta alimentaria, el estómago queda intacto y se divide la primera porción del duodeno unos 3 cm distal al píloro. Luego se confecciona un asa en Y de Roux que se asciende y se anastomosa al duodeno adyacente al píloro, para re-establecer la continuidad alimentaria. El asa duodenal queda así excluida del tránsito alimentario y los fluidos bilio-pancreáticos se reintegran al proceso digestivo alimentario conectando el pie de la Y de

Roux a 80 cm hacia distal de la anastomosis duodeno-yeyunal (Figura 1). Estos pacientes tenían sobrepeso u obesidad leve con IMC de 29 and 30.3 kg/m2 respectivamente. Su diabetes tenía 2 y 7 años de evolución, habían sido tratados antes de la cirugía con insulina más Metformina en un caso y con Rosiglitazona en el otro caso. Aunque no se reportó datos pre-quirúrgicos de laboratorio, las evaluaciones a una semana, un mes y controles mensuales por 9 meses, demostraron una rápida e inequívoca mejoría de la glicemia. El nivel de glucosa en sangre mejoró al primer mes en ambos casos, permaneciendo en rangos normales durante todo el resto del periodo de seguimiento. Del mismo modo, los niveles de insulina en ayunas descendieron de rangos entre 27 y 29 mmol/L a niveles normales manteniéndose en rangos alrededor de 5 mmol/L a lo largo de todo el periodo de seguimiento. Como un reflejo de la mejoría sostenida de la glicemia, los niveles de Hemoglobina A1c descendieron desde 8% y 9% a cifras normales (5%-6%) alrededor del tercer mes y persistiendo en estos rangos en el largo plazo. Un paciente fue dado de alta pocos días después de la cirugía, sin ningún tipo de medicamentos para la diabetes. El otro paciente fue disminuyendo progresivamente las dosis de fármacos hasta suspenderlos en la 5ª semana después de la cirugía. En suma, ambos pacientes cambiaron una situación de diabetes pobremente controlada con fármacos a una situación de glicemia, insulina y hemoglobina glicosilada normal sin uso de medicamentos y con el importante agregado que estos cambios no se asociaron a baja de peso en ninguno de los dos pacientes. Para sistematizar definiciones, los autores arbitrariamente estratificaron en cuatro niveles cualitativos de resultados (Tabla 1).

Posteriormente, 86 pacientes con DMT2 fueron sometidos a BDY, con IMC desde 22 a 34 kg/m2 por el mismo grupo de Cohen. Aquellos casos que fueron seguidos por más de 12 meses, han mostrado 78% de remisión o mejoría de la diabetes, independiente del comportamiento del peso corporal. No cabe duda de que estos hallazgos representan un gran desafío al clásico tratamiento farmacológico de los pacientes con DMT2.

TABLA 1.

CLASIFICACIÓN OUTCOMES
• Resolución - No medicamentos/insulina. HbA1c<7%
• Control -↓ medicamentos/no insulina, HbA1c<7%
• Mejoramiento -↓ medicamentos/no insulina, HbA1c<límite
• No responde - igual o peor que antes.

En esta serie, se han encontrado sujetos que se han denominado "respondedores" ("strong responders"), pacientes que están sin insulina ni medicamentos para su diabetes, que pueden haber ganado peso, pero que aún así permanecen con glicemia normal. En ellos no se ha encontrado aumentos significativos de aumento del GLP-1 en sangre. La calidad de vida, medida a través del cuestionario SF 36, muestra altos puntajes en 86% de los pacientes a 6 meses de la cirugía y de 80% a 12 meses, principalmente representado en la vitalidad, desempeño físico y vida social.

Surgen varias interrogantes sin respuestas por ahora, acerca del mecanismo de acción que ejerce este cambio anátomo-funcional del intestino mediante cirugía, que permite a los pacientes mantenerse normo-glicémicos.

No obstante los alentadores resultados en términos de control metabólico, la técnica del Bypass Duodeno Yeyunal mostró algunos efectos colaterales importantes, entre los cuales destacó el mal vaciamiento gástrico en algunos pacientes. Por este motivo, el grupo de Cohen decidió modificar la técnica incluyendo una gastrectomía subtotal longitudinal tubular, como método restrictivo y para disminuir las posibilidades de mal vaciamiento gástrico.

FIGURA 1. BYPASS DUODENO YEYUNAL "CLASICO"

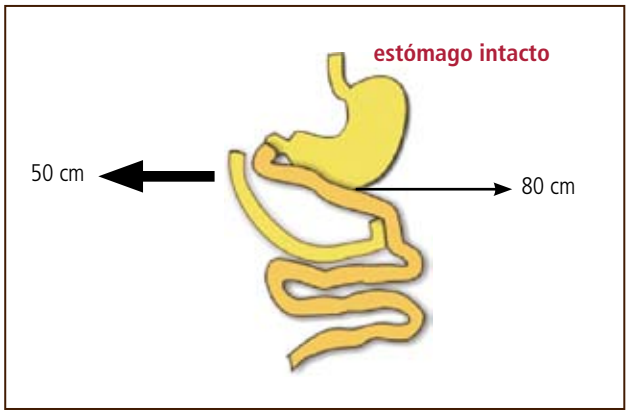
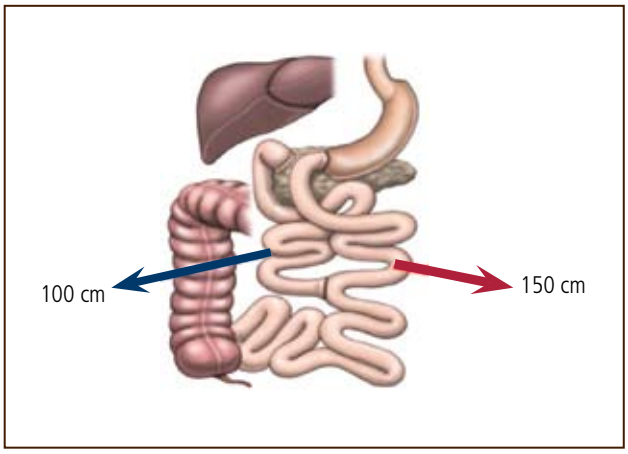


Figura 1. Bypass duodeno-yeyunal "Clasico".

FIGURA 2. BYPASS DUODENO YEYUNAL + GASTRECTOMÍA SUBTOTAL TUBULIZADA



Importantes ensayos clínicos como ACCORD, ADVANCE y el VA Diabetes trial (15), demostraron que los pacientes diabéticos deberían ser tratados no tan solo bajo el objetivo de mantener su glicemia en rangos normales, sino también mantener control sobre sus otras co-morbilidades tales como hipertensión arterial y dislipidemias. El ensayo STENO publicado en el año 2008 (16), demostró una significativa reducción de la mortalidad en los pacientes diabéticos, cuando junto con el control de la glicemia, se agregaba el control de la hipertensión arterial y los lípidos.

Basados en estos argumentos, el grupo de Cohen y cols. decidió acometer un segundo protocolo en 47 pacientes, en los cuales se efectuó una gastrectomía subtotal longitudinal tubulizada (en "manga") sobre una bujía 50 French por vía laparoscópica, sumado a una exclusión duodenal mediante una división de la primera porción del duodeno y una anastomosis duodeno-yeyunal del todo similar al procedimiento anterior (Figura 2). El objetivo primario fue el control de la glicemia en ayunas y post-prandial, mientras que los objetivos secundarios fueron el control de la hipertensión arterial, la hiperlipemia y la evaluación del grosor de la íntima/media carotídea, un importante marcador de aterosclerosis.

Adicionalmente, basados en sus propios estudios relativos a la longitud de las asas de la Y de Roux en grupos de "super-obesos" (11), el grupo de Cohen definió una asa bilio-panreática de 100 cm y un asa alimentaria de 150 cm (Figura 2). Interesante es destacar que Patty y cols. presentó un estudio en el Congreso de la Asociación Americana de Diabetes del año 2007 (17), constatando que después de las modificaciones anatómicas de un Bypass gástrico, se altera la circulación éntero-hepática de sales biliares lo que podría contribuir al mejor control de la diabetes y de las dislipidemias en Bypass gástrico con asa larga.

Otro aspecto muy interesante es que con la extirpación longitudinal del estómago, se extirpa el fondo gástrico y por lo tanto, la mayor zona productora de ghrelina, lo que podría llevar a enlentecer el vaciamiento gástrico, disminuyendo la entrega de glucosa al intestino (12,13).

La preservación pilórica con esta técnica, podría ser clave en ayudar a un vaciamiento gástrico más lento y a evitar las alzas agudas de glicemia después de la alimentación, permitiendo una mejor primera fase de respuesta insulínica y mejores controles glicémicos.

Algunos investigadores, fundamentalmente de ciencias básicas, han descrito que la ghrelina muestra en diabéticos, la capacidad bío-química de disminuir la producción pancreática de insulina, por lo que parece razonable plantear que si se extirpa la principal zona productora de ghrelina, se darían mejores condiciones para el control de la DMT2.

Con la adición de esta gastrectomía "en manga", la presencia de náuseas y vómitos en el periodo post-operatorio precoz prácticamente desapareció. Además, este factor restrictivo no provocó una baja de peso significativa y junto con la confección de asas más largas, no se asoció a disminución importante del peso corporal. Después de 12 meses de seguimiento en promedio, el grupo perdió en promedio sólo un 6% del peso corporal inicial. Respecto de la diabetes, el 71% de los pacientes se ha definido su condición como en remisión y el 29% restante en mejoría aunque no completamente resuelta. Estos resultados se observan muy precozmente después de la cirugía apoyando los fundamentos de su efecto anti-diabético.

Respecto de los objetivos secundarios, al seguimiento a 12 meses, la hipertensión arterial ha remitido completamente en el 67% (tensión arterial normal sin medicamentos), triglicéridos normales en 77% y colesterol LDL normal en 81% de los pacientes. El grosor de la íntima/media carotidea ha mostrado mejoría en el periodo de seguimiento.

No hay duda que los hallazgos descritos en estas experiencias clínicas representan un importante cambio en el paradigma actual de manejo de los pacientes con DMT2. En estos estudios, se ha observado sujetos calificados como "respondedores" en quienes se ha conseguido normalizar sus glicemias sin recurrir a insulina ni medicamentos y que además, esta condición de normalidad se ha mantenido a pesar de haber subido de peso. De hecho, el IMC por sí mismo no es una herramienta ideal para evaluar con precisión la relación riesgo/beneficio en pacientes con diabetes.

Hasta el momento, no hay evidencia científica que ayude a definir un umbral de IMC que permita predecir efectividad de este tipo de cirugía o falta de ella en mejorar la diabetes del adulto.

CONCLUSIONES

Las técnicas de cirugía bariátrica más reconocidas por su eficacia para tratar la obesidad mórbida (BPGYR y DBP) han demostrado la capacidad de mejorar dramáticamente la DMT2, llevando a la mayoría de los obesos diabéticos a niveles normales de glucosa en la sangre y demostrando normalización de la Hemoglobina A1c sin el uso de insulina ni medicamentos relativos al control glicémico. A menudo, estos cambios hacia la normalidad suelen ocurrir pocos días o semanas después de la cirugía bariátrica, sugiriendo que hay otros mecanismos, además de la baja de peso, que permiten a esta cirugía mejorar el control de la diabetes.

Recientes estudios experimentales sugieren que el cambio anatómico del intestino juega un rol fundamental en esta acción anti-diabética. Los mismos hallazgos han sido reportados en seres humanos a través de protocolos de investigación. Estos hallazgos apoyan la hipótesis que existen complejos mecanismos intestinales involucrados en la fisio-patología de la DMT2. Entre ellos, sobresalen la exclusión duodenal del paso alimentario y la llegada precoz de alimento al íleon distal, como los modelos que mejor podrían explicar este efecto antidiabético, a través de mediadores como GLP-1 y ghrelina.

En conjunto, estos datos dan lugar a un nuevo y revolucionario concepto acerca de una vieja enfermedad: la Diabetes Mellitus tipo 2 podría ser una enfermedad intestinal operable.

La comunidad médica y científica debe estar abierta a estos revolucio-

narios cambios en el tratamiento de esta enfermedad crónica. Debemos hacer esfuerzos para contribuir al nuevo conocimiento, generando iniciativas de investigación a través de protocolos rigurosos, bajo metodología científica y éticamente incuestionable, a través de ensayos clínicos debidamente controlados y aleatorizados, que permitan comparar las mejores técnicas quirúrgicas versus el mejor manejo médico, enfocándose hacia el control de la glicemia, la presión arterial y los lípidos. Estos estudios permitirán responder muchas de las interrogantes que aún nos asaltan, como criterios de selección de pacientes para asegurar la máxima efectividad en el largo plazo con los menores riesgos y efectos adversos, conocer las técnicas más seguras y de menor alcance iatrogénico, identificar el mejor momento para la cirugía, adecuar procedimientos específicos para problemas específicos y reconocer aquellos casos en que la cirugía no será una solución.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. Diabetes Care1998; 21:1414-31.

2. Pories WJ, MacDonald KG, Morgan EJ, e cols.. Surgical treatment of obesity and its effect on diabetes: 10-y follow-up. Am J Clin Nutr 1992; 55 (2 Suppl): 582S-585S.

3. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2004;292:1724 -37.

4. Pories WJ, Swanson MS, MacDonald KG, et al. Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. Ann Surg 1995;222:339 -52.

5. Cohen R, Pinheiro JS, Correa JL, Schiavon CA. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for BMI <35 kg/m2: a tailored approach Surgery for Obesity and Related Diseases 2006; 2 : 401-404.

6. Cummings DE, Overduin J, Foster-Shubert KE, Carlson M - Role of the bypassed proximal intestine in the antidiabetic effects of bariatric surgery. Surgery for Obesity and Related Diseases 3 (2007) 109-115.

7. Rubino F, Forgione A, Cummings DE, et al. The mechanism of diabetes control after gastrointestinal bypass surgery reveals a role of the proximal small intestine in the pathophysiology of type 2 diabetes. Ann Surg 2006;244:741-9.

8. Strader AD, Vahl TP, Jandacek RJ, Woods SC, D'Alessio DA, Seeley RJ. Weight loss through ileal transposition is accompanied by increased ileal hormone secretion and synthesis in rats. Am J Physiol Endocrinol Metab 2005;288:E447-53.

9. Cohen R, Schiavon CA, Pinheiro JC, Correa JL, Rubino F. Duodenal-jejunal bypass for the treatment of type 2 diabetes in patients with body mass index of 22–34 kg/m2: a report of 2 cases. Surg ObesRelat Dis 2007;3: 195-197.

10. Troy S, Soty M,Ribeiro L, laval L,Migrenne S, Fioramonti X, Pillot B, Aubert R, Viollet B, Foretz M, leclerc J,Thorens B, Magnan C, Mithieux G, Andreeli F -Intestinal Gluconeogenesis Is a Key Factor for Early Metabolic Changes after Gastric Bypass but Not after Gastric Lap-Band in Mice. Cell Metabolism 8, 201-211, 2008.

11. Pinheiro JC, Schiavon CA, Correa JL, Noujaim P, Cohen R - Long-long limb Roux-en-Y gastric bypass is more efficacious in treatment of type 2 diabetes and lipid disorders in super-obese patients. Surg Obes and Relat Dis 4 (2008) 521-525, 2008.

12. Broglio F, Arvat E, Benso A, Deghenghi R, Ghigo E - Ghrelin, a natural GH secretagogue produced by the stomach, induces hyperglycemia and reduces insulin secretion in humans. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 86(10):5083-5086, 2001.

13. Ariga H, Imai K, Chen C, Mantyh C, Pappas T, Takahashi T - Does ghrelin explain accelerated gastric emptying in the early stages of diabetes mellitus? Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 294: R1807-R1812, 2008.

14. Laferrère B, Teixeira J, McGinty J, Tran H, Egger JR, Colarusso A, Kovack, B ,Bawa B, Olivan B - Effect of weight loss by gastric bypass surgery versus hypocaloric diet on glucose and incretin levels in patients with type 2 diabetes Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism , 93(7):2479-85,2008

15. Skyler J, Bergenstal R, Bonow R, Buse J, Howard BV, Kosiborod M, Reaven P, Sherwin RS - Intensive Glycemic Control and the Prevention of Cardiovascular Events: Implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials. A position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. Diabetes Care 32: 187-192, 2009.

16. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O - Effect of a multifactorial intervention on mortality in Type 2 diabetes. NEJM 358:580-591, 2008.

17. Patti ME, Houten S, Bernier R, Bianco AC, Goldfine A - Gastric bypass surgery increases bile acid levels: Potential contribution to improved glucose tolerance. Poster, American Diabetes Association Meeting, 2007, Chicago, IL.

El autor declara no tener conflictos de interés con los laboratorios.