

Consenso ALAD. Tratamiento del paciente con diabetes *mellitus* tipo 2 y obesidad

Imperia E. Brajkovich^{1,*}, Pablo Aschner², Lucía Taboada², Paul Camperos³, Roald Gómez-Pérez⁴, Gestne Aure³, María Esperanza Velásquez⁵, Bruno Halpern⁶, María Cristina Jiménez⁷ y Oswaldo Fuentes²

¹Facultad de Medicina, Escuela Luis Razetti, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela; ²Pontificia Universidad Javeriana y Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia; ³Servicio de Endocrinología, Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas, Venezuela; ⁴Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela; ⁵Servicio de Endocrinología, Hospital de Niños J.M. de los Ríos, Caracas, Venezuela; ⁶Departamento de Diabetes e Obesidade da Sociedade Brasileira de Diabetes, Sao Paulo, Brasil; ⁷Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Asunción, Asunción, Paraguay

RESUMEN

Más del 90% de los pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 tienen sobrepeso u obesidad. Se analizaron las estrategias de diagnóstico y tratamiento utilizando el sistema GRADE para evaluar la calidad de la evidencia y la fuerza asignada a cada recomendación.

Las principales recomendaciones para la persona con DM2 y obesidad son:

- Utilizar el índice de masa corporal (IMC) para identificar la obesidad en sus diferentes grados y considerar que una persona de origen latinoamericano tiene obesidad visceral (abdominal) cuando la circunferencia (perímetro) de la cintura es ≥ 94 cm en hombres y ≥ 90 cm en mujeres.
- Alcanzar y mantener una hemoglobina glicosilada (HbA1c) menor a 7%, procurar reducir el peso hasta lograr un IMC < 25 kg/m², man-

ABSTRACT

More than 90% of patients with type 2 diabetes *mellitus* are overweight or obese. The diagnostic and treatment strategies were analyzed using the GRADE system to evaluate the quality of the evidence and the strength assigned to each recommendation. The main recommendations for the person with DM2 and obesity are:

- Use the body mass index (BMI) to identify obesity in its different degrees and consider that a person of Latin American origin has visceral (abdominal) obesity when the circumference (perimeter) of the waist is ≥ 94 cm in men and ≥ 90 cm in women.
- Reach and maintain a glycosylated hemoglobin (HbA1c) of less than 7%, aim to reduce weight to achieve a BMI < 25 kg/m², maintain systolic and diastolic blood pres-

Correspondencia:

*Imperia E. Brajkovich

E-mail: imperiabrajkovich@gmail.com

Fecha de recepción: 19-11-2018

Fecha de aceptación: 20-01-2019

Doi: 10.24875/ALAD.19000369

tener las presiones arteriales sistólica y diastólica ≤ 130 - 140 mmHg y ≤ 80 mmHg respectivamente y el colesterol LDL < 100 mg/dl. Si el paciente tiene ECV, el cLDL debe estar lo más bajo posible (< 70 mg/dl).

- Prescribir una dieta de bajas calorías (1,000-1,200 kcal/día) o una restricción diaria de 500-1,000 kcal y un programa supervisado de actividad física combinando ejercicio aeróbico y de resistencia de intensidad moderada ≥ 175 minutos a la semana.
- Establecer un equipo multidisciplinario que ofrezca un programa estructurado de cambios en el estilo de vida.
- Iniciar tratamiento con fármacos antiobesidad para facilitar la reducción de peso cuando el IMC > 27 kg/m², individualizando la prescripción y la dosificación para así evitar efectos adversos.
- Preferir liraglutida 3 mg/día para disminuir peso y control de la glucemia.
- Se recomienda cirugía bariátrica para los adultos con un IMC ≥ 40 kg/m², y para aquellos entre 35 a 39.9 kg/m² cuando no logren alcanzar o mantener el control glucémico con el tratamiento médico adecuado, o cuando la pérdida de peso sea una prioridad.
- Se sugiere considerar la remisión de la DM como meta en personas con diabetes de corta duración y que no requieran insulina, mediante reducción intensiva de peso con dieta de muy bajas calorías o con cirugía bariátrica si el IMC > 30 kg/m².
- Se hacen recomendaciones para el manejo de la obesidad en niños y adolescentes.

Palabras clave: Diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Índice de masa corporal (IMC). Perímetro de la cintura (PC). Cambios intensivos de estilo de vida (CIEV); Cirugía bariátrica (CB).

sures ≤ 130 - 140 mmHg and ≤ 80 mmHg respectively and LDL cholesterol < 100 mg/dl. If the patient has CVD, the LDL-C should be as low as possible (< 70 mg/dl).

- Prescribe a low-calorie diet (1,000-1,200 kcal/day) or a daily restriction of 500-1,000 kcal and a supervised program of physical activity combining moderate-intensity aerobic and resistance exercise ≥ 175 minutes per week.
- Establish a multidisciplinary team that offers a structured program of changes in lifestyle.
- Start treatment with anti-obesity drugs to facilitate weight reduction when the BMI > 27 kg/m², individualizing the prescription and dosage to avoid adverse effects.
- Prefer liraglutide 3 mg/day to reduce weight and control blood glucose.
- Bariatric surgery is recommended for adults with a BMI ≥ 40 kg/m², and for those between 35 to 39.9 kg/m² when they fail to achieve or maintain glycemic control with adequate medical treatment, or when the weight loss is a priority.
- It is suggested to consider the remission of DM as a goal in people with diabetes of short duration and who do not require insulin, by means of intensive reduction of weight with a very low calorie diet or with bariatric surgery if the BMI > 30 kg/m².
- Recommendations are made for the management of obesity in children and adolescents. (Rev ALAD. 2019;9:)

Corresponding author: Imperia E. Brajkovich,
imperiabrajovich@gmail.com

Key words: Diabetes mellitus type 2 (DM2). Agonist of glucagon-like peptide receptors type 1 (arGLP1). Sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors (iSGLT-2); Inhibitors of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4); sulfonyleureas (SU). Thiazolidinediones (TZD).

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades no transmisibles representan la mayor carga de salud en los países industrializados y un problema que crece rápidamente en los países en vías de desarrollo, sin distinción de región o clase social. Las cuatro principales son las enfermedades cardiovasculares, el cáncer, las enfermedades respiratorias y la diabetes mellitus (DM), en las que se observan cuatro factores de riesgo comunes: el consumo de tabaco, el régimen alimentario poco saludable, la inactividad física y el consumo nocivo de alcohol¹.

Los progresivos cambios de estilo de vida, con un mayor aporte de comidas ultraprocesadas que resulta en una alimentación caracterizada por una densidad calórica excesiva, rica en azúcares libres, grasas no saludables, sal y baja en fibra alimentaria, aumentan el riesgo de obesidad y de enfermedades no transmisibles relacionadas².

Respecto a la región de América Latina y el Caribe, alrededor del 58% (360 millones de personas) de la población tienen sobrepeso y un 23% (140 millones) son obesos. En América Latina, los valores del índice de masa corporal (IMC) han aumentado 1.4 kg/m² en los hombres y 1.27 kg/m² por década, desde 1975 hasta 2014, y se ubica como la tercera región de más rápido aumento³.

El sobrepeso y la obesidad son el factor de riesgo más importante para el desarrollo de resistencia a la insulina y de DM tipo 2 (DM2). En el *Diabetes Atlas* de la International Diabetes Federation (IDF) de 2017 se contabilizaban en América Latina 26 millones de diabéticos, con una proyección para el año 2045 de 41 millones, lo que equivale a un incremento del 62%. La DM se ubica como tercera causa de muerte entre los 55 y 65 años, en cuarto lugar entre los 45-55 años

y después de los 65 años. La DM es la causa de la muerte de 1,6 millones de personas al año^{4,5}.

Más del 90% de los pacientes con DM2 tienen sobrepeso u obesidad, y esto supone el 44% de la carga de enfermedad; además, constituye el principal factor de riesgo modificable de esta enfermedad para el buen control metabólico a largo plazo⁴.

OBJETIVO DEL DOCUMENTO

Este documento tiene la finalidad de analizar de forma concisa las estrategias de diagnóstico y tratamiento para los pacientes con DM2 y obesidad. Está dirigido al personal que integra el equipo de atención a las personas con DM:

- Médicos generales, de familia, internistas y en general toda la población médica.
- Médicos especialistas en endocrinología y DM, o que hayan realizado entrenamiento formal en diabetes.
- Personal del área de la salud que trabaja en clínicas de atención primaria de DM.
- Especialistas en nutrición clínica.

También se dirige al personal de las aseguradoras y prestadores de servicios de salud en sus programas de tratamiento del diabético obeso.

METODOLOGÍA

Este consenso fue desarrollado por un grupo de profesionales de la salud con experiencia y conocimiento en el área. El grupo elaboró un listado de preguntas de manejo de la persona con DM2 y obesidad en la

práctica clínica. Las preguntas que aún generan dudas o controversia se formularon en formato PICO (*Patient, Intervention, comparison and outcome*) para proceder a una búsqueda sistemática de la evidencia, que luego se evaluó con la metodología GRADE (*metodología para la realización de recomendaciones para la práctica clínica*) para formular las recomendaciones por consenso⁶. La búsqueda se hizo en las bases de datos PubMed, EMBASE, LILACS y Cochrane Central Register of Controlled Trials. Se incluyeron estudios clínicos aleatorizados, revisiones sistemáticas, metaanálisis y ocasionalmente estudios observacionales, en inglés y en español, sin restricción de fecha hasta octubre de 2018. Las preguntas que no ameritaron este proceso fueron respondidas basándose en las guías existentes.

La calificación de la evidencia, con su significado e interpretación gráfica, se presenta en la tabla 1.

Las recomendaciones se formularon por consenso. Para determinar la fuerza de cada recomendación se tuvieron en cuenta la calidad de la evidencia pertinente, el balance entre los riesgos y los beneficios, la coherencia de las recomendaciones con los valores y las preferencias de los pacientes, la disponibilidad y la aplicabilidad local, y los costos asociados a su implementación. Las recomendaciones se expresaron según su fortaleza como fuerte o débil, y a favor o en contra⁶ (Tabla 2).

En el Anexo se presentan las tablas de la evidencia correspondientes a las preguntas PICO y un algoritmo para el tratamiento del paciente con DM2 y sobrepeso u obesidad.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de intereses para la elaboración del presente documento,

TABLA 1. Niveles de evidencia según la metodología GRADE⁶

Nivel de evidencia	Interpretación	Representación gráfica
Alta	Se tiene confianza en que el verdadero efecto se encuentre cerca al estimado del efecto	⊕⊕⊕⊕
Moderada	Se tiene una confianza moderada en el estimativo del efecto, es probable que el verdadero efecto esté cercano al estimado del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente	⊕⊕⊕○
Baja	La confianza que se tiene en el estimado del efecto es limitada, el verdadero efecto puede ser sustancialmente diferente del estimado del efecto	⊕⊕○○
Muy baja	Se tiene muy poca confianza en el estimado del efecto, es probable que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente del estimado del efecto	⊕○○○

Manual en español, 2017. Disponible en: <https://gdt.gradeapro.org/app/handbook/translations/es/handbook.html>

aunque todos han recibido honorarios de la industria farmacéutica por asesorías y conferencias. El consenso se elaboró sin el apoyo o influencia de la industria farmacéutica.

PREGUNTA 1: ¿CÓMO SE DEFINE LA OBESIDAD EN UNA PERSONA CON DIABETES MELLITUS TIPO 2?

Recomendaciones

- Se debe usar el IMC como medida para identificar peso normal, sobrepeso y obesidad con sus diferentes grados (Tabla 3). 1/⊕⊕⊕⊕

TABLA 2. Grados de fuerza de la recomendación y significado, según la metodología GRADE

Fuerza de la recomendación para cada grupo de usuarios	1: recomendación fuerte a favor o en contra (se debe o no se debe)	2: recomendación débil a favor o en contra (se sugiere o no se sugiere)
Para los pacientes	La gran mayoría de las personas en situación querrán el curso de acción recomendado	Una parte importante de las personas no querrán utilizarla
Para los clínicos	La mayoría de los pacientes deberían recibir el curso de acción recomendado	Reconozca que diferentes opiniones pueden ser apropiadas para diferentes pacientes y debe hacer un esfuerzo adicional para ayudar al paciente a tomar decisiones de manejo consecuentes con sus propios valores y preferencias
Para los trazadores de políticas	La recomendación puede ser adoptada como política en la mayoría de las situaciones	La formulación de políticas requiere debate y participación de varios grupos de interés

Manual en español, 2017. Disponible en: <https://gdt.gradeapro.org/app/handbook/translations/es/handbook.html>

TABLA 3. Definición del índice de masa corporal (IMC) de acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud

Definiciones según el IMC:	
Peso normal	19 a 24.9 kg/m ²
Sobrepeso	≥ 25 a 29.9 kg/m ²
Obesidad	≥ 30 kg/m ²
La obesidad puede subclasificarse en:	
Obesidad clase I	30 a 34.9 kg/m ²
Obesidad clase II	35 a 39.9 kg/m ²
Obesidad clase III	40 kg/m ² o más

Resumen de la evidencia

La definición de obesidad se basa actualmente en el IMC, que estima el peso ideal de una persona en función de su estatura y peso. Se calcula con el peso sobre la medida de la talla = kilos dividido por el cuadrado de la talla en metros (kg/m²)⁷.

En 1995, la Organización Mundial de la Salud (OMS) definió los puntos de corte, que posteriormente fueron adoptados por los diferentes institutos nacionales de salud y sociedades científicas, y hasta la fecha son el estándar mundial (Tabla 3). En el caso

de los asiáticos, el IMC para cada categoría de sobrepeso y obesidad es menor y se establece restando 2.5 puntos (por ejemplo, se define obesidad a partir de un IMC de 27.5 kg/m²)⁷.

Al menos dos metaanálisis de estudios de cohortes han demostrado la alta correlación existente entre el IMC y la mortalidad en diferentes poblaciones. Esta correlación tiene una forma de J, y el menor riesgo corresponde a un IMC de 23 a 24 (hasta 28) kg/m². La ganancia de peso en la vida adulta se asocia con un aumento de la morbilidad y la mortalidad, independientemente del grado original de sobrepeso. Sin embargo, los grados de sobrepeso y obesidad no deben interpretarse en forma aislada, sino siempre en combinación con otros determinantes de morbilidad y mortalidad (comorbilidades, tabaco, presión arterial, lípidos, intolerancia a la glucosa, tipo de distribución de la grasa, etc.)^{8,9}.

En una persona con DM se aplicarían los mismos conceptos y es lo sugerido por las guías anuales de tratamiento para el diabético obeso de la American Diabetes Association (ADA) y de la IDF.

Debe evaluarse al paciente en forma integral con el IMC y las complicaciones relacionadas^{4,10}.

La *American Association of Clinical Endocrinologists* ha sugerido una clasificación de la obesidad que incluye la obesidad de grado 0 para aquellos individuos con IMC ≥ 25 kg/m² que no tienen complicaciones asociadas, de grado 1 para los que tienen al menos una complicación leve o moderada, y de grado 2 para los que tienen al menos una complicación grave, como DM2¹¹. Por lo tanto, toda persona con DM2 y un IMC ≥ 25 kg/m² tendría obesidad de grado 2. Sin embargo, incluso las personas con obesidad de grado 2 terminan teniendo alguna complicación al cabo de los años, y la distinción entre sobrepeso y obesidad sigue teniendo un gran valor en el momento de tomar decisiones. En las personas con sobrepeso, el pronóstico y la intensidad del tratamiento sí pueden depender de la distribución de la grasa corporal, en particular de la presencia de obesidad abdominal¹².

PREGUNTA 2: ¿CÓMO SE DEFINE LA OBESIDAD ABDOMINAL EN UNA PERSONA CON DIABETES MELLITUS TIPO 2?

Recomendaciones

- Debe usarse la circunferencia (perímetro) de la cintura para identificar la obesidad visceral o abdominal. 1/⊕⊕⊕⊕
- Se considerará que una persona de origen latinoamericano tiene obesidad visceral o abdominal cuando la circunferencia (perímetro) de la cintura es ≥ 94 cm en los hombres y ≥ 90 cm en las mujeres. 1/⊕⊕⊕○
- No es necesario medir la circunferencia (perímetro) de la cintura cuando el IMC es ≥ 30 kg/m². Punto de buena práctica clínica.

Resumen de la evidencia

El aumento de la grasa intraabdominal, también llamado obesidad visceral u obesidad abdominal, se relaciona con el desarrollo de factores de riesgo, como enfermedad cardiovascular y DM^{1,13}.

Varios estudios experimentales han demostrado que la grasa visceral tiene una mayor actividad productora de adipocinas (y citocinas procedentes de células infiltrantes), asociadas con mayor resistencia a la insulina y mayor riesgo cardiovascular. La obesidad visceral incluye exceso de grasa hepática y pancreática¹⁴.

Se han evaluado varias mediciones antropométricas para identificar el exceso de grasa visceral, pero la circunferencia de la cintura parece ser la medida que ofrece buena correlación con mejor reproducibilidad y es fácil de tomar en el consultorio. La guía del National Institute of Health (NIH) recomienda medir la circunferencia de la cintura con el sujeto en bipedestación, sin ropa y relajado. Se debe rodear la cintura con la cinta métrica pasando por el punto medio entre el borde superior de las crestas ilíacas y el borde inferior de las últimas costillas, manteniendo la cinta métrica totalmente horizontal, ajustándola, pero sin comprimir la piel. La lectura se realiza al final de una espiración normal. Se sugiere efectuar por lo menos dos mediciones y promediarlas, como se muestra en la figura 1. En personas con IMC ≥ 30 kg/m² ya no es necesario medirla, puesto que no agrega información que cambie el manejo¹⁵.

Para establecer el punto de corte de la circunferencia de la cintura que indica obesidad abdominal se han utilizado diferentes variables de referencia, como los componentes del síndrome metabólico, el propio IMC e inclusive la asociación con enfermedad cardiovascular. Sin embargo, la cuantificación de la grasa visceral mediante tomografía computarizada (TC) permite una medición directa y bastante

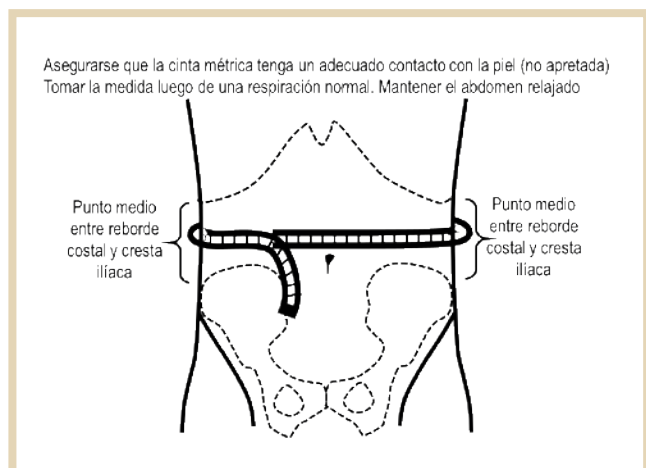


FIGURA 1. Procedimiento para la medida de la circunferencia de la cintura.

precisa, y se ha utilizado para establecer los puntos de corte de cintura en población canadiense y asiática. En América Latina se hizo un estudio en cinco países tomando como variable de referencia para exceso de grasa visceral un área de 100 cm² o más de grasa en la cavidad abdominal en una TC a nivel de L4-L5. El punto de corte de la circunferencia de la cintura con mayor sensibilidad y especificidad para identificar obesidad visceral fue de 94 cm en los hombres y 90 cm en las mujeres¹⁶. Estos valores coinciden con los encontrados en la población española utilizando como variable de referencia los componentes del síndrome metabólico¹⁷.

PREGUNTA 3: ¿CUÁL ES LA META DE CONTROL DE LA GLUCEMIA EN UNA PERSONA CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y OBESIDAD?

Recomendaciones

- Debe utilizarse como meta de control de la glucemia en una persona con DM2 y obesidad la misma que propone la ALAD en la guía de diagnóstico y tratamiento de la DM2, que consiste en alcanzar y mantener una hemoglobina glucosilada (HbA1c) menor del 7%. Punto de buena práctica clínica¹⁸.

PREGUNTA 4: ¿CUÁL ES LA META DE CONTROL DEL PESO EN UNA PERSONA CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y OBESIDAD?

Recomendaciones

- Procurar que la persona con obesidad y DM2 reduzca su peso hasta lograr un IMC < 25 kg/m². 2/⊕⊕⊕⊕
- Procurar que la persona de origen latinoamericano con obesidad y DM2 reduzca su circunferencia (perímetro) de cintura a menos de 94 cm en los hombres y de 90 cm en las mujeres. 2/⊕⊕⊕⊕
- La persona con obesidad y DM2 debe perder entre 6 a 10 kg (> 5% del peso corporal) en los primeros 6 meses de cambios de estilo de vida para lograr una reducción de al menos un 1% en su HbA1c atribuible a la pérdida de peso. 1/⊕⊕⊕⊕

Resumen de la evidencia

Teniendo en cuenta que el exceso de grasa corporal, y en especial de la que se acumula visceralmente, es el principal factor de resistencia periférica a la insulina y de manera indirecta contribuye al agotamiento, la desdiferenciación y la eventual apoptosis de las células beta, la reducción del sobrepeso debe ser una prioridad en el tratamiento de la DM2. De hecho, si se hace de forma temprana e intensiva, puede lograrse la remisión de la DM (v. pregunta relacionada con la remisión)²⁰. Desafortunadamente, la pérdida de peso en las personas con DM2 en

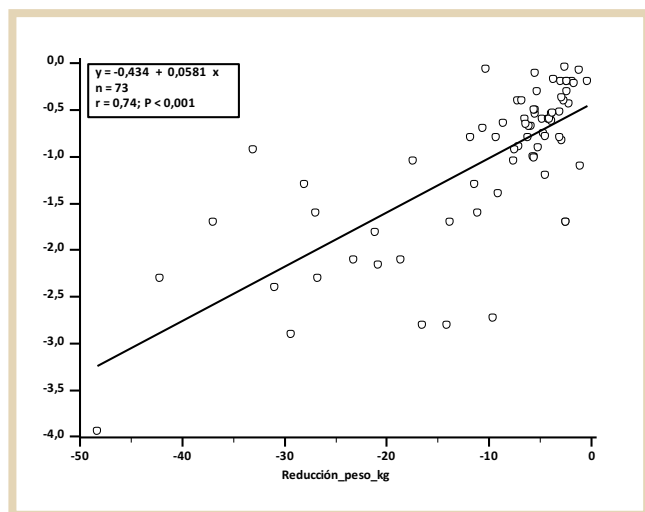


FIGURA 2. Análisis de metarregresión de la reducción de la hemoglobina glucosilada con la pérdida de peso en personas con obesidad y diabetes mellitus tipo 2 en los estudios clínicos (la mayoría incluidos en metaanálisis). Se consideraron las intervenciones con cambios intensivos de estilo de vida, con fármacos antiobesidad y con cirugía bariátrica. Se excluyeron las intervenciones con fármacos antidiabéticos con efecto sobre el peso (Aschner P, et al., no publicado).

los estudios clínicos es muy variable. Con cambios intensivos en el estilo de vida se logran pérdidas de 1.2 a 20.8 kg en periodos de 3 a 12 meses, pero luego el efecto tiende a minimizarse^{21,22}. Con fármacos antiobesidad el resultado es menor (entre 0.4 y 11.4 kg), pero hay que tener en cuenta que al poner a prueba los medicamentos en los estudios clínicos no suelen indicarse cambios intensivos en el estilo de vida²³. El impacto de la pérdida de peso sobre la HbA1c en las personas con DM2 también es muy variable.

En una revisión sistemática de estudios clínicos hecha para este consenso se encontraron 73 resultados de estudios clínicos que analizaron dicho impacto, la gran mayoría incluidos en metaanálisis. Haciendo un análisis de metarregresión se demuestra que hay una buena correlación entre la pérdida de peso y la reducción de la HbA1c ($r = 0.74$; $p < 0.001$) (Fig. 2). En promedio, la HbA1c se reduce

un 0.15% por cada kilo que se pierde, pero la desviación estándar es muy grande ($\pm 0.16\%$) y no hay una diferencia significativa entre las distintas intervenciones (cambios intensivos en el estilo de vida, fármacos antiobesidad y cirugía bariátrica). El rango de la disminución absoluta de la HbA1c varió entre menos del 0.1% y casi el 4%. En términos generales, se requiere una pérdida de alrededor de 2.5 kg para que la HbA1c baje un 0.4%, que es el mínimo clínicamente significativo. Con cirugía bariátrica, como era de esperar, la pérdida de peso fue mayor (en promedio 28 vs. 6 kg con cambios intensivos en el estilo de vida y 5 kg con fármacos) y la reducción absoluta de la HbA1c también fue mayor (en promedio 2.1 vs. 0.64 y 0.81% con cambios intensivos en el estilo de vida y medicamentos, respectivamente)²¹⁻²⁵.

PREGUNTA 5: ¿CUÁLES SON LAS METAS DE CONTROL DE LA PRESIÓN ARTERIAL Y DE LOS LÍPIDOS EN UNA PERSONA CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y OBESIDAD?

La presión arterial y algunas concentraciones de lípidos en sangre, como las de triglicéridos y las de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad, empeoran con la obesidad y pueden mejorar en forma clínicamente significativa con la pérdida de peso. Las metas para la presión arterial y los lípidos son las mismas propuestas por las guías de ALAD para el tratamiento de las personas con DM2 y el consenso de lípidos de ALAD^{18,26}.

Recomendaciones

- La meta de control de la presión arterial en una persona con DM2 y obesidad debe ser, para la presión arterial sistólica, de 130-140 mmHg, y para la presión arterial diastólica, ≤ 80 mmHg. 1/⊕⊕⊕⊕

- Cuando se logra una reducción significativa de peso puede considerarse un ajuste de los medicamentos antihipertensivos. Punto de buena práctica clínica.
- La meta de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad en una persona con DM2 y obesidad debe ser < 100 mg/dl. Si la persona tiene enfermedad cardiovascular, debe estar lo más bajo posible (< 70 mg/dl). 1/⊕⊕⊕⊕
- La mayoría de las personas con DM2 y obesidad deberían tomar una estatina, y si tienen enfermedad cardiovascular se prefiere una estatina de máxima potencia y a la dosis más alta. 1/⊕⊕⊕⊕
- Debe evitarse una elevación de los triglicéridos por encima de 500-1,000 mg/dl (hipertrigliceridemia grave) por el riesgo de pancreatitis aguda. 1/⊕⊕⊕○

PREGUNTA 6: ¿LA REMISIÓN DE LA ENFERMEDAD DEBE SER UNA META DE CONTROL EN UNA PERSONA CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y OBESIDAD?

Recomendaciones

- Considerar la remisión de la DM: HbA1c $< 6-6.5\%$ sin medicamentos antidiabéticos por 6 a 12 meses como meta de control en las personas con DM2 y obesidad. 2/⊕⊕⊕○
- Ofrecer un programa de reducción intensiva de peso con dieta de muy bajas calorías o cirugía bariátrica según el IMC a las personas con DM2 y obesidad que deseen alcanzar la remisión de la DM. 2/⊕⊕⊕○

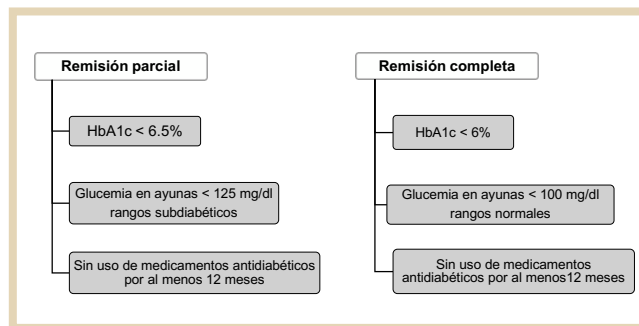


FIGURA 3. Concepto de remisión parcial y completa.

Resumen de la evidencia

La remisión de la DM2 se define como el logro de una glucemia por debajo del rango de DM, en ausencia de terapia farmacológica activa (medicación antihiper glucemiante). Puede obtenerse mediante cirugía bariátrica o con cambios intensivos de estilo de vida. La remisión puede ser completa o parcial^{10,27} (Fig. 3).

La IDF propone considerar la remisión de la DM2 cuando se logra una HbA1c $\leq 6\%$ por 6 meses sin medicamentos antidiabéticos²⁸.

Otras definiciones importantes son²⁹⁻³¹:

- Remisión prolongada: remisión completa por al menos 5 años. Este periodo se establece arbitrariamente, aunque el comité de reporte de resultados en ensayos clínicos de la American Society for Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS) define seguimiento a corto plazo como < 3 años, medio como 3-5 años y largo como > 5 años tras la intervención.
- Remisión temprana: periodo de remisión que comienza dentro de los primeros 2 meses después de la intervención, ya sea con cirugía bariátrica o con cambios intensivos en el estilo de vida, y que dura por lo menos un periodo adicional de

12 meses. Estos 2 meses poscirugía garantizan la normalización de la glucosa para el retiro de la medicación.

- Remisión tardía: remisión que se inicia más de 2 meses después de la cirugía y que dura al menos 12 meses.
- Mejoría: disminución de la HbA_{1c} y de la glucemia en ayunas estadísticamente significativa, que no cumple criterios de remisión o disminución de medicación antihiperoglucemiante (descontinuación de la insulina o de un agente oral, o reducción a la mitad de la dosis).

Se ha reportado la remisión prolongada con cirugía bariátrica hasta 15 años y con cambios intensivos en el estilo de vida hasta 6 años. Durante la remisión debe procurarse igualmente alcanzar metas relacionadas con la comorbilidad. Con cirugía bariátrica puede lograrse también la remisión de la hipertensión arterial. El estudio CROSSROADS mostró una remisión de la DM (HbA_{1c} < 6% sin medicamentos) en el 60% de los pacientes, frente al 5.9% con cambios intensivos en el estilo de vida³¹.

En los ensayos clínicos aleatorizados con 1 a 5 años de seguimiento, la remisión mantenida es del 30-63%. Un metaanálisis sobre la cirugía bariátrica reporta la mayor proporción de remisión con *bypass* gástrico (84%) y con derivación biliopancreática (99%)^{32,33}.

Los factores que predicen una mayor probabilidad de remisión y una menor probabilidad de recurrencia con cirugía bariátrica son la edad más joven, la menor duración de la DM (< 8 años), el mejor control glucémico, el mayor IMC, el mayor péptido C, la mayor cantidad de peso perdido y el tipo de procedimiento. Sin embargo, esto se demuestra de manera variable. Se han elaborado escalas que

predicen la remisión de la DM2 con cirugía bariátrica, como DiaRem y ABCD^{30,34,35}.

También puede lograrse la remisión con cambios intensivos en el estilo de vida, como se demostró en el estudio Look AHEAD³⁶, pero la proporción fue mucho menor (11.5% al cabo de 1 año y 7.3% a los 8 años). El estudio DiRECT logró la remisión en el 46% de los pacientes sometidos a dietas de muy bajas calorías al cabo de 1 año³⁷. La remisión en este estudio se definió como tener una HbA_{1c} < 6.5% a los 2 meses sin medicamentos antihiperoglucemiantes. El principal factor de éxito fue la pérdida de 15 kg o más.

Debe ofrecerse a la persona recién diagnosticada con DM2 y obesidad la posibilidad de la remisión como meta, porque es viable y la motiva a mejorar su adherencia a los cambios intensivos en el estilo de vida. Además, tiene un impacto económico en salud. El seguimiento debe ser de por vida³⁸⁻⁴⁰.

PREGUNTA 7 (PICO 1): ¿EN LAS PERSONAS CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y OBESIDAD SON EFECTIVAS LAS INTERVENCIONES DE CAMBIOS DE ESTILO DE VIDA QUE INCLUYEN UNA DIETA HIPOCALÓRICA PARA ALCANZAR LA META COMBINADA (PÉRDIDA DE PESO Y CONTROL GLUCÉMICO), EN COMPARACIÓN CON LAS RECOMENDACIONES NUTRICIONALES GENERALES?

Recomendaciones

- Se sugiere una dieta de bajas calorías (1,000-1,200 calorías totales o con una reducción de 500-1,000 calorías al día) para personas con DM y exceso de peso con el fin de lograr una pérdida mantenida de peso. 2/⊕○○○

- Deben establecerse equipos multidisciplinarios compuestos por diferentes profesionales de la salud (médico entrenado en DM y obesidad, enfermera, nutricionista, educador, deportólogo, psicólogo/psiquiatra, etc.) que ofrezcan a los pacientes un programa estructurado de cambios intensivos en el estilo de vida. Este programa no debe limitarse a proveer información. Hay que usar metodologías que incorporen al paciente como «centro o protagonista del proceso de cambio», tomando en cuenta sus características psicológicas, sociales, diferencias culturales-étnicas y económicas, y considerando su edad, entorno familiar, social, de trabajo y comunitario para que logre «empoderarse», resolviendo las situaciones que a diario se le presenten. 1/⊕⊕⊕⊕
- Deben incluirse sesiones individuales o en grupo, según el caso, y para que sean eficientes son necesarias más de 10 horas de sesiones. Se establecerán metas a corto, mediano y largo plazo, y en las sesiones se evaluarán los aciertos y los desaciertos. La tecnología puede servir de apoyo, pero no sustituye el contacto personal. 1/⊕⊕⊕⊕

Resumen de la evidencia

En todos los consensos de tratamiento de la DM de la IDF, la *American Diabetes Association* (ADA), la *European Association of Study of Diabetes* (EASD) y la ALAD se describen como piedra angular los cambios de estilo de vida, y se indica que las intervenciones conductuales son necesarias para obtener las metas de tratamiento^{10,29,41,42}.

Se incluyeron estudios clínicos aleatorizados o metaanálisis de ellos en los que se comparan intervenciones que incluyen un plan estructurado de dieta hipocalórica en comparación con el tratamiento

habitual. Se incluyeron estudios en inglés y en español, sin restricción de fecha hasta abril de 2018. Se excluyeron los estudios cuyo objetivo fuese comparar dietas de diferente contenido de macronutrientes. Se encontró un metaanálisis de seis estudios clínicos aleatorizados que comparaban una dieta hipocalórica con el tratamiento habitual²¹.

En dos estudios, la intervención fue suministrada con un contenido fijo de calorías (de 1,200-1,500 calorías y 1,200-1,800 calorías, respectivamente), mientras que en el resto la intervención consistía en una restricción de 500-1,000 calorías. En todos los estudios, el plan de alimentación iba acompañado por algún grado de actividad física, y en la mayoría de ellos se realizaron sesiones grupales de educación/motivación. El seguimiento fue desde 6 meses hasta casi 10 años. La diferencia de pérdida de peso entre los grupos al final del seguimiento fue de 3,33 kilos (5.06 a 1.6 kg) a favor de la intervención. Sin embargo, se encontró una alta heterogeneidad atribuible a la diferencia en las intervenciones y en los tiempos de seguimiento. En uno de los estudios se documentó una diferencia de pérdida de peso muy por encima de lo encontrado en los otros estudios (11.5 kg), y al excluirlo, el estimador global disminuye a 1.99 kilos (2.77 a 1.21 kg). Al realizar un subanálisis por el tipo de intervención, el promedio de la diferencia de pérdida de peso fue mayor en los estudios con restricciones calóricas de 500-1,000 calorías que en los estudios con aporte fijo de calorías (4.4 vs. 2.18 kg, respectivamente)^{36,43}.

En cuanto al control glucémico, el metaanálisis documentó una diferencia de disminución de la HbA_{1c} del 0.29% (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: -0.61 a 0.03; p = 0.07), con evidencia de alta heterogeneidad, y del 0.38% (IC 95%: -0.67 a -0.09) al incluir el seguimiento a 1 año del estudio LOOK AHEAD (v. Tabla 1A del Anexo).

En conclusión, la evidencia muestra un efecto modesto de pérdida de peso a favor de las intervenciones con dieta hipocalórica. Sin embargo, el efecto tiende a perderse con el paso del tiempo. No se documentó una diferencia significativa en la disminución de la HbA_{1c} a largo plazo.

La calidad de la evidencia fue graduada como muy baja por la presencia de un riesgo de sesgos en algunos de los estudios, y especialmente por la alta heterogeneidad.

PREGUNTA 8 (PICO 2): ¿EN LAS PERSONAS CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y OBESIDAD ES EFECTIVA LA DIETA DE MUY BAJAS CALORÍAS PARA ALCANZAR LA META COMBINADA (PÉRDIDA DE PESO Y CONTROL GLUCÉMICO) EN COMPARACIÓN CON OTRAS INTERVENCIONES?

Recomendaciones

- Se puede sugerir una dieta de muy bajas calorías (máximo 850 calorías) para aquellas personas con DM2 y obesidad con el fin de lograr una pérdida importante de peso (8 kg o más) o de alcanzar la remisión de la DM. 2/⊕⊕⊕○
- Puede sugerirse una dieta de muy bajas calorías en lugar de cirugía bariátrica en los pacientes con DM2 y obesidad que desean lograr un control glucémico en el corto plazo. 2/⊕○○○

Resumen de la evidencia

Se incluyeron los estudios que comparan una dieta de muy bajas calorías con otra intervención y que

dentro de los desenlaces describen la pérdida de peso y las medidas de control glucémico.

Un metaanálisis comparó la dieta de muy bajas calorías con diferentes intervenciones^{44,45}. Incluyó dos estudios con resultados suficientes para calcular un estimador global de pérdida de peso a los 6 meses y una diferencia entre los dos grupos de 8.48 kg (IC 95% : -15.63 a -1.34) a favor del grupo de muy bajas calorías. Sin embargo, se registra un riesgo de sesgos en múltiples dominios e inconsistencia de los resultados por heterogeneidad sustancial. El número de pacientes incluidos en cada una de las intervenciones fue bajo.

El estudio DiRECT incluyó más de 140 pacientes con DM2 de reciente diagnóstico (≤ 6 años) no tratados con insulina en cada grupo con el objetivo de comparar una dieta de 825-835 calorías con las recomendaciones estándar de las guías National Institute for Health and Care Excellence de Inglaterra (NICE)³⁷. Al cabo de 1 año se documentó una diferencia en la pérdida de peso de 8,8 kg (IC 95%: -10.3 a -7.3) y una diferencia en el porcentaje de remisión de la DM2 del 45.6% frente al 4.0% (*odds ratio*: 19.7; IC95%: 7.8-49.8), ambos a favor del grupo de intervención. Se consideró un estudio de alta calidad, aunque hubo mayor deserción en el grupo de muy bajas calorías. Se reportaron diversos efectos adversos con la dieta de muy bajas calorías, como estreñimiento, mareo, fatiga, sensibilidad al frío y cefalea, entre otros. Fueron más frecuentes durante la fase inicial de reemplazo total con dieta líquida. Es importante aclarar que los participantes tenían interés en lograr la remisión de la DM, por lo cual era una población altamente motivada (v. Tabla 2A del A anexo).

Un estudio comparó una dieta de muy bajas calorías cetogénica (≤ 50 g de hidratos de carbono al día) con una dieta solo de bajas calorías (500 a 1,000 calorías)⁴⁶. El objetivo era lograr la pérdida del 90% del

exceso de peso. Al cabo de 4 meses se documentó una diferencia significativa con respecto al peso de base en grupo experimental, pero no se describe un estimador preciso de este desenlace. Con los datos disponibles, se calculó una diferencia de 9.7 kilos a favor de la intervención (sin datos suficientes para estimar un intervalo de confianza). Hubo también una mejoría significativa del control glucémico en el grupo de intervención, y no así en el grupo control. Se presentó un mayor número de efectos adversos asociados a la dieta cetogénica, especialmente en los primeros 15 días (astenia, cefalea, náuseas, vómitos y estreñimiento, entre otros), cuya frecuencia fue disminuyendo durante el seguimiento (v. Tabla 2B del Anexo). Teniendo en cuenta la falta de un estimador preciso de la diferencia de pérdida de peso entre los grupos y el riesgo de sesgos documentado en diferentes dominios, la calidad de la evidencia fue graduada como muy baja. Consideramos que no se cuenta con información suficiente para brindar una recomendación con respecto a esta intervención.

Dos estudios compararon una dieta de muy bajas calorías con una dieta de bajas calorías y documentaron una diferencia en la pérdida de peso de 5.74 kilos (IC 95%: -11.13 a -0.35) al cabo de 6 meses a favor del grupo intervención, sin que se documentaran diferencias en el control glucémico⁴⁴. La calidad de la evidencia fue graduada como baja por el riesgo de sesgos, inconsistencia e imprecisión (v. Tabla 2C del Anexo).

PREGUNTA 9 (PICO 3): ¿EN LAS PERSONAS CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y OBESIDAD, ES EFECTIVO EL EJERCICIO PARA ALCANZAR LA META COMBINADA (PÉRDIDA DE PESO Y CONTROL GLUCÉMICO) EN COMPARACIÓN CON OTRAS INTERVENCIONES?

Recomendaciones

- Debe prescribirse un programa supervisado de actividad física y de ejercicio combinando aeróbico y de resistencia, con una progresión gradual hacia una meta de más de 175 minutos a la semana de intensidad moderada. 1/⊕⊕○○

Resumen de la evidencia

Se establecieron los siguientes objetivos de evaluación: a) efecto del ejercicio sobre el peso en el paciente con DM2; b) efecto del ejercicio en el paciente con DM2 y obesidad o sobrepeso; y c) efecto del ejercicio en el control de la HbA1c.

Varios estudios han reportado que el aumento de la actividad física con movimientos regulares, como caminar o hacer ejercicio (actividades estructuradas, como correr o andar en bicicleta), producen una mejoría significativa en el control de la glucosa, con descensos de la HbA1c del 0.6% (IC 95%: -0.9 a -0.3; $p < 0.05$), además de una reducción del tejido adiposo visceral y un aumento de la masa magra^{47,48}. El metaanálisis de Avery, et al.⁴⁹ demuestra que la intervención conductual por diferentes técnicas es más efectiva que las indicaciones generales en el logro de este objetivo (v. Tabla 3A del Anexo).

El estudio Look AHEAD comparó la intervención intensiva en el estilo de vida) con la educación y el apoyo para la DM en personas con sobrepeso u obesidad^{36,43}. La intervención intensiva incluyó un aumento de la actividad física durante al menos 5 días a la semana para un total de 175 minutos. Se logró una pérdida de peso del 8.6% en el grupo de intervención intensiva en el estilo de vida, frente al 0.7% en el grupo de educación y

apoyo, durante el primer año, con un mantenimiento del peso perdido de un 4% a los 8 años en el grupo de intervención. También mejoró el control glucémico. En este estudio se destaca la frecuencia de la supervisión, el énfasis en la terapia individualizada a largo plazo para mantener la pérdida de peso y la documentación de la actividad registrada por diarios individuales, ya que el ejercicio se realizó en o cerca de la casa y no en los centros donde se llevaba a cabo el estudio. Sin embargo, los resultados favorables se debieron a la intervención integral e intensiva en los cambios de estilo de vida, y no es posible establecer el impacto atribuible al ejercicio. Por lo tanto, la evidencia debe considerarse como indirecta (v. Tabla 3B del Anexo).

El metaanálisis de Umpierre, et al.⁵⁰ comparó los diversos tipos de ejercicio: entrenamiento aeróbico, entrenamiento de resistencia y entrenamiento combinado (aeróbico + resistencia), con los que la HbA_{1c} se redujo un 0.57% (IC 95%: -1.14 a -0.01), un 0.67% (IC 95%: -0.84 a -0.49) y un 0.73% (IC 95%: -1.06 a -0.40), respectivamente. Se demostró también una asociación inversa entre la duración del ejercicio y el riesgo de mortalidad cardiovascular. Sin embargo, el efecto del ejercicio solo se consigue si va acompañado de una intervención nutricional (v. Tabla 3C del Anexo).

En conclusión, la actividad física tiene un efecto favorable sobre el control del peso y de la glucemia cuando se integra en un programa de cambios intensivos del estilo de vida^{10,29,42}. Un programa de ejercicio estructurado que incluya entrenamiento aeróbico, de resistencia o ambos, con más de 175 minutos a la semana, de intensidad moderada, en combinación con la dieta y por un mínimo de 12 semanas, está asociado a una mayor disminución de la HbA_{1c}⁵¹.

PREGUNTA 10 (PICO 4): ¿EN LAS PERSONAS CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y OBESIDAD, SON EFECTIVOS LOS FÁRMACOS INDICADOS PARA PERDER PESO COMPARADOS UNOS CON OTROS O CON OTRAS INTERVENCIONES?

Recomendaciones

- Prescribir fármacos para la obesidad en personas con obesidad y DM2 cuando el IMC sea > 27 kg/m², para facilitar el efecto de los cambios intensivos en el estilo de vida sobre la pérdida de peso, si no hay contraindicaciones. 1/⊕⊕○○
- Se sugiere preferir liraglutida (3 mg) como mejor opción terapéutica para el tratamiento antiobesidad en los pacientes obesos con DM2. 2/⊕⊕○○
- Se deben evitar las combinaciones de naltrexona/bupropión de liberación extendida y de fen-termina/topiramato de liberación extendida en los pacientes con hipertensión arterial no controlada, taquicardia o trastornos neuropsiquiátricos. 1/⊕⊕○○
- Se sugiere suspender la terapia farmacológica antiobesidad al cabo de 12 semanas de tratamiento si no se ha logrado una pérdida de peso > 5%. En el caso de la liraglutida hay que esperar 16 semanas. Punto de buena práctica clínica.

Resumen de la evidencia

Se incluyeron los estudios que compararan el efecto de los fármacos antiobesidad sobre el peso y el control metabólico de la glucemia. Hasta 2012 solo existía un medicamento aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) para el manejo del so-

brepeso crónico, con indicación cuando el IMC es > 27 kg/m². En la actualidad hay cinco medicamentos aprobados por la FDA para la reducción de peso en personas con DM2 y obesidad: orlistat, fentermina/topiramato de liberación extendida, lorcaserina, naltrexona/bupropión de liberación extendida y liraglutida^{10,29,42,52,53}.

Se encontraron más de 500 estudios con los fármacos mencionados y se seleccionaron 300 de ellos. Hasta ahora solo hay un estudio cabeza-cabeza para determinar el fármaco antiobesidad de primera elección en los pacientes con DM2, en el que se compara la efectividad de la liraglutida a varias dosis frente al orlistat.

Otros agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP1) también han demostrado reducción de peso, pero no están aprobados como tratamientos antiobesidad, por lo cual se analizan más adelante en la pregunta 11.

ORLISTAT

En cuatro estudios multicéntricos, aleatorizados y a doble ciego, el tratamiento con orlistat (120 mg tres veces al día) logró una reducción significativa del peso (3.9-6,2%) y de la HbA1c (0,28-0,9%) en comparación con placebo al cabo de 1 año. El orlistat también mejora la presión arterial, el colesterol total y el colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad. Debe evitarse en pacientes con colestasis y síndrome de malabsorción intestinal^{22,54}.

FENTERMINA/TOPIRAMATO DE LIBERACIÓN EXTENDIDA

En el estudio CONQUER fueron aleatorizados 2,487 pacientes para recibir fentermina/topiramato

de liberación extendida en dosis de 7.5/46 mg o 15/92 mg, o placebo. Alrededor del 68% de los pacientes tenían DM2 o intolerancia a la glucosa. En el grupo con DM2 hubo una pérdida significativa de peso y una disminución significativa de la HbA1c (0.4% en ambos grupos de tratamiento) en comparación con el grupo que recibió placebo (0.1%).

En el estudio SEQUEL, la pérdida de peso media al cabo de 108 semanas fue del 9% con fentermina/topiramato de liberación extendida 7.5/46 mg o 15/92 mg, en comparación con el 2% con placebo, y hubo una reducción significativa de la HbA1c (0.2% y 0.4%, respectivamente) en comparación con el placebo (0.04%). Esta combinación debe evitarse en pacientes con deterioro cognitivo, enfermedad cardíaca/renal, trastornos del sueño, hipertensión arterial mal controlada, taquicardia, glaucoma o intentos suicidas^{55,56}.

LORCASERINA

En el estudio BLOOM-DM fueron aleatorizados 604 pacientes para recibir lorcaserina, 10 mg una o dos veces al día, o placebo. En el grupo que recibió 10 mg al día, los pacientes perdieron en promedio un 5.0% del peso corporal total, en comparación con un 1.5% con placebo. La disminución de la HbA1c fue del 0.9%, el 1.0% y el 0.4% en los pacientes que recibieron lorcaserina 10 mg dos veces al día, 10 mg una vez al día y placebo, respectivamente. La magnitud de la mejoría en la HbA1c en los pacientes tratados con lorcaserina no pudo explicarse por la pérdida de peso sola, y sugiere un mecanismo independiente de la acción en el control de la glucemia⁵⁷.

El metaanálisis de Neff, et al.⁵⁸ comparó la eficacia de los fármacos antiobesidad en cuanto a reducción peso y descenso de la HbA1c, y se concluye la no inferioridad de la lorcaserina respecto a los demás, pero el nivel de evidencia es bajo.

La seguridad cardiovascular a largo plazo en los pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular preexistente o numerosos factores de riesgo cardiovascular se demostró en el estudio Camellia-TIMI⁵⁹. En este estudio, los pacientes que habían recibido lorcaserina tenían un mejor mantenimiento del peso perdido en comparación con el grupo que tomó placebo al cabo de 3.3 años. La lorcaserina debe evitarse en los pacientes con deterioro cognitivo, enfermedad valvular cardíaca o enfermedad psiquiátrica (v. Tabla 4A del Anexo).

NALTREXONA/BUPROPIÓN DE LIBERACIÓN EXTENDIDA

En el estudio COR-Diabetes fueron aleatorizados 505 pacientes con y sin DM2, en una proporción de 2:1, para recibir naltrexona/bupropión de liberación extendida o placebo. La magnitud de la pérdida de peso en los pacientes con DM2 fue menor que en los pacientes sin DM2 al cabo de 56 semanas. Perdieron en promedio un 5% del peso corporal, en comparación con un 1.8% con placebo. Se observó una reducción de la HbA1c estadísticamente significativa, del 0.6%, en comparación con el 0.1% en el grupo que recibió placebo. El 44% de los individuos alcanzó una HbA1c < 7%, en comparación con el 26.3% en el grupo placebo. Esta combinación no debe usarse en pacientes con hipertensión arterial no controlada, antecedentes de convulsiones, uso crónico de opiáceos o intentos suicidas⁶⁰.

LIRAGLUTIDA

En el estudio SCALE Diabetes, la pérdida de peso al cabo de 56 semanas fue del 6.0 y del 4.7% con las dosis de 3.0 y 1,8 mg al día, respectivamente,

y del 2.0% con placebo. Además, hubo una reducción significativamente mayor en la HbA1c: 1.3%, 1.1% y 0.3%, respectivamente. Por ello, el nivel de evidencia es bajo, pero importante. La liraglutida debe evitarse en los pacientes con antecedentes familiares de Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 2 (MEN2) o de pancreatitis⁶¹ (v. Tabla 4B del Anexo).

PREGUNTA 11 (PICO 5): ¿EN LAS PERSONAS CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y OBESIDAD, QUÉ EFECTO TIENEN LOS DIFERENTES FÁRMACOS ANTIDIABÉTICOS SOBRE EL PESO, COMPARADOS UNOS CON OTROS O CON OTRAS INTERVENCIONES?

Recomendaciones

- Se sugiere utilizar la metformina como antidiabético de primera elección en las personas con DM2 y obesidad, siguiendo las recomendaciones de las guías ALAD. 1/⊕⊕⊕⊕
- Se sugiere utilizar un agonista de los receptores del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP1) en combinación con metformina cuando la pérdida de peso es una prioridad en el paciente con obesidad y DM2. 2/⊕⊕⊕⊕
- Se pueden combinar metformina, iSGLT2 y arGLP1 cuando la pérdida de peso sea una prioridad en el paciente con obesidad y DM2 y no se haya logrado el control glucémico con dos anti-diabéticos. 2/⊕⊕⊕⊕
- Evitar las sulfonilureas (SU) cuando la pérdida de peso es una prioridad en el paciente con obesidad y DM2. 1/⊕⊕⊕⊕

- Evitar las tiazolidinedionas (TZD) cuando la pérdida de peso es una prioridad en el paciente con obesidad y DM2. 1/⊕⊕○○
- Se sugiere utilizar combinaciones fijas de insulina basal con arGLP1 cuando se desee evitar la ganancia de peso atribuible a la insulina. 2/⊕⊕○○

Resumen de la evidencia

Se incluyeron los estudios que compararan o analizaran el efecto de los fármacos antihiper glucemiantes sobre el peso y el control metabólico de la glucemia. Se encontraron más de 600 estudios, pero solo se seleccionaron 27 de ellos.

De acuerdo con los resultados del estudio UKPDS, el único medicamento utilizado para la DM2 que mejoraba el control glucémico y bajaba el peso corporal era la metformina. En todas las guías terapéuticas se ha ratificado esta recomendación. En las últimas décadas han aparecido nuevos fármacos para el control de la glucemia con diferentes mecanismos de acción, de los cuales algunos tienen un efecto positivo en la reducción de peso^{10,29,42,62}.

En el metaanálisis de Maruthur, et al.⁶⁴, con 204 estudios clínicos, se demostró que las combinaciones de metformina con un arGLP1 o con un iSGLT2 tenían el mejor efecto reductor de peso (v. Tabla 5A del Anexo).

En el metaanálisis de Palmer, et al.⁶², con 301 estudios clínicos, se demostró que las combinaciones de metformina con inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (iDPP-4), inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2) y agonista de los receptores del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP1), produjeron una mayor reducción del peso en

comparación con la combinación de metformina con sulfonilureas. Los arGLP1 produjeron la mayor pérdida de peso, y las sulfonilureas produjeron la mayor ganancia de peso. El control glucémico fue similar (v. Tabla 5B del Anexo).

Los arGLP1 han demostrado un importante efecto reductor del peso en pacientes con obesidad y DM2⁶⁴⁻⁶⁶.

En el metaanálisis de Sun, et al.⁶⁷ se evaluaron 51 estudios con 17,521 participantes y un seguimiento promedio de 31 semanas. En la comparación en red entre diferentes arGLP1 frente a placebo, el efecto reductor del peso fue significativo con exenatida 10 µg dos veces al día (1.92 kg; IC 95%: -2.61 a -1.24) y con liraglutida 1.8 mg una vez al día (0.98 kg; IC 95%: -1.94 a -0.02).

En el metaanálisis de Htike, et al.⁶⁸ se incluyeron 34 estudios con 14,464 participantes tratados con diferentes arGLP1. Se observó una reducción significativa de la HbA1c con todos en comparación con placebo. También se observó una pérdida de peso significativa con todos excepto con albiglutida. Esta fue mayor con liraglutida (1.96 kg; IC 95%: -1.25 a -2.67), seguida por exenatida dos veces al día (1.67 kg; IC 95%: -1.05 a -2.29), dulaglutida (1.57 kg; IC 95%: -0.66 a -2.48), taspoglutida (1.54 kg; IC 95%: -0.66 a -2.41), exenatida semanal (1.49 kg; IC 95%: -0.40 a -2.58) y lixisenatida (0.78 kg; IC 95%: -0.09 a -1.48). En un estudio con semaglutida se obtuvo una pérdida de peso de 4.6 kg (error estándar [EE]: ± 0.28) con 0.5 mg y de 6.5 kg (EE: ± 0.28) con 1.0 mg, y al compararla con dulaglutida a dosis de 0.75 y 1.5 mg la diferencia fue de 2.26 kg (IC 95%: -3.02 a -1.51) y de 3.55 kg (IC 95%: -4.32 a -2.78), respectivamente⁶⁹.

En la revisión sistemática de Xue, et al.⁶⁶, que comparó la liraglutida con otros análogos, la fuerza de la evidencia fue baja (v. Tabla 5C del Anexo).

En el metaanálisis reciente de Liakopoulou, et al.⁷⁰ con ocho estudios clínicos se demostró que las nuevas combinaciones de arGLP-1 y análogos basales de insulina en relación fija han demostrado ser eficaces y seguras en el tratamiento de pacientes DM2 y obesidad. Cuando se cambia el tratamiento de insulina basal a la combinación con arGLP1 se pierde un promedio de 2.35 kg (IC 95%: -3.52 a -1.19). Sin embargo, el proceso contrario (de arGLP1 a la combinación con insulina basal) produce un aumento de peso de magnitud similar. La heterogeneidad de los estudios incluidos en este metaanálisis fue muy alta, por lo cual la calidad es escasa.

Cuando se comienza con la combinación fija en pacientes *naïve* para ambos medicamentos, se evita la ganancia de peso inducida por la insulina⁷¹⁻⁷³.

No existen estudios clínicos aleatorizados que comparen los diferentes esquemas de insulina combinada con arGLP1. Se requieren estudios a más largo plazo para evaluar los beneficios clínicos y económicos asociados con el uso de un arGLP-1 en pacientes que no han logrado un adecuado control glucémico con insulina basal más antidiabéticos orales solos.

PREGUNTA 12 (PICO 6): ¿EN LAS PERSONAS ADULTAS CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y OBESIDAD, SON EFECTIVAS LAS DIFERENTES MODALIDADES DE CIRUGÍA BARIÁTRICA PARA ALCANZAR LA META COMBINADA (PÉRDIDA DE PESO Y CONTROL GLUCÉMICO), COMPARADAS UNAS CON OTRAS O CON OTRAS INTERVENCIONES COMO EL TRATAMIENTO INTENSIVO DE MODIFICACIÓN DE ESTILO DE VIDA Y LA FARMACOTERAPIA?

Recomendaciones

- Debe recomendarse cirugía bariátrica a los adultos con un IMC ≥ 40 kg/m², independientemente de su control glucémico y del tratamiento para la hiperglucemia. 1/⊕⊕⊕○
- Debe recomendarse cirugía bariátrica a los adultos con un IMC ≥ 35 a 39.9 kg/m² cuando no se logre alcanzar o mantener el control glucémico con el tratamiento médico adecuado, o cuando la pérdida de peso sea una prioridad, en especial si tienen criterios de posible remisión. 1/⊕⊕⊕○
- Puede sugerirse la cirugía bariátrica a los adultos con un IMC de 30 a 34.9 kg/m² cuando no se logre alcanzar o mantener el control glucémico con el tratamiento médico adecuado, o cuando la pérdida de peso sea una prioridad, en especial si tienen criterios de posible remisión. 2/⊕⊕⊕○

Resumen de la evidencia

La cirugía bariátrica ha progresado en términos de seguridad y se han venido unificando las diferentes técnicas quirúrgicas. Los cuatro procedimientos clínico-quirúrgicos bariátricos/metabólicos practicados más aceptados son el *bypass* gástrico en Y de Roux (BGYR), la gastrectomía vertical laparoscópica o manga gástrica (GVL), la banda gástrica ajustable laparoscópica (BGAL) y la derivación biliopancreática (DBP); las más usadas son la GVL y el BGYR, como referentes de intervención restrictiva y restrictiva-absortiva, respectivamente. Cuando se aplica a individuos con IMC < 35 kg/m² con el objetivo de tratar la DM se denomina también cirugía metabólica en referencia a su impacto sobre el control glucémico, que parece ser mayor que el esperado por la pérdida de peso y se ha atribuido a otros meca-

nismos que aún siguen siendo tema de debate. Su efecto más impactante es la remisión de la DM^{10,25,31,40}.

En un metaanálisis citado en una revisión reciente de Cummings y Rubino⁷⁴, la probabilidad de remisión de la DM2 con cirugía bariátrica es 8.5 veces más alta que con manejo médico (v. Tabla 6A del Anexo). El metaanálisis de Müller-Stich, et al.⁷⁵ con 11 estudios clínicos y 706 pacientes comparó la cirugía bariátrica en pacientes con IMC < 35 kg/m² frente al manejo médico. Al cabo de 12 a 36 meses, la probabilidad de remisión fue 14 veces mayor con la cirugía, y la reducción del IMC fue de 5.5 kg/m² (IC 95%: -6.7 a -4.3) en comparación con el manejo médico (v. Tabla 6B del Anexo).

En el estudio STAMPEDE se siguieron 150 pacientes con DM2 e IMC de 27-43 kg/m² durante 5 años, tras ser aleatorizados para someterse a BGYR, GVL o manejo médico. La pérdida de peso fue del 23%, el 19% y el 5%, respectivamente. Se alcanzó una HbA1c ≤ 6% con o sin medicamentos en el 29%, el 23% y el 5%, respectivamente^{25,76}.

El estudio CROSSROADS mostró un resultado muy similar, aunque el número de pacientes fue bajo (43) y el seguimiento fue más corto (1 año). El grupo sometido a BGYR perdió un 25.8% del peso corporal, comparado con un 6.4% en el grupo de manejo médico³².

La diferencia media en disminución de HbA1c en procedimientos bariátricos fue -2% en comparación con CEV que fue -0.5% (IC -1.14 [-1.55,-0.71]; p < 0.001) en el meta-análisis de Rubino et al. La HbA1c final en la mayoría de los ensayos clínicos aleatorizados fue del 6%, independientemente de la HbA1c basal. Sin embargo, en la mayoría de los estudios el seguimiento fue de 12-24 meses, y en pocos fue de más de 15-60 meses.

Los beneficios del BGYR fueron confirmados en un metaanálisis de Cohen, et al.²⁴ sobre cinco estudios, que incluyeron los dos mencionados anteriormente. Los pacientes con IMC de 30-40 kg/m² fueron seguidos por 12 a 60 meses. La probabilidad de remisión completa de la DM fue 17.5 veces más alta en comparación con el manejo médico, y la de remisión parcial fue 20.7 veces mayor. La media de tiempo en remisión tras el BGYR es de alrededor de 8 años. Sin embargo, la evidencia de la durabilidad de los efectos en la DM a más de 5 y 10 años es escasa.

El gradiente de pérdida de peso y la remisión de la DM2 según el procedimiento es: DPB > BGYR > GVL > BGAL. En cuanto a seguridad es en reverso: la DBP promueve más remisión, pero más complicaciones metabólicas; el BGYR logra más eficacia en comparación con la BGAL, tiene mayor riesgo de complicación temprana posoperatoria y un menor riesgo de reintervenciones; el BGYR tiene más eficacia que la GVL, mejor control de los lípidos, similar riesgo de intervención, mejor calidad de vida y mayor riesgo de complicaciones posoperatorias. Sin embargo, la GVL, al menos en los 12 a 36 meses iniciales, parece tener ligeramente mejores resultados de remisión que el BGYR, pero luego se igualan, como se observó en el *Diabetes Surgery Study*⁷⁷. Podría ser una valiosa forma de tratar la DM, en especial en pacientes con preocupaciones por los riesgos con el desvío gastrointestinal (un ejemplo son los pacientes con reflujo gastroesofágico y los pacientes más jóvenes)^{31,40}.

En conclusión, la cirugía bariátrica parece tener ventajas en comparación con el manejo médico para alcanzar una pérdida sustancial de peso y una mayor probabilidad de remisión, aunque la seguridad y la efectividad dependen mucho de la experiencia de los cirujanos y del equipo de apoyo. Todavía es bajo el número de pacientes de los estudios clínicos, y la calidad de la evidencia es entre baja y moderada.

La mayoría de los consensos la recomiendan para las personas con DM2 y un IMC ≥ 35 kg/m², pero varios ya la incluyen en el manejo de personas con IMC < 35 kg/m² (generalmente hasta 30 kg/m²)^{10,29,38,42}.

PREGUNTA 13: ¿EN LAS PERSONAS CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y OBESIDAD SOMETIDAS A CIRUGÍA BARIÁTRICA, CÓMO SE EVITAN LA REGANANCIA DE PESO Y LA PÉRDIDA DE LA REMISIÓN DE LA DIABETES, COMPARANDO LAS DIFERENTES MODALIDADES?

Recomendaciones

- Deben brindarse seguimiento y acompañamiento permanentes a todos los pacientes con DM2 y obesidad que hayan sido sometidos a cirugía bariátrica. Este debe ser ofrecido por un equipo multidisciplinario de profesionales de la salud para mantener los cambios intensivos en el estilo de vida y evitar la reganancia de peso. Recomendación del grupo de consenso.
- El paciente con DM2 que haya sido sometido a cirugía bariátrica debe mantener un patrón de ingesta consistente a lo largo de la semana, incluyendo los fines de semana, y hacerse un automonitoreo del peso. 1/⊕⊕○○
- El paciente con DM2 que haya sido sometido a cirugía bariátrica debe mantener un alto nivel de actividad física y ejercicio. Recomendación del grupo de consenso.
- Se sugiere que el paciente con DM2 que haya sido sometido a cirugía bariátrica evite el alcohol en exceso, las comidas fuera de casa y las comidas nocturnas tipo *snack*. 2/⊕⊕○○

Resumen de la evidencia

Se considera una cirugía bariátrica exitosa cuando el sujeto logra perder un 50% o más del exceso de peso al cabo de 2 años (el exceso de peso se calcula restando el peso ideal para un IMC < 25 kg/m² del peso previo a la cirugía)⁷⁸.

Se considera que hay reganancia de peso significativa cuando el sujeto recupera $\geq 25\%$ del exceso de peso que perdió. Se calcula que esto puede ocurrir en un tercio o más de los pacientes antes de los 6-7 años poscirugía. La reganancia también puede definirse como una recuperación de ≥ 10 kg o un IMC ≥ 5 kg/m² por encima del nadir alcanzado, y en este caso la proporción puede ser mayor⁷⁹.

Al igual que hay una correlación entre la pérdida de peso y la reducción de la HbA_{1c}, y que se requiere una pérdida sustancial de peso para lograr la remisión de la DM, también se espera que la reganancia de peso influya de manera negativa en el mantenimiento de dicha remisión. Desafortunadamente, los reportes sobre reganancia de peso y pérdida de la remisión de la DM2 a largo plazo son escasos. En un estudio reciente de 150 pacientes aleatorizados a cirugía bariátrica o manejo médico, al cabo de 5 años se mantuvo la remisión completa (HbA_{1c} $< 6\%$ sin medicación) en alrededor de uno de cada cuatro sujetos sometidos a cirugía, en comparación con apenas el 5% de los que no lo fueron⁸⁰. En otro estudio con un seguimiento a 12 años de 418 sujetos sometidos a BGYR y de 321 con manejo médico (en forma no aleatoria), los que se operaron perdieron en promedio 45 kg, pero reganaron en promedio 10 kg a los 12 años, mientras que los que no se operaron perdieron apenas 2.9 kg. En tres de cada cuatro pacientes remitió la DM2 al cabo de 2 años, pero la proporción se redujo a uno de cada dos a los 12 años⁸⁰.

Se han desarrollado escalas predictoras del éxito tanto para evitar la reganancia de peso como para lograr la remisión de la DM2. En general incluyen variables como la HbA1c alta, un IMC elevado, mayor edad, mayor duración de la DM y requerimiento de insulina. El tipo de cirugía también influye, siendo menores las fallas con BGYR que con GVL, pero esta asociación se pierde cuando se tiene en cuenta el cambio en el peso corporal^{81,82}.

Evitar la reganancia depende del seguimiento y del acompañamiento permanentes que se hagan después de la cirugía por parte de un equipo multidisciplinario de profesionales de la salud, porque el paciente seguirá teniendo un genotipo y un fenotipo de persona obesa y, por lo tanto, la tendencia natural será a reganar peso si no se mantienen los cambios intensivos en el estilo de vida^{83,84}.

Se han identificado algunos factores que permiten evitar la reganancia de peso:

- Alto nivel de actividad física (alrededor de 1 h diaria).
- Mantener una dieta baja en calorías y baja en grasa.
- Desayunar regularmente.
- Automonitoreo del peso.
- Mantener un patrón de ingesta consistente a lo largo de la semana, incluyendo los fines de semana.
- Identificar y controlar la depresión.
- Evitar alimentos con alta energía, en especial las bebidas calóricas.
- Evitar el alcohol en exceso.
- Evitar las comidas fuera de casa.
- Evitar las comidas nocturnas (*snacks*).

La probabilidad de éxito a largo plazo aumenta en aquellos que logran mantener la pérdida de peso por 2 años o más.

PREGUNTA 14: ¿CUÁLES SON LAS RECOMENDACIONES TERAPÉUTICAS PARA LOS NIÑOS Y ADOLESCENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y OBESIDAD?

Recomendaciones

- Hay que contar con un equipo multidisciplinario para el control del niño o el adolescente obeso y con DM2, que debe incluir un pediatra entrenado en DM y obesidad, enfermeras, nutricionistas, educadores, entrenadores/deportólogos, psicólogos/psiquiatras y trabajador social. Recomendación del grupo de consenso.
- Debe compartirse la dieta con el grupo familiar de acuerdo con los requerimientos diarios para alcanzar el peso deseado, con disminución del consumo de comidas rápidas, bebidas azucaradas, grasa saturadas y azúcar adicional en la mesa. Se promoverá el consumo de frutas enteras en lugar de jugos, de fibra y de verduras. 1/⊕⊕⊕⊕
- Debe reducirse la inactividad mediante un mínimo de 20 minutos de actividad aeróbica moderada a vigorosa todos los días, con actividades de fortalecimiento muscular y óseo durante al menos 3 días a la semana hasta alcanzar los 60 minutos al día. 1/⊕⊕⊕⊕

- Se sugiere limitar el tiempo de pantalla no académica y de actividades digitales a un máximo de 1-2 horas diarias. 2/⊕⊕○○
- Se sugiere el uso de orlistat en los mayores de 12 años que tengan un IMC ≥ 27 kg/m², bajo la supervisión de un especialista, y suspenderlo si no se logra una reducción de al menos un 4% del IMC inicial a las 12 semanas. 2/⊕○○○

Las recomendaciones están basadas en los consensos de la OMS, la IDF y la ADA, y en las guías clínicas de la American Endocrine Society; todos coinciden en indicarlas siendo estas más efectivas y exitosas si la terapia está basada en la intervención activa de la familia⁸⁵⁻⁸⁷.

PREGUNTA 15: ¿CUÁLES SON LAS RECOMENDACIONES Y LAS CONTRAINDICACIONES DE LA CIRUGÍA BARIÁTRICA EN LOS PACIENTES ADOLESCENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y OBESIDAD?

Recomendaciones

- Se sugiere la cirugía bariátrica en pacientes adolescentes obesos con IMC ≥ 35 kg/m² o el 120% del percentil 95 del peso para la edad y que hayan alcanzado un estadio 4 de Tanner de desarrollo puberal. 2/⊕⊕○○
- No debe indicarse la cirugía bariátrica a los pacientes preadolescentes o adolescentes con abuso de sustancias ilícitas, trastornos alimenticios o psiquiátricos, ni adolescentes embarazadas, en lactancia o con plan de embarazo en los siguientes 12-18 meses. Recomendación del grupo de consenso.

Resumen de la evidencia

Las indicaciones y las contraindicaciones descritas se basaron en las últimas guías clínicas de la *European Society of Endocrinology and the Pediatric Endocrine Society* y en las Guías de la ASMBS^{88,89}.

En el metaanálisis de Lin, et al.⁹⁰ sobre 49 estudios, de los cuales 24 incluyeron 133 pacientes con obesidad y DM2, con edades entre 13.9 y 19.9 años e IMC de 33.8-63 kg/m², se demostró, al cabo de 12 a 132 meses de seguimiento, una pérdida de peso del 31% (IC 95%: 28-34), siendo mayor en el grupo de BGYR. La tasa de remisión de la DM2 fue del 82% (IC 95%: 66-94) al primer año y del 99% (IC 95%: 82-100) a los 5 años. Se presentaron complicaciones como anemia y déficit de nutrientes.

En el estudio de Ingle, et al.⁹¹ (Teen-LABS) con 242 adolescentes obesos con DM2 (edad promedio: 17 \pm 1.6 años; IMC promedio: 53 kg/m²) se demostró, al cabo de 3 años, una reducción de peso del 27% (IC 95%: 25-29), y fue un poco mayor con GBYR que con GVL. En el 95% hubo remisión de la DM2 (IC 95%: 85-100). Sin embargo, se consideró una evidencia baja por la probabilidad de sesgos (v. Tabla 7A del Anexo).

Los mismos autores compararon la cirugía bariátrica con el manejo médico según los datos recogidos por los consorcios Teen-LABS y TODAY, y demostraron que al cabo de 2 años la cirugía bariátrica redujo significativamente el IMC (un 29%; IC 95%: 24-34) y la HbA1c (del 6.8 al 5.5%), mientras que con el manejo médico ambos parámetros se incrementaron (un 3.7% y del 6.4 al 7.8%, respectivamente). Sin embargo, se consideró una evidencia baja por la probabilidad de sesgos⁹² (v. Tabla 7B del Anexo).

En conclusión, la cirugía bariátrica sí parece tener beneficios en los adolescentes con DM2 y obesidad

grave, aunque debe hacerse un balance con los riesgos, en especial en América Latina, donde todavía no hay suficiente experiencia en este grupo de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388:1659-724.
- Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud. Enfermedades transmisibles y análisis de salud/información y análisis de salud: situación de salud en las Américas: indicadores básicos 2017. Washington, D.C.; 2017.
- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet*. 2016;387:1377-96.
- Atlas International Diabetes Federation IDF, 8th Edition 2017
- OMS Informe Mundial sobre la diabetes 2016, www.who.int www.who.int. Printed by the WHO Document Production Services, Geneva, Switzerland
- Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A. Manual GRADE: Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation. Versión en español; 2017. Disponible en: <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/translations/es/handbook.html>
- World Health Organization. WHO technical report series 854. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Geneva: WHO; 1995.
- Aune D, Sen A, Prasad M, Norat T, Janszky I, Tonstad S, et al. BMI and all cause mortality: systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of 230 cohort studies with 3.74 million deaths among 30.3 million participants. *BMJ*. 2016;353:i2156.
- Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ, et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med*. 2010;363:2211.
- 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.
- Garvey WT, Brett EM, Mechanick JI, Hurley DL, Garber AJ, Pessah-Pollack R, et al.; Reviewers of the AACE/ACE Obesity Clinical Practice Guidelines American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology. Comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. *Endocr Pract*. 2016;22(Suppl 3):1-203.
- Neeland IJ, Poirier P, Després JP. Cardiovascular and metabolic heterogeneity of obesity clinical challenges and implications for management. *Circulation*. 2018;137:1391-406.
- Carr D, Utzschneider K, Hull R, Kodama K, Retzlaff BM, Bruozel JA, et al. Intra-abdominal fat is a major determinant of the national cholesterol education program adult treatment panel criteria for the metabolic syndrome. *Diabetes*. 2004;53:2087-94.
- Onat A, Avci GS, Barlan MM, Uyarel H, Uzunlar B, Sansoy V. Measures of abdominal obesity assessed for visceral adiposity and relation to coronary risk. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004;28:1018-25.
- Wang Y, Rimm EB, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB. Comparison of abdominal adiposity and overall obesity in predicting risk of type 2 diabetes among men. *Am J Clin Nutr*. 2005;81:555-63.
- Aschner P, Buendía R, Brajkovich I, González A, Figueredo R, Juárez X, et al. Determination of the cutoff point for waist circumference that establishes the presence of abdominal obesity in Latin American men and women. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;93:243-7.
- Martínez-Larrad MT, Fernández-Pérez C, Corbatón-Anchuelo A, Gabriel R, Lorenzo C, Serrano-Ríos M. Revised waist circumference cut-off points for the criteria of abdominal obesity in the Spanish population: multicenter nationwide Spanish population-based study. *Av Diabetol*. 2011;27:168-74.
- Guías ALAD 2013 para el diagnóstico y manejo de la diabetes mellitus tipo 2 con medicina basada en evidencia. *Rev ALAD*. 2013; 1-142. 10.
- Gumesson A, Nyman E, Knutsson M, Karpefors M. Effect of weight reduction on glycated haemoglobin in weight loss trials in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19:1295-305.
- Franz MJ, Boucher JL, Rutten-Ramos S, Van Wormer JJ. Lifestyle weight-loss intervention outcomes in overweight and obese adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Acad Nutr Diet*. 2015;115:1447-63.
- Terranova CO, Brakenridge CL, Lawler SP, Eakin EG, Reeves MM. Effectiveness of lifestyle-based weight loss interventions for adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17:371-8.
- Aldekhail NM, Loogue J, McLoone P, Morrison DS. Effect of orlistat on glycaemic 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.
- Ye Z, Chen L, Yang Z, Li Q, Huang Y, He M, et al. Metabolic effects of fluoxetine in adults with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *PLoS One*. 2011;6:e21551.
- Cohen R, Le Roux CW, Junqueira S, Ribeiro RA, Luque A. Roux-en-Y gastric bypass in type 2 diabetes patients with mild obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes Surg*. 2017;27:2733-9.
- Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Aminian A, Brethauer SA, et al.; for the STAMPEDE Investigators. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes — 5-year outcomes. *N Engl J Med*. 2017;376:641-51.
- Castillo-Núñez Y, Aguilar-Salinas CA, Mendivil-Anaya CO, Rodríguez M, Lyra R. Consenso del Grupo de Tareas de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) sobre el diagnóstico y tratamiento de la dislipidemia diabética. *Rev. ALAD* 2018;8:118-40.
- Buse J, Caprio S, Cefalu W, Ceriello A, Del Prato S, Inzucchi S, et al. How do we define cure of diabetes? *Diabetes Care*. 2009;32:2133-5.
- Ashner P. New IDF clinical practice recommendations for managing type 2 diabetes in primary care. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;132:169-70.
- Still C, Wood G, Benotti P, Petrick A, Gabrielsen J, Strodel W, et al. A probability score for preoperative prediction of type 2 diabetes remission following RYGB surgery. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;2:38-45.
- Mechanick J, Youdim A, Jones D, Garvey T, Hurley D, McMahon M, et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic and non-surgical support of the bariatric surgical patient - 2013 update: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2013;9:159-91.
- Cummings D, Arterburn D, Westbrook E, Kuzma J, Stewart S, Chan C, 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.
- Brethauer S, Kim J, el Chaar M, Pappasavvas P, Eisenberg D, Rogers A, et al.; for the ASMBS Clinical Issues Committee. ASMBS, SOARD,

- outcome reporting standards. Standardized outcomes reporting in metabolic and bariatric surgery. *Surg Obes Rel Dis.* 2015;11:489-506.
33. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, Banel D, Jensen M, Pories W, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med.* 2009;122:248-56.
 34. Still C., Wood G., Benotti P., Petrick A., Gabriel J., Strodel W., Ibele A., Seiler J., Irving B., Celaya M., Blackstone R., Gerhard G., Argyropoulos G. A probability score for preoperative prediction of type 2 diabetes remission following RYGB. Surgery. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014 Jan; 2(1): 38-45.
 35. Yue-Lin F, Wei-Jei L. Predictors for type 2 diabetes mellitus remission after metabolic/bariatric surgery. *Ann Laparosc Endosc Surg.* 2017;2:114
 36. Look AHEAD Research Group. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2013;369:145-54.
 37. Lean M, Leslie W, Barnes A, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DIRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet.* 2018; 391:541-51.
 38. Diabetes UK. Diabetes UK interim position statement on remission in adults with Type 2 diabetes. 2018. Disponible en: <https://www.diabetes.org.uk/professionals/position-statements-reports/statement-remission-type2>
 39. Gregg EW, Chen H, Wagenknecht LE, Clark JM, Delahanty LM, Bantle J, et al. Association of an intensive lifestyle intervention with remission of type 2 diabetes. *JAMA.* 2012;308:2489-96.
 40. Rubino F, Nathan R, Eckel R, Schauer P, Alberti G, Zimmet P, et al; on behalf of the delegates of the 2nd Diabetes Surgery Summit. Metabolic surgery in the treatment algorithm for type 2 diabetes: a joint statement by international diabetes organizations. *Diabetes Care.* 2016;39:861-77.
 41. Pillay J, Armstrong MJ, Butalia S, Donovan JE, Sigal RJ, Vandermeer B, et al. Behavioral programs for type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2015;163: 848-60.
 42. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu Ch, Mingrone G, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2018;41:1-34.
 43. Look AHEAD Research Group. Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes: one-year results of the look AHEAD trial. *Diabetes Care.* 2007;30:1374-83.
 44. Rehackova L, Arnott B, Araujo-Soares V, Adamson AA, Taylor R, Sniehotta FF. Efficacy and acceptability of very low energy diets in overweight and obese people with type 2 diabetes mellitus: a systematic review with meta-analyses. *Diabet Med.* 2016;33:580-91.
 45. Paisey RB, Frost J, Harvey P, Paisey A, Bower L, Paisey RM. Five year results of a prospective very low calorie diet or conventional weight loss programme in type 2 diabetes. *J Hum Nutr Diet.* 2002;15:121-7.
 46. Goday A, Bellido D, Sajoux I, Crujeiras AB, Burguera B, García-Luna PP, et al. Short-term safety, tolerability and efficacy of a very low-calorie-ketogenic diet interventional weight loss program versus hypocaloric diet in patients with type 2 diabetes mellitus. *Nutr Diabetes.* 2016;6:e230.
 47. Thomas DE, Elliott EJ, Naughton GA. Exercise for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(3):CD002968.
 48. Zanusso S, Jimenez A, Pugliese G, Corigliano G, Balducci S. Exercise for the management of type 2 diabetes: a review of the evidence. *Acta Diabetol.* 2010;47:15-22.
 49. Avery L, Flynn D, van Wersch A, Sniehotta FF, Trenell MI. Changing physical activity behavior in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of behavioral interventions. *Diabetes Care.* 2012;35: 2681-9.
 50. Umpierre D, Ribeiro PA, Kramer CK, Leitao CB, Zucatti AT, Azevedo MJ, et al. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2011;305:1790-9.
 51. Salvia MG. The Look AHEAD trial: translating lessons learned into clinical practice and further study. *Diabetes Spectr.* 2017;30:166-70.
 52. Chukir T, Shukla AP, Saunders KH, Aronnel J. Pharmacotherapy for obesity in individuals with type 2 diabetes. *Exp Opin Pharmacother.* 2018;19:223-31.
 53. Khera R, Hassan Murad M, Chandar AK, Dulai PH, Wang Z, Prokop LJ, et al. Association of pharmacological treatments for obesity with weight loss and adverse events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2016;315:2424-34.
 54. Hanefeld M, Sachse G. The effects of orlistat on body weight and glycaemic control in overweight patients with type 2 diabetes: a randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2002;4: 415-23.
 55. Gadde KM, Allison DB, Ryan DH, Peterson CA, Troupin B, Schwiens 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 randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2011;377:1341-52.
 56. Garvey WT, Ryan DH, Look M, Gadde KM, Allison DB, Peterson CA, et al. Two-year sustained weight loss and metabolic benefits with controlled-release phentermine/topiramate in obese and overweight adults (SEQUEL): a randomized, placebo-controlled, phase 3 extension study. *Am J Clin Nutr.* 2012;95:297-308.
 57. O'Neil PM, Smith SR, Weissman NJ, Fidler MC, Sanchez M, Zhang J, et al. 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.
 58. Neff LM, Broder MS, Beenhouwer D, Chang E, Papoyan E, Wang Z. Network meta-analysis of lorcaserin and oral hypoglycaemics for patients with type 2 diabetes mellitus and obesity. *Clin Obes.* 2017;7: 337-46.
 59. Bohula EA, Wiviott SD, McGuire DK, Inzucchi SE, Kuder J, Im KA, et al.; CAMELLIA-TIMI 61 Steering Committee and Investigators. Cardiovascular safety of lorcaserin in overweight or obese patients. *N Engl J Med.* 2018;379:1107-17.
 60. Hollander P, Gupta AK, Plodkowski R, Greenway F, Bays H, Burns C, et al. 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.
 61. 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.
 62. Palmer SC, Mavridis D, Nicolucci A, Johnson DW, Tonelli M, Craig JC, et al. Comparison of clinical outcomes and adverse events associated with glucose-lowering drugs in patients with type 2 diabetes. A meta-analysis. *JAMA.* 2016;316:313-24.
 63. Bennett W, Maruthur NM, Singh S, Segal JB, Wilson LM, Chatterjee R, et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. *Ann Intern Med.* 2011;154:602-13.
 64. Maruthur NM, Tseng E, Hutfless S, Wilson LM, Suarez-Cuervo C, Berger Z, et al. Diabetes medications as monotherapy or metformin-based combination therapy for type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2016;164:741-51.
 65. Nauck A, Hermansen FK, Thomsen AB, Düring M, Shah N, Tankova T, et al. Long-term efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride and placebo, all in combination with metformin in type 2 dia-

- betes: 2-year results from the LEAD-2 study. *Diab Obes Metab*. 2013;15:204-12.
66. Xue X, Ren Z, Zhang A, Yang Q, Zhang W, Liu F. Efficacy and safety of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonists compared with exenatide and liraglutide in type 2 diabetes: a systemic review of randomised controlled trials. *Int J Clin Pract*. 2016;70:649-56.
 67. Sun F, Chai S, Li L, Yu K, Yang Z, Wu S, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss in patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *J Diabetes Res*. 2015;2015:157201.
 68. Htike ZZ, Zaccardi F, Papamargaritis D, Webb DR, Khunti K, Davies MJ. Efficacy and safety of 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.
 69. Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I, Lüdemann J, Andreassen C, Navarria A, et al.; SUSTAIN 7 Investigators. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6:275-86.
 70. Liakopoulou P, Liakos A, Vasilakou D, Athanasiadou E, Bekiari E, Kazakos K, et al. Fixed ratio combinations of glucagon like peptide 1 receptor agonists with basal insulin: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2017;56:485-94.
 71. Dalal MR, Xie L, Baser O, DiGenio A. Adding rapid-acting insulin or GLP-1 receptor agonist to basal insulin: outcomes in a community setting. *Endocr Pract*. 2015;21:68-76.
 72. Goldenberg R. Insulin plus incretin agent combination therapy in type 2 diabetes: a systematic review. *Curr Med Res Opin*. 2014;30:431-45.
 73. Buturovic B, Burnazovic L, Mujanovic A. Effects of therapy with basal insulin analogues combined with GLP 1 analogues and metformin in the treatment of obese patients with poorly regulated postprandial glycemia. *Med Arch*. 2014;68:313-6.
 74. Cummings D, Rubino R. Metabolic surgery for the treatment of type 2 diabetes in obese individuals. *Diabetologia*. 2018;61:257-64.
 75. Müller-Stich B, Senft J, Warschkow R, Kenngott H, Billeter A, Vit G, et al. Surgical versus medical treatment of type 2 diabetes mellitus in nonseverely obese patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg*. 2015;261:421-9.
 76. Ikramuddin S, Korner J, Lee WJ, Thomas A, Connett J, Bantle JP, et al. Lifestyle intervention and medical management with vs without Roux-en-Y gastric bypass and control of hemoglobin A_{1c}, LDL cholesterol, and systolic blood pressure at 5 years in the Diabetes Surgery Study. *JAMA*. 2018;319:266-78.
 77. Ikramuddin S, Korner J, Lee WJ, Bantle J, Thomas A, Connett JP, et al. Durability of addition of Roux-en-Y gastric bypass to lifestyle intervention and medical management in achieving primary treatment goals for uncontrolled type 2 diabetes in mild to moderate obesity: a randomized control trial. *Diabetes Care*. 2016;39:1510-8.
 78. Montesi L, Marwan el Ghoch M, Brodosi L, Calugi S, Marchesini G, Dalle Grave R. Long-term weight loss maintenance for obesity: a multidisciplinary approach. *Diab Metab Syndr Obes*. 2016;9:37-46.
 79. Lee WJ, Chong K, Chen SC, Zachariah J, Ser KH, Lee YC, et al. Preoperative prediction of type 2 diabetes remission after gastric bypass surgery: a comparison of DiaRem Scores and ABCD Scores. *Obes Surg*. 2016;26:2418-24.
 80. Panunzi S, Carlsson L, De Gaetano A, Peltonen M, Rice T, Sioström L, et al. Determinants of diabetes remission and glycemic control after bariatric surgery. *Diabetes Care*. 2016;39:166-74.
 81. McGrice M, Paul JD. Interventions to improve long-term weight loss in patients following bariatric surgery: challenges and solutions. *Diab Metab Syndr Obes*. 2015;8:263-74.
 82. Cooper T, Simmons E, Webb K, Burns J, Kushner R. Trends in weight regain following Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) bariatric surgery. *Obes Surg*. 2015;25:1474-81.
 83. Stewart F, Avenell A. Behavioural interventions for severe obesity before and/or after bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Obes Surg*. 2016;26:1203-14.
 84. Sheng B, Truong K, Spittler H, Zhang L, Tong X, Chen L. The long-term effects of bariatric surgery on type 2 diabetes remission, microvascular and macrovascular complications, and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Obes Surg*. 2017;27:2724-32.
 85. American Diabetes Association. Children and adolescents: standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):S126-36.
 86. Mathew A, Sabin WK. Childhood obesity: current and novel approaches. *Best Pract Res Clin Endocr Metab*. 2015;29:327-38.
 87. Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, Farooqi IS, Murad MH, Silverstein JH, et al. Pediatric obesity — assessment, treatment and prevention. An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102:709-57.
 88. Pratt JSA, Browne A, Browne NT, Bruzoni M, Cohen M, Desai A, et al. ASMBS pediatric metabolic and bariatric surgery guidelines, 2018. *Surg Obes Relat Dis*. 2018;14:882-901.
 89. Ryder JR, Gross AC, Fox CK, Kaizer AM, Rudser KD, Jenkins TM, et al. Factors associated with long-term weight loss maintenance following bariatric surgery in adolescents with severe obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2018;42:102-7.
 90. Qi L, Guo Y, Liu CQ, Huang ZP, Sheng Y, Zou DJ. Effects of bariatric surgery on glycemic and lipid metabolism, surgical complication and quality of life in adolescents with obesity: a systematic review and meta-analysis. *Surg Obes Relat Dis*. 2017;13:2037-55.
 91. Black JA, White B, Viner RM, Simmons RK. Bariatric surgery for obese children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2013;14:634-44.
 92. Inge TH, Laffel LM, Jenkins TM, Marcus MD, Leibel NI, Brandt ML, et al.; the Teen-Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery (Teen-LABS) and Treatment Options of Type 2 Diabetes in Adolescents and Youth (TODAY) Consortia. Comparison of surgical and medical therapy for type 2 diabetes in severely obese adolescents. *JAMA Pediatrics*. 2018;172:452-60.

ANEXO

Tablas GRADE para el análisis de la calidad de la evidencia

PREGUNTA PICO 1

TABLA 1A. Intervenciones de cambios de estilo de vida que incluyen una dieta hipocalórica para alcanzar la meta combinada (pérdida de peso y control glucémico), comparadas con las recomendaciones nutricionales generales

N.º de estudios	Diseño del estudio	Evaluación de certeza					N.º de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
		Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Cambios de estilo de vida con dieta hipocalórica	Recomendaciones nutricionales generales	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
Pérdida de peso (seguimiento: rango 6 meses a 9 años; evaluado con diferencia de kilos perdidos entre los grupos)												
6	Ensayos aleatorizados	Serio ^a	Muy serio ^b	No es serio	No es serio	Ninguna			-	MD 3,33 kg menos (5,06 menos a 1,6 menos)	⊕○○○ Muy baja	Importante
Control glucémico (seguimiento: rango 6 meses a 9 años; evaluado con diferencia de disminución de la HbA1c entre los grupos)												
6	Ensayos aleatorizados	Serio ^a	Muy serio ^c	No es serio	Seria ^d	Ninguna			-	MD 0.29% menor (0.61 menor que 0.03 más alto)	⊕○○○ Muy baja	Importante

Cambios de Estilo de Vida (CEV); HbA1c: hemoglobina glucosilada; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; MD: diferencia media.

Explicaciones:

^aPresencia de riesgo de sesgos en algunos dominios en la mayoría de los estudios.

^bPresencia de alta heterogeneidad (estadística y clínica) con un I₂ mayor del 90%.

^cPresencia de alta heterogeneidad (estadística y clínica) con un I₂ mayor del 85%.

^dIntervalo de confianza impreciso, con el valor nulo incluido en el desenlace.

Referencia:

Terranova CO, Brakenridge CL, Lawler SP, Eakin EG, Reeves MM. Effectiveness of lifestyle-based weight loss interventions for adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17:371-8.

PREGUNTA PICO 2

TABLA 2A. Dieta de muy bajas calorías comparada con tratamiento habitual en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y obesidad

N.º de estudios	Diseño del estudio	Evaluación de certeza					N.º de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
		Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Dieta de muy bajas calorías	Tratamiento habitual	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)*		
Disminución de peso en 6 meses (evaluado con diferencia de kilos perdidos)												
2	Ensayos aleatorizados	Serio ^a	Seria ^b	No es seria	No es seria	Fuerte asociación ^e	32	32	-	MD: 8.48 kg menos (15.63 menos a 1.34 menos)	⊕⊕⊕○ Moderado	Importante
Disminución de peso en 1 año (evaluado con diferencia de kilos perdidos)												
1	Ensayos aleatorizados	No es serio	No es seria	No es seria	No es seria	Fuerte asociación ^e	149	149	-	MD: 8.8 kg menos (10.3 menos a 7.3 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Importante
Control glucémico a 6 meses (evaluado con diferencia en disminución glucosa plasmática en ayunas)												
1	Ensayos aleatorizados	Serio ^c	No es seria	No es seria	Seria ^d	Ninguna	14	14	-	MD: 21.6 mg/dl menos (99 menos a 55.8 más)	⊕⊕⊕○ Baja	Importante
Remisión de la diabetes a 1 año (evaluado con el porcentaje de pacientes en remisión)												
1	Ensayos aleatorizados	No es serio	No es seria	No es seria	No es seria	Fuerte asociación	68/149 (45.6%)	6/149 (4.0%)	OR 19.7 (7.8 a 49.8)	412 más por 1,000 (de 206 más a 636 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Crítico

IC 95%: intervalo de confianza del 95%; MD: diferencia media; OR: odds ratio.

Explicaciones:

^aUno de los estudios fue no aleatorizado y en el otro se desconoce la forma de aleatorización; la posibilidad de sesgos es incierta en algunos dominios adicionales.

^bHeterogeneidad sustancial al realizar el cálculo del estimador global: I² mayor del 80%.

^cEstudio no aleatorizado; los pacientes podían decidir a qué grupo de intervención ingresaban.

^dIntervalo de confianza amplio que cruza el 0, sin una estimación del tamaño de muestra formal en los estudios.

^eFuerte asociación por efecto grande.

*Una diferencia positiva (más) indica una diferencia a favor del grupo de cambios en el estilo de vida, una diferencia negativa (menos) indica una diferencia a favor del grupo de dieta muy baja en calorías.

Referencias:

- Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet*. 2018;391:541-51.
- Rehackova L, Arnott B, Araujo-Soares V, Adamson AA, Taylor R, Sniehotta FF. Efficacy and acceptability of very low energy diets in overweight and obese people with type 2 diabetes mellitus: a systematic review with meta-analyses. *Diabet Med*. 2016;33:580-91.

TABLA 2B. Dieta de muy bajas calorías cetogénica comparada con dieta de bajas calorías en pacientes con *diabetes* mellitus tipo 2 y obesidad

Evaluación de certeza							N.º de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
N.º de estudios	Diseño del estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Dieta de muy bajas calorías cetogénica	Dieta de bajas calorías	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)*		
Disminución de peso (seguimiento: 4 meses; evaluado con diferencia de kilos perdidos)												
1	Ensayos aleatorizados	Serio ^a	No es seria	No es seria	Muy serio ^b	Ninguna	45	40	-	MD 9.65 kg menos; no se puede calcular	⊕⊕⊕⊕ Muy baja	Importante
Control glucémico (glucosa plasmática en ayunas) (seguimiento: 4 meses; evaluado con diferencia en disminución de glucosa plasmática)												
1	Ensayos aleatorizados	Serio ^a	No es seria	No es seria	Muy serio ^b	Ninguna	45	40	-	MD 10.8 mg/dl menos; no se puede calcular	⊕⊕⊕⊕ Muy baja	Importante

IC 95%: intervalo de confianza del 95%; MD: diferencia media.

Explicaciones:

^aNo se explica la forma de aleatorización ni ocultación de la asignación, y no se detallan las estrategias para minimizar el efecto del no cegamiento.

^bLos autores no detallan la diferencia en la pérdida de peso entre ambos grupos; describen solo el peso basal y a los 4 meses para cada uno de los grupos, por lo que el estimador final es altamente impreciso, sin que se hayan podido calcular los respectivos intervalos de confianza.

*Una diferencia positiva (más) indica una diferencia a favor del grupo de cambios en el estilo de vida; una diferencia negativa (menos) indica una diferencia a favor del grupo de dieta muy baja en calorías

Referencia:

Goday A, Bellido D, Sajoux I, Crujeiras AB, Burguera B, García-Luna PP, et al. Short-term safety, tolerability and efficacy of a very low-calorie-ketogenic diet interventional weight loss program versus hypocaloric diet in patients with type 2 diabetes mellitus. *Nutr Diabetes*. 2016;6:e230.

TABLA 2C. Dieta de muy bajas calorías comparada con dieta de bajas calorías en pacientes con *diabetes* mellitus tipo 2 y obesidad

Evaluación de certeza							N.º de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
N.º de estudios	Diseño del estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Dieta de muy bajas calorías	Dieta bajas calorías	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
Disminución de peso en 6 meses (evaluado con diferencia en kilos perdidos)												
2	Ensayos aleatorizados	Serio ^a	Seria ^b	No es seria	No es seria	Ninguna	62	64	-	MD 5.74 kg menos (11.13 menos a 0.35 menos)	⊕⊕⊕⊕ Baja	Importante
Control glucémico en 6 meses (evaluado con diferencia en disminución de glucosa plasmática en ayunas)												
2	Ensayos aleatorizados	Serio	No es seria	No es seria	Seria ^c	Ninguna	62	64	-	MD 18.18 mg/dl menos (21.04 menos a 4.68 más)	⊕⊕⊕⊕ Baja	Importante

IC 95%: intervalo de confianza del 95%; MD: diferencia media.

Explicaciones:

^aRiesgo no claro de sesgos en múltiples dominios.

^bPresencia de heterogeneidad moderada a sustancial con heterogeneidad (I²) mayor del 50%.

^cIntervalo de confianza que cruza el valor nulo, en este caso 0.

Referencia:

Rehackova L, Arnott B, Araujo-Soares V, Adamson AA, Taylor R, Snihotta FF. Efficacy and acceptability of very low energy diets in overweight and obese people with type 2 diabetes mellitus: a systematic review with meta-analyses. *Diabet Med*. 2016;33:580-91.

PREGUNTA PICO 3

TABLA 3A. Intervenciones conductuales vs. indicaciones generales para hacer actividad física/ejercicio en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 y obesidad

Evaluación de certeza							N.º de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
N.º de estudios	Diseño del estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Intervenciones conductuales para hacer actividad física y ejercicio	Indicaciones generales	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
Porcentaje de pérdida de peso (seguimiento: media 6 meses)												
11	Ensayos aleatorizados	Serío ^a	No es seria	No es seria	No es seria	Ninguna	199/308 (64.6%)	109/308 (35.4%)	No estimable		⊕⊕⊕○ Moderado	Importante

IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

Explicación:

^aLa descripción limitada del contenido de la intervención en los estudios también puede limitar la capacidad de identificar el éxito de una única técnica de cambio de comportamiento; se utilizaron una variedad de teorías y técnicas de cambio de comportamiento que pueden moderar la efectividad de las intervenciones conductuales.

Referencia:

Avery L, Flynn D, van Wersch A, Sniehotta FF, Trenell MI. Changing physical activity behavior in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of behavioral interventions. *Diabetes Care*. 2012;35:2681-9.

TABLA 3B. Aumento de la actividad física como herramienta para realizar cambios intensivos en el estilo de vida en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 y sobrepeso comparado con la atención habitual para la reducción de peso de un 8% en 1 año

Evaluación de certeza							N.º de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
N.º de estudios	Diseño del estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Aumento de la actividad física como herramienta para realizar cambios intensivos en el estilo de vida en pacientes con diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 y sobrepeso	Atención habitual del paciente diabético	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
Nuevo desenlace (seguimiento: 1 año; evaluado con ejercicio supervisado 175 minutos a la semana)												
1	Ensayos aleatorizados	No es serio ^{a,b}	No es seria	No es seria	No es seria	Fuerte asociación	2,496	2,463	No estimable		⊕⊕⊕⊕ Alta	Crítica

IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

Explicaciones:

^aLa asignación al azar se estratifica por centro clínico.

^bUn comité central de adjudicación de resultados revisa los registros médicos pertinentes.

Referencia:

Look AHEAD Research Group; Pi-Sunyer X, Blackburn G, Brancati FL, Bray GA, Bright R, Clark JM, et al. Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes: one-year results of the look AHEAD. *Diabetes Care*. 2007;30:1374-83.

TABLA 3C. Ejercicio aeróbico, resistencia y combinado comparado con no ejercicio para control de la hemoglobina glucosilada

Evaluación de certeza							N.º de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
N.º de estudios	Diseño del estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Aeróbico, de resistencia y combinado	No ejercicio	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
Nuevo desenlace												
20	Ensayos aleatorizados	Serio ^a	No es seria	No es seria ^b	No es seria	Fuerte asociación ^c	490/945 (51.9%) ejercicio aeróbico	455/945 (48.1%)	No estimable		⊕⊕⊕⊕ Alta	Importante
Ejercicio de resistencia vs. no ejercicio (seguimiento: 12 semanas; evaluado con ejercicio)												
4	Ensayos aleatorizados	Serio ^d	No es seria	No es seria	No es seria	Ninguna	182/330 (55.2%) ejercicio de resistencia	148/330 (44.8%)	No estimable		⊕⊕⊕○ Moderado	No es importante
Ejercicio combinado vs. no hacer ejercicio (seguimiento: 12 semanas; evaluado con ejercicio)												
7	Ensayos aleatorizados	Serio ^e	No es seria	No es seria	No es seria	Ninguna	261/483 (54.0%) ejercicio combinado	222/483 (46.0%)	No estimable		⊕⊕⊕○ Moderado	No es importante

IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

Explicaciones:

^aEn general, la calidad de los estudios fue baja, reflejando un mayor riesgo de sesgo en algunos estudios.

^bLa extracción de datos fue cegada.

^cAdicional al ejercicio aeróbico, los dos grupos hicieron dieta.

^dLa extracción no fue cegada.

^eLa calidad de los estudios es baja.

Referencia:

Umpierre D, Ribeiro PAB, Kramer CK, Leitao AT, Zucatti MJ, Azevedo JL, et al. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA_{1c} levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2011;305:1790-9.

PREGUNTA PICO 4**TABLA 4A.** Lorcaserina en comparación con otras terapias para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y obesidad

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
N.º de estudios	Diseño del estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Pérdida de peso y control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y obesidad (evaluado con peso corporal en kg)									
41	Ensayos aleatorizados	Serio ^a	Seria ^b	No es seria	No es seria	Ninguna	^c	⊕⊕○○ Baja	Crítica

Explicaciones:

^aLos estudios englobaron de 14 a 1,700 pacientes por grupos, y el tiempo de duración de la diabetes varió entre 4.1 y 9.5 entre los estudios. De los 41 estudios, 30 tuvieron una puntuación Jadad del 3%, lo que indicando una calidad metodológica moderada. La industria farmacéutica estuvo involucrada en 29 de los estudios.

^bLos criterios de inclusión para los estudios controlados aleatorizados con lorcaserina difieren del resto de los estudios en el metaanálisis, lo que resulta en una heterogeneidad entre los grupos, lo cual pudiera aumentar el error entre las comparaciones de los estudios. A pesar de que existen dos análogos de GLP1 aprobados por la Food and Drug Administration, solo fueron seleccionados para este metaanálisis los estudios controlados aleatorizados con exenatida.

^cEste metaanálisis demuestra que lorcaserina no es inferior a otros medicamentos para reducir el peso y bajar la hemoglobina glucosilada en pacientes con diabetes tipo 2 y un índice de masa corporal > 27 kg/m². Sin embargo, se recomienda la realización de estudios «cabeza a cabeza» para comparar con los otros fármacos.

Referencia:

Neff LM, Broder MS, Beenhouwer D, Chang E, Papoyan E, Wang Z. Network meta-analysis of lorcaserin and oral hypoglycaemics for patients with type 2 diabetes mellitus and obesity. Clin Obes. 2017;7:337-46.

TABLA 4B. Agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP1) en comparación con otros hipoglucemiantes para personas con diabetes *mellitus* tipo 2 y obesidad

Evaluación de certeza							N.º de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
N.º de estudios	Diseño del estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	arGLP1	Otros hipoglucemiantes	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
Pérdida de peso (seguimiento: en semanas; evaluado con kilos)												
51	Ensayos aleatorizados	Serio ^a	No es seria	Seria ^b	No es seria	Ninguna					@@○○ Baja	Importante

IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

Explicaciones:

^aEngloba estudios que van de 4 semanas a 234 semanas de duración, lo que hace que los resultados sean heterogéneos. Las calidades de presentación de informes de estudios son diferentes. La calidad de los estudios se calificó según la escala de Jadad. La proporción de casos, la descripción de la aleatorización, el ocultamiento de la asignación, el cegamiento y el retiro fueron 78.43% (40/51), 50.98% (26/51), 52.94% (27/51) y 88.24% (45/51), respectivamente.

^bAlgunos estudios incluidos tienen un efecto indirecto sobre el objetivo analizado.

Referencia:

Sun F, Chai S, Li L, Yu K, Yang Z, Wu S, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss in patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *J Diabetes Res.* 2015;2015:157201.

PREGUNTA PICO 5**TABLA 5A.** Monoterapia comparada con terapia combinada para pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 y obesidad

Evaluación de certeza							N.º de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
N.º de estudios	Diseño del estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	arGLP1	Otros hipoglucemiantes	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
Pérdida de peso (seguimiento: en semanas; evaluado con kilos)												
204	Ensayos aleatorizados	Serio ^a	Seria ^b	No es seria	No es seria	Ninguna					@@○○ Baja	Importante

arGLP1: agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1; IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

Explicaciones:

^aDe los 204 estudios, el 81% fueron estudios clínicos aleatorizados. Se incluyeron algunos estudios observacionales (19%). La duración de los estudios fue variable entre 3 meses y 8 años. Solo 22 estudios (siete estudios clínicos aleatorizados) duraron más de 2 años. Solo el 20% tuvieron más de 1 año de seguimiento. El 65% reportaron ser estudios a dobles ciegos.

^bHeterogeneidad en los resultados.

Referencia:

Maruthur NM, Tseng E, Hutfless S, Wilson LM, Suarez-Cuervo C, Be Z, et al. Diabetes medications as monotherapy or metformin-based combination therapy for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2016;164:740-51.

TABLA 5B. Monoterapia comparada con terapia combinada para pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 y obesidad

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
N.º de estudios	Diseño del estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Nuevo desenlace (seguimiento: varias semanas; evaluado con peso en kilos)									
301	Ensayos aleatorizados	Serío ^a	Seria ^b	No es seria	No es seria	Ninguna	^c	⊕⊕○○ Baja	Importante

Explicaciones:

^aEl riesgo de sesgo fue alto o incierto para la determinación de la secuencia aleatoria en 208 ensayos (69.1%); ocultamiento de la asignación del tratamiento en 232 ensayos (77.1%); categoría de estudio ciego (participantes o investigadores) o doble ciego fue solo en 96 ensayos (31.9%); enmascaramiento de los resultados evaluados fue en 281 ensayos (93.4%); integridad de los informes de resultados en 179 ensayos (59.5%). La industria farmacéutica estuvo involucrada en la autoría, la gestión de datos o ambos en 190 ensayos (63.1%).

^bSe observó una inconsistencia en la evidencia directa para la evaluación del efecto del peso en la terapia dual. Los intervalos de confianza para la inconsistencia en las comparaciones de fármacos eran a menudo muy amplios, y no se pueden sacar conclusiones. Hay evidencia de bajos niveles de heterogeneidad en todas las redes, con la excepción de la hemoglobina glucosilada para la terapia dual, en que había evidencia de heterogeneidad de red bastante alta (τ , 0.5-1.0)

^cEs un metaanálisis de 301 estudios comparando los diferentes hipoglucemiantes para determinar la efectividad de la monoterapia y de la terapia combinada en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2. Se observó que los arGLP1 en monoterapia tienen el mejor efecto de reducción de peso. La terapia dual más efectiva para perder peso fue la combinación de metformina con un arGLP1. La triple terapia, cuando se añade a metformina y sulfonilureas un ISGLT2, resultó ser más efectiva para minimizar la ganancia de peso, siendo las combinaciones con tiazolidinedionas (TZD) e insulina las que más aumentan el peso corporal.

Referencia:

Palmer SC, Mavridis D, Nicolucci A, Johnson DW, Tonelli M, Craig JC, et al. Comparison of clinical outcomes and adverse events associated with glucose-lowering drugs in patients with type 2 diabetes. A meta-analysis. *JAMA*. 2016;316:313-24.

TABLA 5C. Liraglutida comparada con otros agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP1) para pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 con obesidad

Evaluación de certeza							N.º de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
N.º de estudios	Diseño del estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	arGLP1	Otros hipoglucemiantes	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
Pérdida de peso (seguimiento: en semanas; evaluado con kilos)												
8	Ensayos aleatorizados	Serío ^a	Seria ^b	No es seria	No es seria	Ninguna					⊕⊕○○ Baja	Importante

IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

Explicaciones:

^aSiete estudios de los ocho eran aleatorizados, pero abiertos, indicando que los pacientes y los investigadores conocían el tratamiento. La tasa de retirada de todos los estudios fue del 14.2% (rango: 10.2-19.0%). Todos los estudios fueron patrocinados por la industria farmacéutica y la mayoría tenían frecuencias diferentes de inyección.

^bLa duración varió entre 24 y 52 semanas (media: 30 semanas); por lo tanto, si los resultados se aplican a los pacientes que recibieron una vez a la semana arGLP1 por períodos más largos es desconocido. El uso de diferentes tipos de arGLP1 una vez a la semana dio lugar a una heterogeneidad significativa, especialmente en comparación con liraglutida.

Referencia:

Xue X, Ren Z, Zhang A, Yang Q, Zhang W, Liu F. Efficacy and safety of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonists compared with exenatide and liraglutide in type 2 diabetes: a systemic review of randomised controlled trials. *Int J Clin Pract*, 2016;70:649-56.

PREGUNTA PICO 6

TABLA 6A. Cirugía bariátrica comparada con tratamiento intensivo de cambios de estilo de vida y farmacoterapia en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 y obesidad

Evaluación de certeza							N.º de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
N.º de estudios	Diseño del estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Cirugía bariátrica	Tratamiento intensivo de cambios de estilo de vida y farmacoterapia	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
Remisión de la diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 en obesos con cirugía bariátrica (seguimiento: 12 meses a 60 meses; evaluado con HbA1C < 6.0, 6.2, 6.5 y 7%, sin medicación, control de glucemia como punto final)												
11 ^{ab}	Ensayos aleatorizados	No es serio	Muy seria ^{cd}	No es seria	Seria ^a	Asociación muy fuerte	301/624 (48.2%)	34/466 (7.3%)	OR: (6.44 a 11.10)	Por 1,000 (de 263 más a 393 más)	⊕⊕⊕○ Moderado	Crítico

IC 95%: intervalo de confianza del 95%; HbA1C: hemoglobina glucosilada; OR: odds ratio.

Explicaciones:

^aLos valores de HbA1C para definir la remisión variaron en los diferentes estudios; algunos incluyeron quedar sin medicación y otros no.

^bLos tipos de intervención de cirugía bariátrica incluyeron *bypass* gástrico en Y de Roux, derivación biliopancreática, gastrectomía vertical en banda laparoscópica y banda gástrica ajustable.

^cI² es > 50%, lo que revela una alta heterogeneidad (I² + 69%).

^dSignificancia estadística de heterogeneidad $p < 0.05$ ($p < 0.0001$).

^eEl intervalo de confianza del metaanálisis no incluye la hipótesis nula, pero incluye un beneficio apreciable (OR > 1).

Referencia:

Cummings D, Rubino F. Metabolic surgery for the treatment of type 2 diabetes in obese individuals. *Diabetologia*. 2018;61:257-64.

TABLA 6B. Cirugía bariátrica comparada con cambios de estilo de vida/farmacoterapia para la remisión de la diabetes *mellitus* tipo 2 en pacientes obesos con índice de masa corporal < 35 kg/m²

Evaluación de certeza							N.º de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
N.º de estudios	Diseño del estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Cirugía bariátrica	Cambios de estilo de vida/farmacoterapia	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
Remisión de la diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 en pacientes con obesidad con IMC < 35-30 kg/m ² (seguimiento: 12 meses a 60 meses; evaluado con HbA1C o control de glucemia como punto final)												
5	Ensayos aleatorizados	No es serio	Muy seria ^a	No es seria	Seria ^b	Fuerte asociación	107/221 (48.4%)	6/178 (3.4%)	OR: 14.00 (8.76 a 22.37)	294 más por 1000 (de 200 más a 405 más)	⊕⊕○○ Baja	Importante

IC 95%: intervalo de confianza del 95%; HbA1C: hemoglobina glucosilada; IMC: índice de masa corporal; OR: odds ratio.

Explicaciones:

^aI² = 80.1%; p de heterogeneidad < 0.0005.

^bCuatro estudios con n = 399, aunque aleatorizados, seguimiento solo hasta 36 meses.

Referencia:

Muller-Stich B, Senft JD, Warschkow R, Kenngott HG, Billeter AT, Vit G, et al. Surgical vs medical treatment of type 2 diabetes mellitus in non-severely obese patients: a systematic review and analysis. *Ann Surg*. 2015;261:421-9.

TABLA 6C. Cirugía bariátrica en comparación con tratamiento intensivo de cambios de estilo de vida/farmacoterapia para remisión de la diabetes *mellitus* tipo 2 en pacientes obesos, expresada en media de hemoglobina glucosilada

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
N.º de estudios	Diseño del estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Remisión de la diabetes mellitus tipo 2 en obesos con cirugía bariátrica en comparación con tratamiento intensivo de cambios de estilo de vida/farmacoterapia, expresada en diferencia media de HbA1c. (seguimiento: 12 meses a 60 meses; evaluado con la diferencia media de la HbA1c)									
11	Ensayos aleatorizados	No es serio	Muy seria ^a	No es seria	Seria ^b	Ninguna	La media de diferencia de disminución de HbA1c fue 2% en el grupo de cirugía bariátrica vs. 0.5% en el grupo de tratamiento convencional (IC 95%: -1.14 [-1.57,-0.71]; p < 0.001. La HbA1c final en la mayoría de los estudios controlados aleatorizados fue 6% con independencia de la HbA1c basal. Sin embargo, la mayoría de los estudios analizaron para un seguimiento de 12-24 meses y pocos más de 15-60 meses	⊕○○○ Muy baja	Importante

HbA1c: hemoglobina glucosilada; OR: odds ratio.

Explicaciones:^aI² = 93%; p de heterogeneidad < 0.00001.^bIntervalo de confianza incluye hipótesis nula e incluye beneficio apreciable OR > 1.**Referencia:**Rubino F, Nathan DM, Eckel RH, Schauer PR, Alberti KGMM, Zimmet PZ, et al.; on behalf of the Delegates of the 2nd Diabetes Surgery Summit. Metabolic surgery in the treatment algorithm for type 2 diabetes: a joint statement by international diabetes organizations. *Diabetes Care.* 2016;39:861-87.**PREGUNTA PICO 7****TABLA 7A.** Bypass gástrico en Y de Roux comparado con manga gástrica en un subgrupo de niños obesos con diabetes *mellitus* tipo 2

Evaluación de certeza							N.º de pacientes		Efecto		Certeza	
N.º de estudios	Diseño del estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Y de Roux	Manga gástrica	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
1	Estudios no aleatorizados	Serio ^a	Seria ^b	No es seria	No es seria	Se sospechaba fuertemente un sesgo de publicación ^c	161 participantes	67 participantes	RR: 27 (25 a 29) (pérdida de peso posterior a cirugía bariátrica)	0 menos por 1,000 (de 0 menos a 0 menos)	⊕○○○ Muy baja	
							-	0.0%		0 menos por 1,000 (de 0 menos a 0 menos)		
Nuevo desenlace											No estimable	-

IC 95%: intervalo de confianza del 95%; RR: razón de riesgo.

Explicaciones:^aTipo de estudio prospectivo, multicéntrico y observacional. Se incluyeron 242 pacientes, de ellos 161 (67%) con procedimiento de bypass gástrico en Y de Roux, 67 (28%) con manga gástrica y 14 (6%) con banda gástrica. Con una media de índice de masa corporal de 53 (rango: 34 a 88), solo 32 participantes presentaron diabetes, de los cuales tres eran diabéticos tipo 1.^bLa naturaleza observacional del estudio determina per se una heterogeneidad de los resultados, que incluyen covariables no medibles, y un desbalance entre el estatus socioeconómico, la raza y el sexo de los participantes. No hay un grupo de control, sin cirugía, con el que comparar los pacientes intervenidos. A pesar de tener un seguimiento por 3 años, en el 24% de los pacientes estudiados no se presentaron los resultados de laboratorio en el seguimiento.^cEn vista de que es un estudio observacional con muestra heterogénea, el riesgo de sesgo de publicación es alto.**Referencia:**Inge TH, Courcoulas AP, Jenkins TM, Michalsky MP, Helmrath MA, Brandt ML, et al.; Teen-LABS Consortium. Weight loss and health status 3 years bariatric surgery in adolescents. *N Engl J Med.* 2016;374:113-23.

TABLA 7B. Cirugía bariátrica en comparación con tratamiento intensivo con cambios de estilo de vida o farmacoterapia en adolescentes con obesidad grave y diabetes *mellitus* tipo 2 para reducir la media de hemoglobina glucosilada (HbA1c), HbA1c significativa < 5.7%, HbA1c < 6.5%, índice de masa corporal, pérdida de peso media y cambio de la circunferencia abdominal

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
N.º de estudios	Diseño del estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Cambio de media de HbA1c (seguimiento: media 24 meses; evaluado con porcentaje media HbA1c)									
2	Estudios observacionales	Serio	No es seria	No es seria	No es seria	Fuerte asociación	La HbA1c media disminuyó de 6.8% (IC 95%: 6.4-7.3) a 5.5% (IC 95%: 4.7-5.3) en el grupo de cirugía bariátrica vs un aumento de 6.4% (IC 95%: 6.1-6.7) a 7.8% (IC 95%: 7.2-8.3) en el grupo de cambios de estilo de vida con o sin farmacoterapia	⊕⊕○○ Baja	Importante
Cirugía bariátrica comparada con tratamiento intensivo en cambios de estilo de vida con o sin farmacoterapia en pacientes adolescentes con obesidad grave y diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 para reducir la HbA1c a un valor significativo (momento de exposición: media 24 meses; evaluado con HbA1c < 5.7%)									
2	Estudios observacionales	Serio ^a	No es seria	No es seria	No es seria	Fuerte asociación	El número de pacientes con HbA1c < 5.7% se incrementó de 10 (34%) a 15 (74%) en el grupo de cirugía bariátrica vs. una disminución de 17 (28%) a 7 (13%) en el grupo de cambios de estilo de vida con o sin farmacoterapia	⊕⊕○○ Baja	Crítico
HbA1c < 6,5% (evaluado con porcentaje con HbA1c < 6,5%)									
2	Estudios observacionales	Serio ^b	No es seria	No es seria	No es seria	Ninguna	El número de pacientes con HbA1c < 6.5% fue de 19 (94%) (IC 95%: 68-99) en el grupo de cirugía bariátrica vs. 20 (38%) (IC 95%: 26-52) en el grupo de cambios de estilo de vida con o sin farmacoterapia (p = 0.03)	⊕○○○ Muy baja	Crítico
Cambio de IMC (momento de exposición: media 24 meses; evaluado con porcentaje de cambio de IMC)									
2	Estudios observacionales	Serio ^c	No es seria	No es seria	No es seria	Fuerte asociación	El IMC disminuyó de 29% (IC 95%: -34% a -24) antes y luego de la cirugía bariátrica vs. 3.7% (IC 95%: 0.8-6.7) de incremento en el grupo de cambios de estilo de vida con o sin farmacoterapia	⊕⊕○○ Baja	Crítico
Pérdida de peso (momento de exposición: media 24 meses; evaluado con kilos)									
2	Estudios observacionales	Serio ^d	No es seria	No es seria	No es seria	Fuerte asociación	Pérdida de 44.2 kg (IC 95%: 37.8-50.6) de peso corporal en el grupo de cirugía bariátrica vs. un aumento de 5.8 kg (IC 95%: 1.4 -10.2) de peso corporal en el grupo de cambios de estilo de vida con o sin farmacoterapia	⊕⊕○○ Baja	Importante
Cambio de circunferencia de cintura abdominal (momento de exposición: media 24 meses; evaluado con cambio en centímetros)									
2	Estudios observacionales	Serio ^e	No es seria	No es seria	No es seria	Fuerte asociación	La circunferencia abdominal disminuyó 29 cm (IC 95%: 24.6-33.6) en el grupo de cirugía bariátrica, y aumentó 4.3 cm (IC 95%: 1-7.6) en el grupo de cambios de estilo de vida con o sin farmacoterapia	⊕⊕○○ Baja	Importante

HbA1c: hemoglobina glucosilada; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; IMC: índice de masa corporal.

Explicaciones:

^{a,b,c,d,e} Los pacientes se comparan entre estudios de cohortes diferentes, en los que se hizo pareo para homogeneizar las variables (características). Adicionalmente, estas conclusiones son de un análisis secundario de la data ya concluida de ambos estudios que se diseñaron con objetivos diferentes. Sin embargo, coinciden en metodología. Otras limitaciones o sesgos son el volumen de adolescentes pequeños enlistados en estudio de cirugía bariátrica, mientras que el de cambios de estilo de vida con o sin farmacoterapia fue mayor; además, pocos fueron a gastrectomía vertical laparoscópica. El 13% del grupo de cirugía bariátrica y el 8% del grupo de cambios de estilo de vida con o sin farmacoterapia no terminó sus visitas del estudio, pero el análisis estadístico tomó esto como dentro de lo razonable. Finalmente está la limitante de solo 24 meses de seguimiento, en especial importante para determinar resultados a largo plazo que se mantengan sobre todo en el grupo de cirugía bariátrica.

Referencia:

Inge TH, Laffel LM, Jenkins TM, Marcus MD, Leibel NI, Brandt ML, et al.; the Teen-Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery (Teen-LABS) and Treatment Options of Type 2 Diabetes in Adolescents and Youth (TODAY) Consortia. Comparison of surgical and medical therapy for type 2 diabetes in severely obese adolescents. *JAMA Pediatr.* 2018;172:452-60.

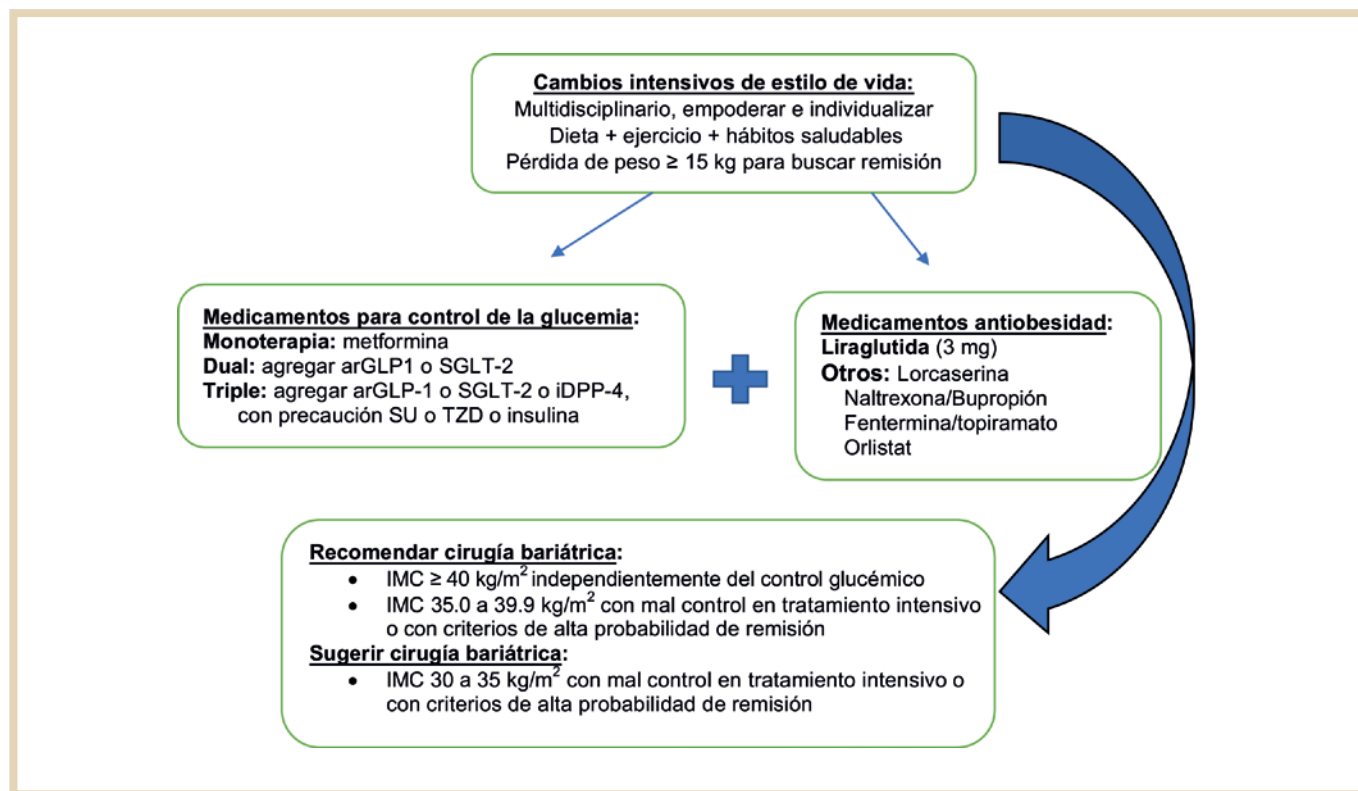


FIGURA 4. Flujograma propuesto para el tratamiento del paciente con diabetes *mellitus* tipo 2 con sobrepeso u obesidad (índice de masa corporal [IMC] ≥ 27 kg/m²). arGLP1: agonista de los receptores del péptido similar al glucagón tipo 1; iSGLT-2: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2; iDPP-4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4; SU: sulfonilureas; TZD: tiazolidinedionas.