



UNIVERSITAT JAUME I - GRADO EN MEDICINA

REMISIÓ DE LA DIABETES
MELLITUS TIPO 2 CON LA CIRUGÍA
BARIÁTRICA Y/O DIETA
HIPOCALÓRICA

TRABAJO FINAL DE GRADO 2022-2023

Revisión sistemática

Autora: Tania Martín Lainez

DNI: 18461136W

Tutor: Juan Vicente Sánchez Andrés

Departamento: Medicina

ÍNDICE

1. ABREVIATURAS	3
2. RESUMEN.....	4
2.1. Abstract.....	5
3. EXTENDED SUMMARY	6
4. INTRODUCCIÓN.....	9
4.1. Diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Generalidades y epidemiología.....	9
4.2. Hipótesis del ciclo gemelo	10
4.3. Tratamiento de la DM2.....	11
4.4. Dieta hipocalórica vs cirugía bariátrica. Efectos en la DM2	11
4.4.1. Dieta hipocalórica	11
4.4.2. Cirugía bariátrica.....	12
5. JUSTIFICACIÓN	14
5.1. Objetivos.....	14
5.2. Pregunta PICO	14
6. METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA	15
6.1. Criterios de selección de artículos	15
6.2. Bases de datos.....	15
6.3. Estrategia de búsqueda	16
6.4. Selección de estudios	17
6.5. Extracción y lista de datos.....	19
6.6. Evaluación del riesgo de sesgo en los estudios individuales.....	19
7. RESULTADOS	20
7.1. Tabla de extracción de datos	20
7.2. Análisis de los estudios.....	30
7.2.1. Variables limitantes en los estudios	30
7.2.2. Efectos sobre la DM2 en función de la estrategia terapéutica elegida	34
8. DISCUSIÓN	38
9. CONCLUSIONES	42
10. AGRADECIMIENTOS	43
11. BIBLIOGRAFÍA.....	44
12. ANEXOS	48

Índice de tablas y figuras

Tabla 1. Estrategia de búsqueda y resultados numéricos de las referencias obtenidos para cada descriptor.....	17
Tabla 2. Resumen de los estudios incluidos en la revisión sistemática.....	29
Tabla 3. Definiciones de remisión de la DM2 según el estudio.....	31
Tabla 4. Definiciones de remisión de la DM2 según ADA ³⁰ y el consenso de 2021 ³¹	32
Tabla 5. Resumen de las tasas de remisión	37
Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA ²²	18
Figura 2. Evaluación del riesgo de sesgo.....	20
Figura 3. Prevalencia de la remisión completa o parcial según los años y el grupo de tratamiento ¹⁹	36

1. ABREVIATURAS

- **ADA:** American Diabetes Association
- **ADOs:** antidiabéticos orales
- **DM2:** diabetes mellitus tipo 2
- **ECA:** ensayo clínico aleatorizado
- **ECV:** enfermedad cardiovascular
- **FGB:** glucemia en ayunas
- **GLP-1:** glucagón-like peptide-1
- **HbA1c:** hemoglobina glicosilada
- **HDL:** lipoproteína de alta densidad
- **HTA:** hipertensión arterial
- **IMC:** Índice de Masa Corporal
- **LAGB:** laparoscopic adjustable gastric banding (banda gástrica ajustable laparoscópica)
- **LDL:** lipoproteína de baja densidad
- **LWLI:** programa intensivo de pérdida de peso
- **OMS:** Organización Mundial de la Salud
- **PSP:** porcentaje de sobrepeso perdido
- **RYGB:** Bypass Gástrico en Y de Roux
- **SECO:** Sociedad Española de Cirugía de la Obesidad
- **SEEN:** Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición
- **SG:** Sleeve Gástrico (gastrectomía en manga)
- **SNS:** Sistema Nacional de Salud
- **TG:** triglicéridos
- **VLCD:** dieta muy baja en calorías
- **VO2:** cantidad de oxígeno

2. RESUMEN

La Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad metabólica crónica con una elevada prevalencia e incidencia, comportándose como una epidemia. En el presente trabajo se evalúan los efectos de la dieta hipocalórica y de la cirugía bariátrica para revertir la DM2. Esta revisión sistemática se ha basado en una búsqueda de artículos en Pubmed, Embase y Cochrane Library, de la cual se han extraído 10 artículos que cumplían los criterios de inclusión y exclusión. Se valoró el riesgo de sesgo con las herramientas Cochrane y con el SIGN. Existe una evidencia significativa que sugiere que la dieta hipocalórica y/o la cirugía bariátrica tienen efectos metabólicos beneficiosos que favorecen el control glucémico y la posterior remisión de la DM2. La implementación de cambios en el estilo de vida como la restricción calórica intensiva tiene numerosos efectos beneficiosos incluso en aquellos pacientes que padecen una DM2 evolucionada, reduciendo las comorbilidades asociadas a esta. Las diferentes técnicas de cirugía bariátrica son efectivas para revertirla, pero no hay evidencia para clasificar a una técnica quirúrgica superior a otra porque cada una está indicada en distintos pacientes. Sin embargo, hay diversos factores que pueden influir en los resultados obtenidos como son la evolución de la diabetes, el IMC y la HbA1c inicial, la edad de los pacientes, las distintas definiciones de DM2 empleadas en los artículos, entre otros. Las conclusiones extraídas apuntan a que se requieren más estudios con características similares para poder comparar equitativamente las diferentes estrategias terapéuticas y poder aportar conclusiones válidas.

Palabras clave: cirugía bariátrica, diabetes mellitus tipo 2, obesidad, dieta hipocalórica, restricción calórica y pérdida de peso.

2.1. Abstract

Type 2 diabetes mellitus is a chronic metabolic disease with a high prevalence and incidence, becoming a public health epidemic. This work evaluates the effects of hypocaloric diet and bariatric surgery to reverse type 2 diabetes. A systematic review has been carried out based on a search for articles in Pubmed, Embase and Cochrane Library, from which 10 articles that met the inclusion and exclusion criteria were extracted. The risk of bias and the quality of evidence was assessed with Cochrane tool and the SIGN. There is significant evidence suggesting that hypocaloric diet and/or bariatric surgery have beneficial metabolic effects that favor glycemic control and subsequent remission of type 2 diabetes. The implementation of changes in lifestyle such as intensive caloric restriction has numerous beneficial effects, even in those patients with advanced type 2 diabetes, reducing the comorbidities associated with it. Different bariatric surgery techniques are effective to reverse it, but there is no evidence to classify one surgical technique as superior to another because each one is indicated in different patients. However, there are several factors that may influence the results obtained in the studies such as the evolution of diabetes, BMI and initial HbA1c, patient age, the different definitions used in the articles, among others. The conclusions drawn point to the need for more studies with similar characteristics to be able to compare the different therapeutic strategies equitably and provide valid conclusions.

Keywords: “bariatric surgery”, “diabetes mellitus, type 2”, “caloric restriction”, “obesity”, “hypocaloric diet” y “weight loss”.

3. EXTENDED SUMMARY

Introduction:

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a chronic and progressive metabolic disease whose pathophysiology is a deficiency in insulin production due to overload of pancreatic beta cells, along with inadequate use of the insulin generated by the pancreas. There is a strong relationship between T2DM and obesity, with both pathologies often occurring together.

T2DM is the most common type of diabetes, with 90% of the diabetic population being affected by it. Currently, it is an emerging disease as its incidence increases exponentially, becoming an important public health epidemic due to the lifestyle of the modern world. Spain is the second country with the highest prevalence rate (14.8%).

Scientific advances in its diagnosis and treatment have allowed T2DM to become a potentially reversible chronic disease. Its risk of onset is influenced by genetic and environmental factors, producing a progressive decrease in beta cell function.

Aims:

The objective of this study is to conduct a systematic review to evaluate the effects of hypocaloric diet and bariatric surgery in reversing T2DM and to analyze possible conditioning factors.

Methods:

A search for articles was conducted in the following databases: Pubmed, Embase, and Cochrane Library, in addition to other sources to complete the search such as the WHO, the update of the Diabetes Strategy of the National Health System, the SECO guide, and the International Diabetes Federation. Different MeSH terms were used for the search equations: "bariatric surgery," "diabetes mellitus, type 2," "caloric restriction," "obesity," "remission," "remission induction," "diet, diabetic," "hypocaloric diet," and "weight loss." The following inclusion and exclusion criteria were applied to conduct a search according to the study objective:

- Inclusion criteria: prospective observational studies, clinical trials, randomized controlled trials, studies published in last 12 years, complete and accessible studies, adult patients with T2DM, and language in English and Spanish.

- Exclusion criteria: incomplete studies and studies prior to 2011, systematic reviews, opinion reviews, narrative reviews, and editorials, studies involving minors, studies with animals and studies which principal disease was different to T2DM.

Results:

Ten articles were included in this review: 3 prospective cohort studies, 1 prospective longitudinal experimental study and 6 randomized controlled trials. Significant benefits of different therapeutic strategies, such as intensive calorie restriction and bariatric surgery, have been found. Compared to the implementation of intensive caloric restriction, a significant long-term improvement was observed with bariatric surgery, especially with the Roux-en-Y Gastric Bypass (RYGB). However, short-term remission rates were similar with both therapeutic strategies. Studies implementing intensive calorie restriction achieved better blood glucose control, achieving disease control and improving the quality of life of patients. There are various factors conditioning the results, such as the variability of the definitions, the follow-up time of the studies, and the baseline characteristics of the participants, which make it impossible to obtain more precise results.

Discussion and Conclusions:

Overweight or obesity are frequently associated to diabetes but it is not correct to declare that diabetes is a consequence of obesity.

The first therapeutic strategy to be implemented is a change in the lifestyle, and primary care follow-up is essential to achieve greater adherence and better disease control.

Bariatric surgery has been shown to be the most effective long-term therapy for achieving better glycemic control and, therefore, better remission rates than implementation of a hypocaloric diet or medical treatment. The surgical technique of choice is RYGB, and the included studies show better remission rates compared to restrictive techniques. However, the choice of each technique depends on the patient's metabolic characteristics and surgical risk, so one technique cannot be classified as superior to another.

It is important to emphasize that the included studies have limiting factors that show imprecise results and make it impossible to make a predictive hypothesis about which patients should receive each of the therapeutic strategies.

4. INTRODUCCIÓN

4.1. Diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Generalidades y epidemiología

La DM2 es una enfermedad metabólica crónica y progresiva que aparece en sujetos con un déficit de producción de insulina por la sobrecarga de las células beta pancreáticas, junto con un uso inadecuado de la insulina generada por el páncreas^{1,2}. La insulina es una de las hormonas que regulan la glucosa en la sangre. Una diabetes mal controlada provoca una hiperglucemia, la cual daña numerosos órganos y sistemas con afectación de los vasos y los nervios³. Implica una mayor probabilidad de padecer una enfermedad cardiovascular (ECV), retinopatías, neuropatías e insuficiencia renal⁴.

La DM2 representa el 90% de todos los casos de esta enfermedad, siendo el tipo más común de diabetes¹. Actualmente es una enfermedad emergente ya que su incidencia aumenta de forma exponencial convirtiéndose en una importante epidemia de salud pública debido al estilo de vida del mundo actual.

Las cifras de prevalencia de la diabetes están en auge a nivel mundial, se estimó en torno a un 10,2% en 2021 y se alcanzará un 11,3% en 2030 en la población adulta⁵. La prevalencia en España se encuentra en torno a un 14,8%, siendo el segundo país con mayor prevalencia⁶. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁴, 537 millones de adultos viven con la enfermedad y se consume en torno al 11,5% del gasto total mundial en salud. Otro dato importante es que el 36% de los adultos que conviven con esta enfermedad no están diagnosticados, por lo que aumentan los costes debido a las complicaciones que conlleva⁷.

La etiología es muy variada, están implicados los factores genéticos además de los factores ambientales como la edad, la dieta, el ejercicio, el sobrepeso y la obesidad, los factores demográficos y socioeconómicos, los cuales determinan el riesgo de aparición de la DM2 produciendo una disminución progresiva de la función de las células beta⁸. Langenberg et al.⁹ demostraron que los factores modificables, en especial la obesidad, eran los más influyentes en el desarrollo de la DM2 en comparación con los factores genéticos.

La DM2 ha sido considerada una enfermedad crónica incurable hasta la publicación del informe mundial sobre la diabetes de la OMS (2016) donde se incluyó

una sección sobre la reversión de la diabetes, llegando a la conclusión de poder conseguir una remisión debido a la pérdida de peso y a la restricción calórica ⁴. De esta manera, se puede observar la enfermedad desde un punto de vista diferente, pues no solamente tratamos síntomas y consecuencias, sino que podemos plantear la posibilidad de revertir la progresión de la enfermedad.

El tratamiento de la DM2 persigue conseguir un control normal de la glucosa mediante la cirugía bariátrica, la reducción de la ingesta calórica o con el tratamiento médico¹⁰.

4.2. Hipótesis del ciclo gemelo

La hipótesis del ciclo gemelo (ANEXO 1) postula que la DM2 es causada en individuos con una ingesta hipercalórica, lo que produce una excesiva acumulación de grasa intraorgánica, tanto en el hígado como en el páncreas de la que el individuo puede tolerar. Sin embargo, cada persona tiene diferente tolerancia, y como consecuencia, hay individuos con un IMC saludable que pueden padecer DM2. El acúmulo excesivo de grasa hepática produce una mayor cantidad de triglicéridos y lipoproteínas de baja densidad (LDL) en todos los tejidos del cuerpo incluidos los islotes pancreáticos. El exceso de ácidos grasos en los islotes pancreáticos afecta a la secreción aguda de insulina ante la ingesta de alimentos. Esto da lugar a una elevada producción de glucosa hepática produciendo una hiperglucemia postprandial y aumentando la secreción de insulina a nivel pancreático como respuesta homeostática. La hiperinsulinemia que se produce favorece la conversión del exceso de calorías en grasa hepática, lo cual se convierte en un círculo vicioso que a largo plazo provoca la disfunción y apoptosis de las células beta pancreáticas. De esta forma, la glucemia no puede alcanzar valores normales ^{2,1112}.

El estudio de Lim et al. ¹² constató esta hipótesis demostrando que la DM2 podía ser reversible a corto plazo realizando una restricción calórica, ya que se pueden conseguir niveles normales de glucosa y un correcto funcionamiento de la función secretora de insulina de las células beta.

El concepto de umbral de grasa personal explica el desarrollo de la DM2 en pacientes con un índice de masa corporal (IMC) bajo. El IMC es un parámetro que no mide la masa grasa ni proporciona información sobre la distribución de la grasa

corporal, por lo que la mayoría de los diabéticos con un IMC bajo tienen un almacenamiento excesivo de grasa subcutánea como consecuencia de un balance energético positivo. Incluso en pacientes con peso normal o con sobrepeso es útil la restricción calórica para prevenir la DM2 ^{9 13}.

4.3. Tratamiento de la DM2

Conforme se ha incrementado el número de personas diagnosticadas de DM2, han aumentado los estudios sobre las distintas estrategias terapéuticas para conseguir una remisión de la DM2 ¹⁴.

El primer escalón terapéutico de la DM2 es la implementación de los cambios en el estilo de vida del paciente, son medidas conservadoras que ayudan a mantener el nivel objetivo de glucosa sin necesidad de otras intervenciones terapéuticas. Estas medidas tienen múltiples efectos beneficiosos y se pueden implementar como medida de prevención de la enfermedad. Conforme avanza la enfermedad se requiere la prescripción de tratamiento farmacológico en numerosas ocasiones, siendo el fármaco de elección la metformina cuyo mecanismo de acción es disminuir la resistencia a la insulina a nivel hepático. Se pueden combinar con otros antidiabéticos orales (ADOs) para conseguir el efecto deseado o incluir la administración de insulina si los ADOs son insuficientes ¹⁴.

4.4. Dieta hipocalórica vs cirugía bariátrica. Efectos en la DM2

4.4.1. Dieta hipocalórica

Multitud de estudios han afirmado que la realización de una dieta hipocalórica ayuda a reducir el peso, mejorando el control de glucosa en sangre, disminuyendo la resistencia a la insulina y por efecto, se produce una reducción de la necesidad del tratamiento con insulina y fármacos hipoglucemiantes ¹⁵. La restricción calórica puede ser una de las estrategias más eficientes tanto en el control del peso como en el control glucémico entre las técnicas de modificación del estilo de vida.

La dieta hipocalórica es una dieta que contiene entre 800-850 kcal/día y se mantiene en torno a 3-5 meses. Posteriormente se realiza un retorno escalonado a la ingesta isocalórica calculando el gasto de energía en reposo y para prevenir la recuperación del peso perdido se inicia un programa de mantenimiento del peso durante 6 meses ¹⁶. La implementación de estas medidas de restricción calórica no

solo se realiza para conseguir una pérdida de peso, sino también para evitar o disminuir las comorbilidades asociadas a esta enfermedad y mejorar su calidad de vida.

La limitación más importante de esta estrategia terapéutica es el cumplimiento por parte de los pacientes, ya que suelen ser pacientes obesos con unas ingestas hipercalóricas. Es fundamental el seguimiento individualizado por atención primaria para retrasar el progreso de la enfermedad.

4.4.2. Cirugía bariátrica

La cirugía bariátrica ha sido reconocida durante mucho tiempo como una estrategia terapéutica potencial para el tratamiento de la obesidad y sus procesos metabólicos asociados ¹⁷. Son un grupo de intervenciones que requieren un abordaje multidisciplinar y no están exentas de riesgos. Según la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN) los pacientes candidatos tienen que cumplir una serie de criterios de inclusión ¹⁸:

- Edad comprendida entre 18 a 60 años, valorando de forma individual a los mayores de 60 años.
- $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$ o $IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$ asociado con alguna comorbilidad mayor, mantenido más de 5 años.
- No haber logrado los resultados esperados tras el tratamiento médico (con buena adherencia al seguimiento).
- No padecer endocrinopatías que sean la causa de la obesidad.
- Mostrar buena estabilidad psicológica y capacidad de comprender las pautas pre y post quirúrgicas.
- Según la Sociedad Española de Cirugía de la Obesidad (SECO) también se pueden considerar candidatos aquellos pacientes con DM2 e $IMC 30\text{-}35 \text{ kg/m}^2$ que a pesar de un tratamiento médico adecuado sufran un deterioro progresivo del control glucémico junto con otras comorbilidades mal controladas (apneas obstructivas del sueño, hipertensión arterial (HTA), dislipemia) ¹⁹.

En numerosos ensayos clínicos aleatorizados (ECA) se ha observado una mejoría del control glucémico tras la cirugía bariátrica a largo plazo, consiguiendo mejores

resultados frente a la implementación de cambios en el estilo de vida o con el tratamiento farmacológico ^{20,21}.

- Opciones quirúrgicas

El Bypass Gástrico en Y de Roux (RYGB) es un procedimiento mixto y actualmente se considera la técnica de referencia. Combina un reservorio gástrico (restrictivo) en la curvatura menor, separado del resto del estómago por un montaje en Y de Roux (malabsortivo) con 3 asas. Es la técnica de elección en pacientes con obesidad mórbida (IMC > 40 kg/m²) y tiene una baja tasa de reintervenciones. alguna de sus limitaciones son la dificultad técnica y la malabsorción de ciertos nutrientes que obligan a tomar suplementos de por vida²². En cambio, la gastrectomía en manga (sleeve gástrico (SG)) y la banda gástrica ajustable (laparoscopic adjustable gastric banding (LAGB)) son procedimientos restrictivos que reducen el volumen gástrico para limitar la ingesta de alimentos sólidos y así reducir los efectos adversos de déficits nutricionales. Suelen emplearse en pacientes con un elevado riesgo quirúrgico porque son técnicas menos invasivas y más sencillas.

5. JUSTIFICACIÓN

5.1. Objetivos

El objetivo principal del presente trabajo es evaluar la posible reversibilidad de la DM2 a través de la dieta hipocalórica y/o la cirugía bariátrica y establecer los factores condicionantes.

Se plantean diferentes objetivos específicos para conseguir el anterior objetivo principal:

1. Evaluar con cuál de los procedimientos anteriormente mencionados se obtiene una remisión más temprana.
2. Determinar que procedimiento es más eficaz a largo plazo y mantiene una mejoría en la calidad de vida de los pacientes.
3. Analizar que estrategia terapéutica requiere mayor esfuerzo por parte del paciente.

5.2. Pregunta PICO

Se realizó una revisión sistemática basada en *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) para localizar, seleccionar, analizar y sintetizar los artículos publicados sobre el tema ²³. Para realizar la estrategia de búsqueda se ha reformulado la pregunta clínica desde la pregunta PICO: (Population, Intervention, Comparison, Outcome).

De esta manera, la pregunta PICO que determinaría el objetivo principal es: ¿Existe la posibilidad real de revertir la DM2 en pacientes obesos a través de la dieta hipocalórica y/o la cirugía bariátrica?

- Population (P): Paciente obesos con DM2.
- Intervention (I): Dieta hipocalórica.
- Comparison (C): Cirugía bariátrica.
- Outcome (O): Mejora del metabolismo de la glucosa para conseguir revertir la DM2.

Así pues, en esta revisión se pretende demostrar la reversibilidad de la DM2 y la comparación de los resultados sobre los dos procedimientos mencionados anteriormente.

6. METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA

6.1. Criterios de selección de artículos

Para conseguir los objetivos establecidos, se ha realizado una búsqueda bibliográfica teniendo en cuenta los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

- Criterios de inclusión
 - Publicaciones en los últimos 12 años (entre 2011-2023).
 - Diseño del estudio: estudios observacionales prospectivos (cohortes), ensayos clínicos y ensayos controlados aleatorizados.
 - Población: pacientes adultos con DM2 (mayores de 18 años).
 - Lenguaje de publicación: artículos en inglés y español.
 - Estudios realizados en humanos.
 - Texto de artículo completo y accesible.

- Criterios de exclusión
 - Estudios incompletos o previos al 2011.
 - Diseño del estudio: revisiones sistemáticas, de opinión, revisiones narrativas y cartas al editor (excluidos para los resultados, pero se han utilizado para la introducción y la discusión).
 - Población: pacientes menores de edad con DM2 (menores de 18 años).
 - Estudios realizados en animales.
 - Estudios cuya patología principal sea diferente a la DM2.
 - Artículos no accesibles.

6.2. Bases de datos

Para reunir toda la información disponible necesaria para esta revisión sistemática se han realizado búsquedas en varias bases de datos científicas como Pubmed/ Medline, Embase y Cochrane Library; siendo Pubmed la base de datos en la que se ha basado la búsqueda ya que recopila contenido de las revistas médicas más

influyentes y su búsqueda es más sencilla. También se han empleado otras fuentes para completar la búsqueda como la OMS⁴, actualización de la Estrategia en Diabetes del Sistema Nacional de Salud¹, guía de la SECO¹⁹ e International Diabetes Federation⁷.

6.3. Estrategia de búsqueda

Teniendo en cuenta la pregunta PICO y los requisitos de esta revisión sistemática, se realizó una búsqueda de los términos clave utilizando las bases de datos anteriormente mencionadas con los filtros y las ecuaciones de búsqueda basadas en los criterios de inclusión (*punto 6.1.*). La búsqueda se realizó entre el 1 noviembre de 2022 y el 1 marzo de 2023.

Se eligieron los términos *Medical Subject Headings* (MeSH) considerados como descriptores más apropiados: “bariatric surgery”, “diabetes mellitus, type 2”, “caloric restriction”, “obesity”, “remission”, “remission induction”, “diet, diabetic”, “hypocaloric diet” y “weight loss”.

Se realizó la búsqueda utilizando los términos MeSH con el booleano “OR” utilizando sinónimos de los dos temas relevantes y el booleano “AND” que se utiliza para poder asociar los términos o frases de tal forma que ambos tienen que estar presentes en la búsqueda realizada. Después se realizó el proceso de selección de artículos aplicando los criterios de inclusión/exclusión especificados anteriormente (*punto 7.1.*) para acotar el resultado.

En la tabla 1 se recoge la estrategia de búsqueda realizada con varias ecuaciones de búsqueda comunes en las distintas bases de datos.

BASE DE DATOS	ECUACIONES DE BÚSQUEDA	RESULTADOS SIN CRITERIOS DE INCLUSIÓN	RESULTADOS CON CRITERIOS DE INCLUSIÓN
PubMed	("Diabetes Mellitus, Type 2/therapy"[MeSH]) AND "Diet, Diabetic"[MeSH]	1382	35
PubMed	("Diabetes Mellitus, Type 2"[MeSH]) AND "Caloric Restriction"[MeSH]	402	46

PubMed	("Diabetes Mellitus, Type 2"[MeSH]) AND "Bariatric Surgery"[MeSH]	3038	100
PubMed	((Diabetes mellitus, type 2[MeSH Terms]) AND ("Remission induction"[MeSH Terms])) AND (Weight loss[MeSH Terms])	207	17
PubMed	(((((Diabetes mellitus, type 2[MeSH Terms]) AND (bariatric surgery[MeSH Terms]))) OR (diabetes mellitus, type 2[MeSH Terms])) AND (caloric restriction[MeSH Terms])	403	45
Cochrane	"Diabetes mellitus, type 2" AND "Caloric restriction" AND "Hypocaloric diet"	34	6
Cochrane	"Diabetes mellitus, type 2" AND "Bariatric surgery" AND "Remission"	177	11
Embase	"Diabetes mellitus type 2" AND "Bariatric surgery" AND "Remission"	39	13

Tabla 1. Estrategia de búsqueda y resultados numéricos de las referencias obtenidos para cada descriptor.

6.4. Selección de estudios

Para la selección de los estudios se aplicaron los términos MeSH de las palabras clave y se obtuvieron un total de 5682 artículos. Posteriormente se aplicaron los filtros basados en los criterios de inclusión/exclusión reduciendo los resultados a 273 artículos.

Para obtener una búsqueda de mayor calidad se procedió con la lectura del título y del abstract, donde se seleccionaron 116 artículos. Debido al elevado número de artículos se realizó una lectura completa más exhaustiva para poder limitarlo y se seleccionaron aquellos estudios que se acercaban más al objetivo del trabajo, dando

como resultado una selección de 45 artículos. Se excluyeron aquellos artículos que tenían como objetivo evaluar la restricción de carbohidratos para conseguir la remisión de la DM2, los estudios en prediabéticos, aquellos que tenían grandes limitaciones y sesgos y los estudios en los que sus resultados no eran relevantes. Una vez limitada nuestra búsqueda 10 estudios fueron finalmente incluidos, 3 estudios prospectivos de cohortes, 1 estudio experimental longitudinal prospectivo y 6 ensayos clínicos controlados aleatorizados, como puede observarse en la figura 1.

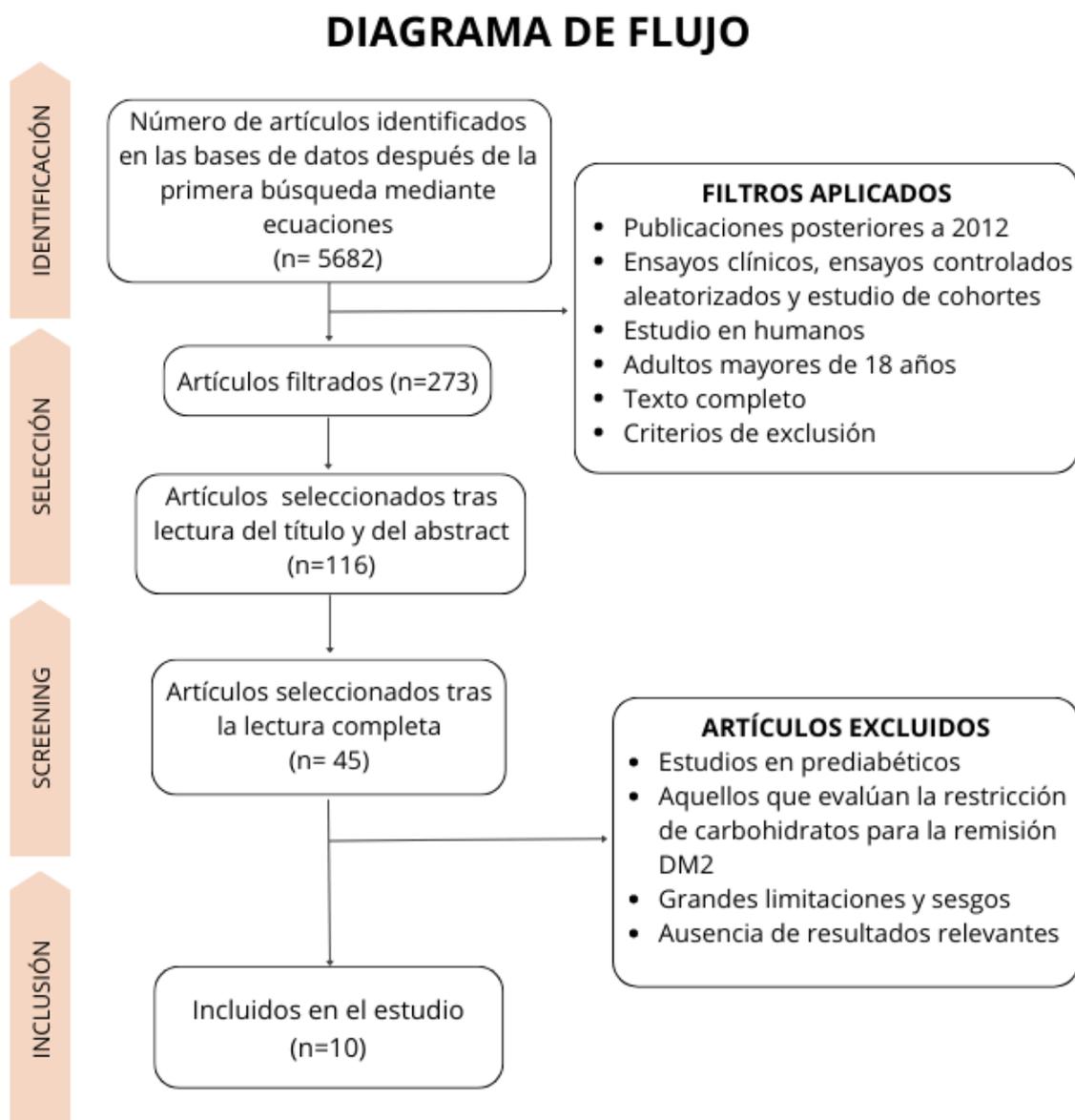


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA²³

6.5. Extracción y lista de datos

Después de la selección de los artículos, se han incluido 10 estudios para realizar un análisis y extracción de evidencia científica. Se ha elaborado una tabla para extraer los datos más relevantes: título, autor principal y año de publicación, país, diseño, objetivo y variables a estudio, calidad de la evidencia y resultados (*punto 7.1.*).

Se ha empleado la herramienta SIGN (ANEXO 2) como checklist para evaluar la calidad de la evidencia de los estudios seleccionados.

6.6. Evaluación del riesgo de sesgo en los estudios individuales

Para evaluar la calidad metodológica de cada estudio se ha realizado un análisis crítico basándonos en el Manual Cochrane 5.1.0. / Parte 2: Métodos generales para las revisiones Cochrane, para determinar el riesgo de sesgo de los estudios ²⁴. Establece diferentes tipos de sesgos a evaluar: sesgo de selección (generación de la secuencia aleatoria y ocultación de la asignación), sesgo de realización (cegamiento de los participantes y el personal), sesgo de detección (cegamiento de los resultados), sesgo de desgaste (manejo de los datos incompletos) y sesgo de notificación (diferencias sistemáticas entre resultados de presentados y no presentados). Los resultados de los diferentes estudios se presentan en la figura 2.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)
Caspersen et al., 2021	+	+	+	+	-	-
Courcoulas et al., 2020	+	+	+	+	+	+
Cummings et al., 2016	+	+	+	+	+	+
Gregg et al., 2012	+	+	+	+	+	+
J. Wei et al., 2022	?	+	+	+	+	?
Lean et al., 2019	+	-	-	+	+	+
S. Steven et al., 2016	+	-	-	-	+	+
S. Taheri et al., 2020	+	+	-	+	?	+
Schauer et al., 2017	+	+	-	-	+	+
Stenberg et al., 2021	+	+	?	+	+	+

Figura 2. Evaluación del riesgo de sesgo²⁴

7. RESULTADOS

7.1. Tabla de extracción de datos

Después de seleccionar los 10 artículos finales, cada artículo se sometió a una lectura crítica y los datos más relevantes se recopilaron en la tabla 3, con la estructura descrita en el apartado 6.5.

TÍTULO AUTOR PRINCIPAL	PAÍS	DISEÑO	OBJETIVO VARIABLES A ESTUDIO	CALIDAD EVIDENCIA	RESULTADOS
<p>Long-term remission of type 2 diabetes after very-low-calorie restriction and related predictors.</p> <p>J. Wei et al., 2022 ²⁵</p>	China	<p>Estudio de cohortes prospectivo. N=44</p> <p>Hombres y mujeres con DM2 entre 18-65 años. IMC medio de 27,33 kg/m², duración media de la DM2 de 5 años y una HbA1c inicial de 8,5%.</p>	<p>Observar los beneficios de una restricción calórica intensiva para conseguir una HbA1c < 6,5% en 3 meses sin farmacoterapia.</p> <p>Peso corporal, porcentaje grasa, masa muscular, masa magra, circunferencia cintura, tensión arterial, niveles de glucosa y lípidos.</p>	<p>Calidad SIGN: Alta Validez interna aceptable Resultados extrapolables a nuestra población</p>	<p>Primer estudio que evalúa la remisión de DM2 a largo plazo (7 años) después de una restricción calórica intensiva.</p> <p>Se obtienen mejores resultados cuando los pacientes presentan una evolución más corta de la DM2 y después de realizar una restricción calórica intensiva a corto plazo seguida de una dieta saludable a largo plazo.</p> <p>Los parámetros antropométricos y metabólicos no influyeron en la remisión de la DM2.</p> <p>Después de la restricción calórica se observa una disminución de la glucosa e insulina en ayunas, la HbA1c, la masa magra y el IMC, pero no se evidencian cambios en el perfil lipídico.</p>

<p>Very low calorie diet and 6 months of weight stability in type 2 diabetes: pathophysiological changes in responders and nonresponders.</p> <p>S.Steven et al., 2016 ¹⁰</p>	<p>Reino Unido</p>	<p>Estudio experimental longitudinal prospectivo. N=30</p> <p>Hombres y mujeres con DM2 entre 25-80 años con un IMC entre 27-45 kg/m².</p> <p>Pacientes con duración corta de la enfermedad (<4 años) y con larga duración (>8 años).</p>	<p>Valorar la duración de la remisión de la DM2 tras una dieta muy baja en calorías (VLCD).</p> <p>Control de la glucosa, sensibilidad a la insulina, la secreción de insulina y el contenido de grasa hepática y pancreática.</p>	<p>Calidad SIGN: Moderada Validez interna aceptable Resultados extrapolables a nuestra población</p>	<p>El cumplimiento de una restricción calórica intensiva provoca una disminución de peso sostenida, la cual logra la remisión continua de la DM2 durante al menos 6 meses en el 40% de los pacientes con una glucosa plasmática en ayunas < 7 mmol/l.</p> <p>Aquellos pacientes con un nivel de glucosa en sangre en ayunas < 7 mmol/l después del retorno a la dieta isocalórica eran más jóvenes, tenían una duración más corta de la diabetes y un mayor nivel inicial de insulina plasmática en ayunas.</p> <p>La DM2 es una enfermedad potencialmente reversible.</p>
<p>Effect of intensive lifestyle intervention on bodyweight and glycaemia in early type 2 diabetes (DIADEM-I): an open-label, parallel-group, randomised controlled trial.</p>	<p>Qatar</p>	<p>Ensayo clínico controlado aleatorizado abierto y de grupos paralelo. N=147</p> <p>Adultos entre 18-50 años con DM2, IMC ≥ 27 kg/m² y una</p>	<p>Evaluar si una intervención intensiva en el estilo de vida provoca una mayor pérdida de peso y mejora la glucemia en individuos jóvenes con DM2 incipiente.</p>	<p>Calidad SIGN: Alta Validez interna aceptable Resultados extrapolables a nuestra población</p>	<p>La intervención intensiva en el estilo de vida provocó una reducción significativa del peso a los 12 meses y se asoció a una remisión de la DM2 en más de 60% de pacientes y la normo glucemia en más del 30% de los pacientes.</p>

<p>S.Taheri et al., 2020 ²⁶</p>		<p>duración de la DM2 menor de 3 años.</p> <p>Intervención estilo de vida (n= 70) y grupo control (n=77).</p> <p>La intervención en el estilo de vida consistía en 3 fases: fase 1 (sustitución total de la dieta por fórmulas de 800 kcal durante 12 semanas), la fase 2 (reintroducción gradual de los alimentos y actividad física durante 12 meses) y la fase 3 (mantenimiento de la reducción del peso).</p>	<p>Peso, circunferencia de la cintura, relación cintura/cadera, masa magra, HbA1c, número de medicamentos para DM2, tensión arterial sistólica y diastólica; número de fármacos antihipertensivos, colesterol total, HDL, LDL, triglicéridos (TG) y calidad de vida.</p>		<p>Los pacientes más jóvenes (18-30 años) con DM2 incipiente fueron capaces de lograr una reducción de peso y, por lo tanto, una remisión y normo glucemia en mayor proporción.</p>
--	--	---	--	--	---

<p>Association of an intensive lifestyle intervention with remission of type 2 diabetes. LOOK AHEAD.</p> <p>Gregg et al., 2012 ²⁷</p>	<p>EE.UU</p>	<p>Ensayo clínico controlado aleatorizado. N= 4503</p> <p>Adultos entre 45-76 años con DM2, IMC ≥ 25 kg/m² y con una duración mediana de la DM2 de 5 años.</p> <p>Intervención intensiva en el estilo de vida con restricción calórica (n= 2241) y control de la educación y apoyo (n=2262).</p>	<p>Investigar la asociación entre la restricción calórica intensiva a largo plazo con la frecuencia de remisión de DM2 a prediabetes o a una glucemia normal.</p> <hr/> <p>Altura, peso, factores demográficos (edad, sexo, raza, educación), factores del estado de salud (antecedentes de ECV, uso de insulina, uso de tratamiento antihipertensivo), factores de riesgo basales (IMC, HbA1c) duración de la DM2 y dos variables de respuesta a la intervención (pérdida de peso en 1 año y cambio en el estado físico).</p>	<p>Calidad SIGN: Alta Validez interna aceptable Resultados extrapolables a nuestra población</p>	<p>El grupo de intervención intensiva en el estilo de vida tuvo una mayor pérdida de peso, mejoró la actividad física y aumentó la remisión total y parcial de la DM2 al año y a los 4 años de seguimiento; sin embargo, el grupo control no obtuvo estos cambios.</p> <p>Los factores más influyentes para la remisión de la DM2 durante el primer año fueron una evolución de la DM2 inferior a 2 años, un IMC y una HbA1c inicial más baja, un aumento de la pérdida de peso en el primer año.</p>
---	--------------	---	--	---	---

<p>Durability of a primary care-led weight-management intervention for remission of type 2 diabetes: 2 year results of the DiRECT open-label, cluster-randomised trial.</p> <p>Lean et al., 2019 ¹⁶</p>	<p>Reino Unido y Escocia</p>	<p>Ensayo clínico controlado aleatorizado. N= 306</p> <p>Adultos entre 20-65 años con una duración de la DM2 < 6 años, una HbA1c > 6%, un IMC entre 27-45 kg/m² y sin tratamiento con insulina.</p> <p>Grupo intervención con una restricción calórica (800-850 kcal/día) (n=149) y el grupo control (n=149)</p>	<p>Evaluación de la remisión de la DM2 durante 24 meses implementando una dieta hipocalórica mantenida en el tiempo.</p> <p>Peso corporal, HbA1c, presión arterial sistólica, niveles de lípidos (TG, HDL y colesterol total), sueño, bienestar general, calidad de vida y del sueño.</p>	<p>Calidad SIGN:</p> <p>Aceptable Validez interna aceptable Resultados extrapolables a nuestra población.</p>	<p>Es posible la remisión continuada de la DM2 durante 24 meses, pero se logran mayores tasas remisión durante los primeros 12 meses y el factor más influyente para conseguirla es la pérdida de peso a largo plazo.</p> <p>Durante la intervención se observa una mejoría en el perfil lipídico, la tensión arterial y la calidad de vida, pero no hubo cambios significativos en el bienestar general.</p> <p>El IMC y la duración de la diabetes no son factores determinantes en la remisión; sin embargo, el sexo masculino, la edad y el peso inicial sí que contribuyen a la remisión.</p>
---	------------------------------	---	---	--	--

<p>Bariatric surgery vs lifestyle intervention for diabetes treatment: 5-year outcomes from a randomized trial.</p> <p>Courcoulas et al., 2020 ²⁰</p>	<p>EEUU</p>	<p>Ensayo clínico controlado aleatorizado. N= 61</p> <p>Adultos con DM2 entre 25-55 años con un IMC entre 30-40 kg/m², un peso medio de 100 kg y una HbA1c media 7,8%.</p> <p>Grupo que se sometió a RYGB + intervención en el estilo de vida (n=20), banda gástrica ajustable laparoscópica (LAGB) + intervención en el estilo de vida (n=21) e intervención intensiva de pérdida de peso (n=20).</p>	<p>Comparar la remisión de la DM2 a los 5 años de seguimiento después del tratamiento con cirugía bariátrica o con un programa intensivo en el estilo de vida para disminuir el peso.</p> <p>Edad, sexo, peso, IMC, circunferencia cintura, niveles de lípidos (colesterol total, HDL, LDL y TG), duración de la DM2, HbA1c, glucosa plasmática en ayunas y tensión arterial sistólica y diastólica.</p>	<p>Calidad SIGN: Alta Validez interna aceptable Resultados extrapolables a nuestra población</p>	<p>Los tratamientos quirúrgicos (RYGB y LAGB) son seguros y más efectivos que la implementación de una intervención intensiva en el estilo de vida para la remisión de la DM2 a largo plazo y el control glucémico en personas obesas.</p> <p>Se observó que RYGB fue superior a LAGB, ya que conseguía mayor remisión parcial o total, una mayor disminución del peso corporal a los 5 años y la mayoría no requería ningún tratamiento médico para la DM2.</p>
---	-------------	---	--	---	--

<p>Factors determining chance of type 2 diabetes remission after Roux-en-Y gastric bypass surgery: a nationwide cohort study in 8057 Swedish patients.</p> <p>Stenberg et al., 2021 ²⁸</p>	<p>Suecia</p>	<p>Estudio prospectivo de cohortes. N= 8057</p> <p>Adultos con DM2, edad media de 47,4 años, IMC medio 42,2 kg/m² y HbA1c media 5,9%.</p>	<p>Estudiar los factores que afectan a la remisión de la DM2 después de RYGB y preoperatorios.</p> <hr/> <p>Edad, sexo, peso, circunferencia de cintura, IMC, duración de la DM2, HbA1c, número de fármacos hipoglucemiantes, tratamiento con insulina, enfermedades relacionadas con la obesidad, educación y residencia.</p>	<p>Calidad SIGN: Alta Validez interna aceptable Resultados extrapolables a nuestra población</p>	<p>Las tasas de remisión de la DM2 disminuyen cuando aumenta la edad, la HbA1c y la duración de la enfermedad. También afecta negativamente a la remisión ser inmigrante y vivir en una ciudad grande.</p> <p>Pero se asocia a una mayor tasa de remisión aquellos pacientes con mayor pérdida de peso postoperatoria en los primeros 12 meses.</p>
<p>Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes — 5-year outcomes.</p> <p>Schauer et al., 2017 ²¹</p>	<p>EEUU</p>	<p>Ensayo clínico controlado aleatorizado (no cegado). N= 150</p> <p>Adultos entre 20-60 años con DM2, IMC 27-43 kg/m² y HbA1c > 7%.</p>	<p>Comparar los resultados a largo plazo (5 años) del tratamiento médico frente al tratamiento quirúrgico. Conseguir una HbA1c ≤ 6% sin efectos secundarios inaceptables.</p>	<p>Calidad SIGN: Aceptable Validez interna aceptable Resultados extrapolables a nuestra población</p>	<p>Los resultados a los 5 años concluyeron que la cirugía bariátrica seguida de una terapia médica intensiva fue más eficaz en los pacientes con DM2 e IMC entre 27-43 kg/m² frente a la terapia médica intensiva sola para mejorar o resolver la hipoglucemia, ya que lograron</p>

		Grupo de tratamiento médico (n=38), RYGB (n=49) y SG (n=47)	HbA1c, peso, tensión arterial, nivel de lípidos, circunferencia cintura, relación cintura-cadera, función renal, resultados oftalmológicos, uso de medicamentos, eventos adversos y calidad de vida.		<p>un mejor control glucémico, HbA1c < 6%, una reducción de efectos cardiovasculares, mejorando la calidad de vida y disminuyendo el uso de medicamentos hipoglucemiantes.</p> <p>A los 5 años, se observa una mejoría significativa respecto al peso corporal, el nivel de lípidos (TG, LDL), el uso de insulina y la calidad de vida en el grupo de RYGB y SG.</p>
<p>Partial remission of type 2 diabetes and changes in quality of life after gastric bypass.</p> <p>Caspersen et al., 2021 ²⁹</p>	Dinamarca	<p>Estudio de cohortes prospectivo. N= 337</p> <p>Adultos ≥ 18 años con DM2, IMC > 40 kg/m² o IMC 35-40 kg/m² asociado con una comorbilidad relacionada con la obesidad.</p> <p>Grupo de remisión parcial (n= 245) y</p>	<p>Estudiar la asociación a corto plazo (1 año) entre remisión parcial de DM2 y el cambio de la calidad de vida en pacientes con obesidad severa después de someterse a RYGB.</p> <p>Peso, edad, síntomas articulares, situación laboral, género y calidad de vida</p>	<p>Calidad SIGN: Moderada - Baja Validez interna aceptable Resultados extrapolables a nuestra población</p>	<p>La mayoría de los pacientes con DM2 (72,5%) tuvieron una remisión parcial 1 año después de RYGB laparoscópica, pero no hay una relación entre la remisión parcial de la DM2 y una mejora en la calidad de vida antes y después del RYGB por posibles factores de confusión.</p>

		grupo de DM2 continuada (n= 92).	(autoestima, actividad física, vida social, capacidad de trabajo, vida sexual y hábitos alimentarios)		
Gastric bypass surgery vs intensive lifestyle and medical intervention for type 2 diabetes: the CROSSROADS randomised controlled trial. Cummings et al., 2016 ³⁰	EEUU	Ensayo clínico controlado aleatorizado. N= 43 Adultos 25-64 años con DM2, IMC 30-45 kg/m ² , HbA1c 7,5% y con tratamiento hipoglucemiante. RYGB (n=15) e intervención intensiva en el estilo de vida + tratamiento médico (n=17).	Comparar la eficacia de RYGB y de la intervención intensiva en el estilo de vida + intervención médica para conseguir una remisión de la DM2 incluso en pacientes con un IMC < 35 kg/m ² .	Calidad SIGN: Aceptable Validez interna Resultados extrapolables a nuestra población	El RYGB fue superior a la intervención intensiva en el estilo de vida + tratamiento médico para la remisión de la DM2, el control glucémico, el control de la tensión arterial sistólica, mejorar la calidad de vida, reducir el uso de medicamentos hipoglucemiantes y disminuir el peso. El IMC inicial y la cantidad de peso perdida no predicen de manera confiable la remisión de la DM2 tras RYGB. La técnica RYGB resultó segura sin complicaciones mayores aparentemente.
			HbA1c, niveles de glucosa e insulina en ayunas, sensibilidad a la insulina, peso corporal, % de masa magra y grasa; altura, circunferencia de cintura, tensión arterial, niveles de lípidos, uso de tratamiento hipoglucemiante, calidad de vida, efectos adversos y VO2 máxima absoluta.		

Tabla 2. Resumen de los estudios incluidos en la revisión sistemática.

7.2. Análisis de los estudios

7.2.1. Variables limitantes en los estudios

A. Variabilidad en las definiciones

La diabetes es una enfermedad crónica y, por lo tanto, es más apropiado hablar de remisión y no de cura, porque lo que se consigue a través de los distintos tratamientos, ya sean quirúrgicos, médicos o sobre el estilo de vida es reducir la sintomatología del paciente ³¹.

Por ello, es difícil definir la remisión ya que la diabetes es una enfermedad definida por hiperglucemia, cuyos niveles de glucosa en sangre están en continuo cambio y puede verse afectada por eventos temporales como las enfermedades agudas, el embarazo y los medicamentos ³¹.

Conforme se ha extraído información de los artículos revisados, se han encontrado diversas definiciones de la remisión o normoglucemia de la DM2 (tabla 3).

ESTUDIO	DEFINICIÓN REMISIÓN DIABETES
J. Wei et al., 2022 ²⁵	HbA1c < 6,5% sin tratamiento hipoglucemiante mínimo 3 meses.
S.Steven et al., 2016 ¹⁰	Nivel de glucosa en ayunas < 7 mmol/L después del retorno a la dieta isocalórica.
S.Taheri et al., 2020 ²⁶	HbA1c < 6,5% (< 48 mmol/mol) sin medicación hipoglucemiante mínimo 3 meses.
Gregg et al., 2012 ²⁷	Glucemia en ayunas < 126 mg/dl + HbA1c < 6,5% sin medicación.
Lean et al., 2019 ¹⁶	HbA1c < 6,5% (< 48 mmol/mol) tras retirada de los fármacos hipoglucemiantes al inicio del estudio.
Stenberg et al., 2021 ²⁸	COMPLETA: HbA1c ≤ 42 mmol/mol en ausencia de medicación tras 2 años de la cirugía. PARCIAL: HbA1c ≤ 48 mmol/mol sin tratamiento médico.

Courcoulas et al., 2020 ²⁰	COMPLETA: HbA1c < 5,7% y FPG ≤ 100 mg/dl sin tratamiento hipoglucemiante. PARCIAL: HbA1c < 6,5% y FPG ≤ 125 mg/dl sin tratamiento hipoglucemiante.
Schauer et al., 2017 ²¹	HbA1c ≤ 6%
Caspersen et al., 2021 ²⁹	PARCIAL: HbA1c < 7,3% sin tratamiento hipoglucemiante.
Cummings et al., 2016 ³⁰	HbA1c <6% (<42,1 mmol/mol) sin medicación hipoglucemiante.

Tabla 3. Definiciones de remisión de la DM2 según el estudio.

Ante la discrepancia de las definiciones de remisión, la Asociación Estadounidense de Diabetes (ADA) en 2009 reunió a un grupo de expertos para orientar sobre la definición de remisión parcial, remisión completa y remisión prolongada. Los diagnósticos se clasificaron en remisión parcial y remisión completa cuando se alcanzaban unos niveles de glucosa normales o una prediabetes ³¹. En 2021 se presentó un nuevo consenso donde había un único término diagnóstico basado en los niveles de la HbA1c ya que era el criterio más confiable; y se descartó incluir la clasificación según el periodo de tiempo por falta de evidencia ^{14 32} (tabla 4).

En un estudio prospectivo de cohortes ³³ se evaluaron las tasas de remisión de 55 pacientes tras cirugía bariátrica (SG o RYGB) utilizando los criterios de ADA y se observaron diferencias en los resultados en función de la definición empleada. Además, el término de remisión prolongada incluido en estos criterios podía considerarse “cura de la enfermedad”, pero esta afirmación no es correcta porque no hay suficiente información sobre la remisión a largo plazo y de las complicaciones médicas asociadas ³¹.

Definiciones según ADA (2009) ³¹	Definiciones Consenso 2021 ³²
REMISIÓN PARCIAL Hiperglucemia por debajo de los umbrales de diagnóstico de diabetes (HbA1c < 6,5% y/o FGB 100-125 mg/dl). Al menos 1 año de duración. Sin terapia farmacológica activa o procedimientos en curso.	REMISIÓN Retorno de la HbA1c < 6,5% (< 48 mmol/mol) que sucede después de una intervención o espontáneamente mínimo durante 3 meses sin medicación hipoglucemiante.
REMISIÓN COMPLETA Medidas glucémicas normales (HbA1c ≤ 5,7% y/o FGB < 100 mg/dl). Al menos 1 año de duración. Sin terapia farmacológica activa o procedimientos en curso.	CRITERIOS ALTERNATIVOS Glucosa plasmática en ayunas < 126 mg/dL (< 7 mmol/L).
REMISIÓN PROLONGADA Remisión completa de al menos 5 años de duración. Sin terapia farmacológica activa.	

Tabla 4. Definiciones de remisión de la DM2 según ADA ³¹ y el consenso de 2021 ³²

B. Tiempo de evolución de la DM2

En numerosos estudios se ha demostrado que cuanto más avanzada se encuentre la DM2, más difícil será controlarla y, por lo tanto, más difícil será conseguir su remisión. Respecto a este dato, en un estudio de cohortes realizado por J.Weï et al.²⁵ en el que 44 pacientes obesos con DM2 se sometieron a una restricción calórica intensiva, se observó que aquellos pacientes que presentaban una evolución más corta de la DM2, obtenían mejores resultados. De manera similar, en otros estudios^{26,10} se observaron mayores tasas de remisión si la evolución de la enfermedad era más corta, si se realizaba en pacientes más jóvenes (18-30 años) y con un mayor nivel inicial de insulina plasmática en ayunas. En cambio, en el ensayo clínico DIRECT ¹⁶, no fueron factores determinantes la duración de la DM2 ni el IMC inicial, comparado con otros estudios incluidos en esta revisión en los que eran factores influyentes^{10 25 26}.

C. Factores determinantes

En el estudio LOOK AHEAD ²⁷ los factores que influyeron para conseguir mayores tasas de remisión en el primer año fueron una HbA1c y un IMC basal más disminuidos,

una mayor pérdida de peso en los primeros 12 meses y un aumento de la actividad física. En el estudio DIRECT¹⁶ se observó que el IMC basal de los pacientes no influía para conseguir mejores resultados, pero sí que obtuvieron mejores resultados los pacientes de sexo masculino y aquellos con mayor edad. Esto podría deberse a que en el estudio DIRECT se incluyó un rango de edad bastante amplio (20-65 años)¹⁶, sin embargo, en el estudio LOOK AHEAD solo se incluyeron pacientes mayores de 45 años²⁷.

En cambio en el estudio de J.Weil et al.²⁵ las diferencias en los parámetros antropométricos y metabólicos basales de los pacientes no influyeron en la obtención de mejores resultados y tampoco hubo diferencias en los niveles metabólicos de lípidos posteriores a la restricción calórica entre el grupo intervención y el grupo control.

Por otra parte, Cummings et al.³⁰ confirmaron que los niveles metabólicos de lípidos al igual que en el anterior estudio²⁵ no cambiaron significativamente en el grupo de RYGB ni en el grupo de restricción calórica.

En el ensayo de Stenberg et al.²⁸ se estudiaron cuáles eran los factores determinantes de la remisión en pacientes que se sometieron a RYGB y se evidencian mayores tasas de remisión en los pacientes más jóvenes, con mayor pérdida de peso postoperatoria, con una HbA1c disminuida y una menor evolución de la diabetes. También se apuntó que eran determinantes los factores sociales y asociaban menores tasas de remisión vivir en una ciudad grande y ser inmigrante.

D. Evolución HbA1c y glucosa en ayunas

La HbA1c es el factor más utilizado para valorar la remisión en los pacientes con DM2, pero hay otros valores como el nivel de glucosa en ayunas (FBG) que se incluye en algunos ensayos para definir la remisión de DM2 (tabla 3). En todos los ensayos incluidos en esta revisión sistemática se demostró una mejoría en los niveles del metabolismo de la glucosa después de la restricción calórica y de las intervenciones quirúrgicas, favoreciendo así el control glucémico y la posterior remisión. Los procedimientos quirúrgicos lograron un mejor control glucémico a largo plazo en comparación con las intervenciones intensivas en el estilo de vida como la restricción calórica²⁰. También mejoró la función de las células beta para secretar insulina. Todos

estos parámetros son efectos beneficiosos de las estrategias terapéuticas para conseguir la remisión a largo plazo ²⁵.

7.2.2. Efectos sobre la DM2 en función de la estrategia terapéutica elegida

- Dieta hipocalórica

La mayoría de los artículos publicados que evalúan los beneficios de la dieta hipocalórica para conseguir la remisión de la DM2 son a corto plazo (6 meses-1 año), por lo que hay poca evidencia a largo plazo sobre los efectos de esta estrategia terapéutica.

Las mayores tasas de remisión se logran si se realiza una restricción calórica intensiva (800-850 kcal/día) a corto plazo seguida de una dieta saludable a largo plazo para conseguir un mantenimiento del peso perdido ²⁵.

Las remisiones a largo plazo pueden resultar de una mejor función de las células beta, sobre todo cuando se restablece la capacidad secretora de insulina de fase aguda ²⁵. El estudio J. Wei et al. ²⁵ evalúa la eficacia de la restricción calórica a largo plazo (7 años) observándose una tasa de remisión del 38,64%, por lo tanto, es posible la remisión a largo plazo, pero con tasas de remisión inferiores a las que se consiguen a corto plazo. Sin embargo, en el ensayo clínico DIADEM-I ²⁶, que evalúa la remisión a corto plazo (12 meses) de 147 adultos obesos con DM2, las tasas de remisión en el grupo intervención son superiores al 60% con una mayor pérdida de peso en los tres primeros meses de restricción calórica.

El ensayo clínico LOOK AHEAD ²⁷ tiene como objetivo reducir la ingesta calórica a 1200-1800 kcal/día y aumentar la actividad física. Se observa que aquellos pacientes incluidos en el grupo intervención obtuvieron mayores tasas de éxito que el grupo control a los 12 meses. Las tasas de remisión de DM2 fueron del 11,5% en el grupo intervención y un 2% en el grupo control; pero en el seguimiento a los 4 años, la remisión disminuyó en el grupo intervención a 7,3% y en el grupo control se mantuvo estable.

En el ensayo DIRECT ¹⁶ se observaron tasas de remisión de 53 pacientes en el grupo intervención (36%) y 5 pacientes en el grupo control (3%) después de realizar un programa de intervención basado en una restricción calórica de 825-853 kcal/día

durante 24 meses. La alta tasa de éxito en el grupo intervención se asoció al mantenimiento de la pérdida de más de 15 kg de peso. Los pacientes del ensayo DIRECT tuvieron una pérdida de masa magra ¹⁶, en cambio en el ensayo DIADEM-I, de características similares, se observó una pérdida de masa grasa conservándose la masa magra debido a que se incluyó la actividad física; y se mostró que es más probable la remisión y la reducción de las complicaciones cardiovasculares si se ofrecía esta estrategia terapéutica a pacientes más jóvenes con una DM2 incipiente²⁶.

El ensayo DIRECT fue diseñado para aplicarlo a un número elevado de pacientes debido a que los casos de DM2 están incrementándose, y así de esta forma controlarlo desde atención primaria mediante el control de peso ¹⁶.

Por último, en el ensayo realizado por S. Steven et al. ¹⁰ 30 pacientes obesos con DM2 realizaron una restricción calórica intensiva, seguida de un retorno escalonado a la dieta isocalórica y con una fase de mantenimiento de 6 meses, cuyo objetivo era prevenir la recuperación del peso perdido. Se consiguió una remisión continua al menos durante 6 meses en 13 pacientes (43%).

- Cirugía bariátrica

En la actualidad, uno de los tratamientos potenciales para la obesidad mórbida y la remisión de la DM2 es la cirugía bariátrica, siendo las técnicas más utilizadas el RYGB y el SG.

En primer lugar, Courcoulas et al. ²⁰ compararon las tasas de remisión a largo plazo (5 años) en 61 pacientes obesos con DM2 después del tratamiento con cirugía bariátrica y con un programa intensivo de pérdida de peso (LWLI). Se observó que la cirugía bariátrica es superior a los tratamientos médicos intensivos, el RYGB obtuvo mayores tasas de remisión a los 5 años de intervención frente al grupo de SG y al grupo de restricción calórica intensiva. En este estudio, 6 pacientes (30%) en RYGB y 4 pacientes en SG (19%) tuvieron al menos una remisión parcial de la DM2 después de 5 años de seguimiento; en cambio, ningún paciente con LWLI consiguió revertirla. En los 3 grupos de tratamiento se observó un descenso de la remisión a largo plazo (figura 3). Se evidencia que, tras 5 años de seguimiento, el grupo RYGB tenía un mayor porcentaje de participantes que no necesitaron medicación hipoglucemiante. Además, existía una mejoría significativamente más elevada del peso corporal, la

tensión arterial y el nivel de lípidos en el grupo de RYGB. Los 3 grupos de tratamiento tuvieron un número reducido muy similar de eventos adversos sin evidenciar muertes, siendo la seguridad de estos procedimientos aceptable.

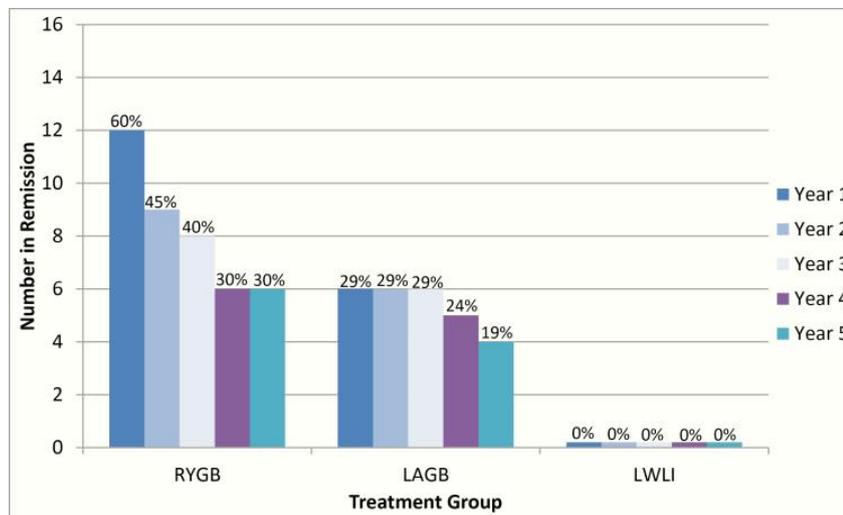


Figura 3. Prevalencia de la remisión completa o parcial según los años y el grupo de tratamiento. Tomada de: Courcoulas AP et al. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2020 Mar 1;105(3):866-76²⁰

De manera similar, Schauer et al.²¹ evaluaron a largo plazo (5 años) a 150 pacientes con DM2 asignados aleatoriamente a RYGB junto con una intervención intensiva médica vs SG junto con intervención intensiva médica vs solo una intervención intensiva médica. Se obtuvieron resultados similares al ensayo anterior²⁰, siendo RYGB la técnica que mejores tasas de remisión consigue (29%) seguida del SG (23%) y aquellos que solo realizaron una intervención intensiva médica consiguieron una tasa de remisión del 5%. Las diferentes técnicas de cirugía bariátrica consiguieron mejorar los niveles de triglicéridos, lipoproteínas de alta densidad (HDL), la calidad de vida y redujeron la necesidad de insulina. En otro ensayo aleatorizado realizado en 43 pacientes diabéticos se obtuvo una tasa de remisión a los 12 meses con RYGB (60%) en comparación con medidas intensivas del estilo de vida (5,9%)³⁰.

Por otra parte, en el ensayo de Caspersen et al.²⁹ se estudió la relación entre remisión parcial de la DM2 y el cambio en la calidad de vida de los pacientes a los 12 meses de RYGB. Se concluyó que se observó una alta tasa de remisión (72%), pero sin diferencias en cuanto a la calidad de vida. Sin embargo, en el estudio deben

considerarse las limitaciones de validez interna como la pérdida del seguimiento del 35,8% de los pacientes.

ESTUDIO	INTERVENCIÓN	DURACIÓN DEL ESTUDIO (SEGUIMIENTO)	TASAS DE REMISIÓN
J. Wei et al., 2022 ²⁵	DIETA HIPOCALÓRICA	7 AÑOS	38,64%
S.Steven et al., 2016 ¹⁰	DIETA HIPOCALÓRICA	6 MESES	43%
S.Taheri et al., 2020 ²⁶	DIETA HIPOCALÓRICA	12 MESES	61%
Gregg et al., 2012 ²⁷	DIETA HIPOCALÓRICA	1 AÑO 4 AÑOS	11,5% 7,3%
Lean et al., 2019 ¹⁶	DIETA HIPOCALÓRICA	2 AÑOS	36%
Stenberg et al., 2021 ²⁸	RYGB	2 años	COMPLETA: 62,2% PARCIAL: 10,8%
Courcoulas et al., 2020 ²⁰	RYGB vs LAGB vs LWLI	1 año 5 años	REMISIÓN COMPLETA O PARCIAL 30% vs 19% vs 0% 60% vs 29% vs 0%
Schauer et al., 2017 ²¹	RYGB + INTERVENCIÓN MÉDICA INTENSIVA vs SG + INTERVENCIÓN MÉDICA vs SÓLO INTERVENCIÓN MÉDICA	5 AÑOS	29% vs 23% vs 5%
Caspersen et al., 2021 ²⁹	RYGB	1 AÑO	PARCIAL: 72,7%
Cummings et al., 2016 ³⁰	RYGB	1 AÑO	72%

Tabla 5. Resumen de las tasas de remisión.

8. DISCUSIÓN

Los 10 estudios incluidos en esta revisión sistemática muestran la capacidad de la cirugía bariátrica y de la dieta hipocalórica para conseguir efectos metabólicos beneficiosos en pacientes obesos con DM2, favoreciendo así el control glucémico y la posterior remisión de la enfermedad. Se ha observado un porcentaje significativo de pacientes obesos con DM2 que consigue la remisión de la enfermedad con evidencias de superioridad de la cirugía bariátrica frente a la implementación de una dieta hipocalórica o el tratamiento médico a largo plazo ^{20,21}.

El estado crónico de balance energético positivo produce una excesiva acumulación de grasa en el hígado y el páncreas cuando los adipocitos son disfuncionales. En la revisión sistemática de Sbraccia et al.⁹, se reconoce que la obesidad es un factor de riesgo importante pero no es la causa de la diabetes, sino consecuencia de la resistencia muscular a la insulina. La obesidad es la que fisiopatológicamente conduce a los signos de la DM2 al tiempo que permite plantear la reversibilidad en condiciones de bajo aporte energético.

- Factores que influyen en la remisión

Existen diversos factores que influyen en la remisión de la DM2, siendo uno de ellos la evolución de la misma. La mayoría de los estudios incluidos en esta revisión obtienen mejores tasas de remisión cuanto más incipiente sea la diabetes ^{10, 25 26}, pero en el estudio DIRECT la evolución de la DM2 no fue un factor determinante. Esto podría deberse a que todos los pacientes incluidos en el ensayo DIRECT tenían una evolución de la diabetes menor a 6 años y solo se evaluó la remisión a los 12 y a los 24 meses ¹⁶; a diferencia de otros estudios donde se valoró la remisión a los 7 años²⁵. Por lo tanto, sería conveniente prolongar los estudios a corto plazo para poder compararlos equitativamente. Teniendo en cuenta todo lo anterior, se puede observar un aumento de la posibilidad de remisión con una restricción calórica intensiva en aquellos pacientes con una evolución más corta de la DM2, pero siguen faltando estudios para valorar esta asociación. El porcentaje de sobrepeso perdido (PSP), no fue un factor determinante para lograr la remisión, pero la mayor pérdida de peso los primeros meses seguida de un mantenimiento a largo plazo sí que fue un factor condicionante ^{16,25}. La edad fue otro factor determinante en los estudios incluidos,

aquellos pacientes más jóvenes lograron una reducción del peso significativa consiguiendo la remisión de la enfermedad o una normoglucemia ²⁶.

Se evalúa la mejoría del metabolismo de la glucosa cuando se produce un descenso de la HbA1c; pero hay otros valores para determinar la remisión como es la FGB ²⁵.

- Efectos de la dieta hipocalórica

Se encontró un beneficio significativo a favor de las restricciones calóricas intensivas (800-850 kcal/día) obteniéndose una remisión a corto plazo de más de un tercio de los pacientes ^{10,16,26}. Sin embargo, en el estudio LOOK AHEAD ²⁷ al implementar una restricción calórica menos intensiva entre 1200-1800 kcal/día se observaron tasas de remisión inferiores durante los primeros 12 meses (11,5%).

En el ensayo DIRECT se observó que el 36% de los pacientes del grupo intervención lograron la remisión a los 12 meses, por lo que se confirmó la reversibilidad de la DM2 si las células beta no sufren daños irreversibles, logrando un balance energético negativo incluso en los entornos más desfavorecidos¹⁶.

Cabe destacar el papel fundamental de la atención primaria para obtener mayores tasas de remisión. Se debe intentar que aquellos pacientes recién diagnosticados de DM2 realicen cambios en el estilo de vida como la actividad física, cambios en la dieta y la posterior pérdida de peso. Gracias a estos profesionales pueden conseguir una mayor adherencia a comportamientos saludables, retrasar la progresión de la enfermedad y controlar las complicaciones asociadas a esta. En un estudio de cohortes ³⁴ cuya principal variable de exposición es la experiencia en atención primaria evaluada con la medida de consulta y empatía relacional (CARE), se observó que conforme aumentaba 1 punto la medida CARE, la tasa de remisión aumentaba entre un 1-3%. Pero un sesgo de este estudio es que los pacientes más optimistas pueden lograr tasas de remisión más altas que los pacientes más pesimistas, por lo que los resultados son potencialmente modestos.

La disminución del peso corporal y el cambio en el estilo de vida no solo han demostrado mejorías en el control glucémico de los pacientes, sino también unas tasas de remisión más elevadas y una reducción de eventos cardiovasculares (ECV) a largo plazo ^{10,16,25,26}.

- Efectos de la cirugía bariátrica

La cirugía bariátrica debe realizarse en pacientes obesos con DM2 como última estrategia terapéutica a realizar después de la implementación de cambios en el estilo de vida o la terapia farmacológica para controlar la progresión de la enfermedad; pero se ha observado que esta estrategia terapéutica tiene efectos beneficiosos incluso en aquellos pacientes de mayor edad, con una DM2 más evolucionada o con una diabetes incipiente, ya que estos pacientes pueden reducir la ingesta de fármacos incluso consiguiendo la retirada total de la medicación y una reducción de las comorbilidades²⁸. Estos efectos beneficiosos dependen de numerosos factores, como el tipo de técnica empleada, las comorbilidades basales del paciente y los cambios en el estilo de vida mantenidos a largo plazo, entre otros. La cirugía bariátrica no está exenta de riesgos y hay que valorar los posibles beneficios y complicaciones, como el síndrome de asa aferente, gastritis por reflujo biliar, hipoglucemia postprandial, dumping precoz y dumping tardío^{16,35}.

Una de las técnicas quirúrgicas más empleadas es el RYGB, el cual obtiene mejores resultados en la pérdida de peso y el control glucémico frente a las técnicas exclusivamente restrictivas^{20,21}. Uno de los motivos de superioridad es que el SG y la LAGB se realiza en pacientes con obesidad mórbida o con un alto riesgo quirúrgico, por lo tanto, estos pacientes son más delicados y es más difícil lograr mayores tasas de remisión. Debido a que las técnicas restrictivas son menos agresivas, se convierten en buena opción para comenzar con la pérdida de peso y posteriormente, si es necesario, se puede reintervenir con RYGB. Faltan estudios para evaluar los efectos metabólicos de ambas técnicas quirúrgicas.

Para ser candidatos a las técnicas de cirugía bariátrica es necesario cumplir los criterios explicados anteriormente, uno de ellos es tener entre 18-60 años y valorar individualmente a los pacientes mayores de 60 años¹⁸. Sin embargo, en varios estudios se ha observado que las tasas de remisión no dependen de la edad del paciente y, por lo tanto, la edad no debería ser un factor limitante en el acceso a las técnicas quirúrgicas³⁶.

Con estos resultados podríamos deducir que los cambios mantenidos en el estilo de vida como la restricción calórica y el ejercicio físico pueden alterar favorablemente la secreción y acción de la insulina como se constató en la hipótesis del ciclo gemelo,

favoreciendo la reversión de la DM2, pero es difícil mantenerlas a largo plazo ^{12,16}. En cambio, en la cirugía bariátrica se producen cambios estructurales permanentes del tracto gastrointestinal con cambios a nivel hormonal. Las concentraciones de glucagón-like peptide-1 (GLP-1) junto con la interacción del cerebro ayuda a reducir el apetito y, por lo tanto, se produce una disminución de la ingesta calórica³⁷.

Para finalizar, se han detectado limitaciones comunes en los estudios incluidos que han podido demostrar resultados inusuales. En primer lugar, un factor limitante es el tiempo de seguimiento del estudio, ya que la mayoría de los estudios que evalúan la remisión de la DM2 son a corto plazo y por ello se observan unas tasas de remisión elevadas y una resolución precoz de las comorbilidades. En cambio, en aquellos estudios a largo plazo como el de Courcoulas et al. ²⁰ se observan mayores tasas de remisión en los primeros 12 meses y una importante disminución de la eficacia a largo plazo con un aumento de los ingresos hospitalarios. El nivel de HbA1c puede corregirse en un corto periodo de tiempo, pero podría volver a descompensarse mostrando una recaída de la DM2. Se debería prolongar el seguimiento de los estudios para poder comparar resultados con las mismas características.

Otra de las limitaciones es la variabilidad de las definiciones de la remisión o normogluceemia (tabla 4). Esta limitación es importante porque en algunos estudios se observan diferencias de los resultados en función de la definición de remisión empleada como sucede en el estudio de Mas-Lorenzo et al ³³. De esta forma se pueden sobreestimar o subestimar los resultados de las intervenciones.

Por otro lado, hay que destacar las diferencias en las características basales de la muestra de pacientes. Los criterios de inclusión de los pacientes son muy amplios, en algunos estudios se incluyen pacientes con un IMC > 27 kg/m² ^{16 26 21} y en otros tienen un IMC 18,5-40 kg/m² ²⁵; otro de los criterios es la edad de los pacientes, al igual que la evolución de la DM2. Todas las diferencias en las características basales metabólicas y antropométricas imposibilitan obtener resultados más precisos.

Debido a todas las limitaciones comentadas anteriormente, es difícil obtener conclusiones con suficiente evidencia que permitan hacer una hipótesis predictiva sobre qué pacientes deberían recibir cada una de las estrategias terapéuticas con mayor probabilidad de beneficiarse. Pero es interesante comparar los resultados, ya que se ha observado que la restricción calórica intensiva es una buena estrategia

terapéutica para todos los pacientes, incluidos aquellos que van a someterse a un procedimiento quirúrgico; y la pérdida de peso preoperatoria ofrece mejores resultados respecto a la disminución de peso los siguientes 12 meses.

Teniendo en cuenta todo lo anterior se puede sugerir que no es esperable que se beneficien de la restricción calórica intensiva aquellos pacientes con falta de adherencia, ya que requiere un compromiso continuo del paciente; además, a estos pacientes tampoco debería realizarse una cirugía bariátrica porque para reducir las complicaciones perioperatorias y maximizar su eficacia es necesaria la pérdida de peso pre y post quirúrgica ¹⁴.

Por el contrario, es esperable que se beneficien de las estrategias terapéuticas aquellos pacientes más jóvenes, con mayor pérdida de peso en los primeros 12 meses, con una HbA1c disminuida y una menor evolución de la enfermedad.

9. CONCLUSIONES

- La DM2 se considera una enfermedad crónica potencialmente reversible (si las células beta no sufren daños irreversibles), por lo que son importantes los programas de cribado y prevención para evitar la progresión de la enfermedad; y el seguimiento por atención primaria para conseguir un mejor control metabólico.
- No se encontraron resultados comunes sobre los factores determinantes para revertir la DM2 por la diferencia en las características basales metabólicas y antropométricas de los pacientes, pero el IMC y la HbA1c inicial, la evolución de la enfermedad y la edad de los pacientes sí que influyen para conseguir mejores resultados.
- La disminución del peso corporal y el cambio en el estilo de vida no solo han demostrado mejorías en el control glucémico de los pacientes, sino también elevadas tasas de remisión y una reducción de las comorbilidades asociadas a largo plazo. La restricción calórica intensiva requiere un compromiso continuo del paciente al igual que la cirugía bariátrica para maximizar su eficacia.

- Las técnicas de cirugía bariátrica obtienen mejorías estadísticamente significativas en las tasas de remisión de la DM2 a largo plazo frente a la implementación de una dieta hipocalórica o el tratamiento médico; pero a corto plazo, los resultados obtenidos son similares en ambas estrategias terapéuticas.
- Es necesario estandarizar las definiciones de remisión para obtener resultados significativos y extrapolables a la práctica clínica. Se proponen como criterios para futuras investigaciones las del consenso del 2021 ³² descartando la clasificación según el periodo de tiempo por falta de evidencia.
- Convendría prolongar el seguimiento de los estudios para poder comparar equitativamente los beneficios y los efectos adversos de la restricción calórica y de la cirugía bariátrica a largo plazo, ya que existe el riesgo de sobreestimar o subestimar los resultados obtenidos.

10. AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, me gustaría agradecer a mi pareja y familia, que me han ayudado y animado durante todo el proceso del trabajo y me han facilitado mucho las cosas haciéndome esta época de mi vida mucho más fácil.

También, me gustaría mostrar mi agradecimiento a mi tutor Juan Vicente Sánchez y a Cristina Pérez por su ayuda, ya que sin ellos no hubiese sido posible la realización de este trabajo.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Estrategia en Diabetes del Sistema Nacional de Salud Actualización [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2012.; [cited 2023 Apr 24]. Available from: https://www.sanidad.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/excelencia/cuidadospaliativos-diabetes/DIABETES/Estrategia_en_diabetes_del_SNS_Accesible.pdf
2. Taylor R. Calorie restriction for long-term remission of type 2 diabetes. *Clinical Medicine*. 2019;19(1):37–42.
3. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud. [cited 2023 Apr 17]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
4. Informe Mundial sobre la Diabetes [Internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud. 2016 [cited 2023 Apr 24]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254649/9789243565255-spa.pdf>
5. IDF Diabetes Atlas | Tenth Edition [Internet]. International Diabetes Federation. 2022 [cited 2023 Apr 17]. Available from: <https://diabetesatlas.org/>
6. Sociedad Española de Diabetes [Internet]. [cited 2023 Apr 17]. Available from: <https://www.sediabetes.org/>
7. International Diabetes Federation - Home [Internet]. [cited 2023 Apr 17]. Available from: <https://idf.org/>
8. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021 Jan 1;44 (Suppl.1):S15–33.
9. Sbraccia P, D'Adamo M, Guglielmi V. Is type 2 diabetes an adiposity-based metabolic disease? From the origin of insulin resistance to the concept of dysfunctional adipose tissue. Vol. 26, *Eating and Weight Disorders*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2021. p. 2429–41.
10. Steven S, Hollingsworth KG, Al-Mrabeh A, Avery L, Aribisala B, Caslake M, et al. Very low-calorie diet and 6 months of weight stability in type 2 diabetes: Pathophysiological changes in responders and nonresponders. *Diabetes Care*. 2016 May 1;39(5):808–15.
11. Taylor R. Pathogenesis of type 2 diabetes: Tracing the reverse route from cure to cause. *Diabetologia*. 2008 Oct;51(10):1781-9.

12. Lim EL, Hollingsworth KG, Aribisala BS, Chen MJ, Mathers JC, Taylor R. Reversal of type 2 diabetes: Normalisation of beta cell function in association with decreased pancreas and liver triacylglycerol. *Diabetologia*. 2011 Oct;54(10):2506–14.
13. Taylor R, Holman RR. Normal weight individuals who develop type 2 diabetes: the personal fat threshold. . *Clin Sci (Lond)* 2015 Apr;128(7):405-10.
14. Kim J, Kwon HS. Not Control but Conquest: Strategies for the Remission of Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes and Metab J* 2022 Mar; 46(2):165-180.
15. Riddle MC, Cefalu WT, Evans PH, Gerstein HC, Nauck MA, Oh WK, et al. Consensus report: Definition and interpretation of remission in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2021 Oct 1;44(10):2438–44.
16. Lean MEJ, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, et al. Durability of a primary care-led weight-management intervention for remission of type 2 diabetes: 2-year results of the DiRECT open-label, cluster-randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 May 1;7(5):344–55.
17. Hallberg SJ, Gershuni VM, Hazbun TL, Athinarayanan SJ. Reversing Type 2 Diabetes: A Narrative Review of the Evidence. *Nutrients*. 2019 Apr 1;11(4):766.
18. Ballesteros Pomar MD, Vilarrasa García N, Ángel M, Herrera R, Barahona MJ, Bueno M, et al. Abordaje clínico integral SEEN de la obesidad en la edad adulta [Internet]. [cited 2023 Apr 24]. Available from: resumen ejecutivo. [consultado 23 abril 2023] Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-diabetes-nutricion-13-pdf-S2530016420301622>
19. Sección de Obesidad de la Asociación Española de Cirujanos (AEC) y el Comité Científico de la Sociedad Española de Cirugía de la Obesidad (SECO) [Internet]. [cited 2023 Apr 17]. Available from: <https://www.seco.org/>
20. Courcoulas AP, Gallagher JW, Neiberg RH, Eagleton EB, Delany JP, Lang W, et al. Bariatric Surgery vs Lifestyle Intervention for Diabetes Treatment: 5-Year Outcomes From a Randomized Trial. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2020 Mar 1;105(3):866-76.
21. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Aminian A, Brethauer SA, et al. Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes — 5-Year Outcomes. *New England Journal of Medicine*. 2017 Feb 16;376(7):641–51.
22. Protocolo de Cirugía Bariátrica y Metabólica Hospital General Universitario de Castellón. 2020;1–75.
23. Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. PRIMA 202 explanation and elaboration: updated guidance and exemplar for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021; 372, 160. doi: 10.1136/bmj.n160.

24. Centro Cochrane Iberoamericano, traductores. Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, versión 5.4.1 [Internet]. Barcelona: Centro Cochrane Iberoamericano;2012.
25. Wei J, Chen J, Wei X, Xiang X, Cheng Q, Xu J, et al. Long-term remission of type 2 diabetes after very-low-calorie restriction and related predictors. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Sep 12;13:968239.
26. Taheri S, Zaghoul H, Chagoury O, Elhadad S, Ahmed SH, Khatib N El, et al. Effect of intensive lifestyle intervention on bodyweight and glycaemia in early type 2 diabetes (DIADEM-I): an open-label, parallel-group, randomised controlled trial. Vol. 8, diabetes-endocrinology. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8:477–89.;
27. 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 Dec 19;308(23):2489–96.
28. Stenberg E, Olbers T, Cao Y, Sundbom M, Jans A, Ottosson J, et al. Factors determining chance of type 2 diabetes remission after Roux-en-Y gastric bypass surgery: A nationwide cohort study in 8057 Swedish patients. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2021 May 14;9(1).
29. Caspersen CK, Brade De Place T, Christiansen TMB, Gustafson MB, Mechlenburg I, Larsen JF. Partial remission of Type 2 diabetes and Partial remission of Type 2 diabetes and changes in quality of life after gastric bypass changes in quality of life after gastric bypass. *Dan Med J* 2021 Jan 20;68(2): A09190484.
30. Cummings DE, Arterburn DE, Westbrook EO, Kuzma JN, Stewart SD, Chan CP, et al. Gastric bypass surgery vs intensive lifestyle and medical intervention for type 2 diabetes: the CROSSROADS randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2016 May 1;59(5):945–53.
31. Buse JB, Caprio S, Cefalu WT, Ceriello A, Del Prato S, Inzucchi SE, et al. How do we define cure of diabetes? *Diabetes Care*. 2009 Nov;32(11):2133–5. .
32. Riddle MC, Cefalu WT, Evans PH, Gerstein HC, Nauck MA, Oh WK, et al. Consensus report: Definition and interpretation of remission in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2021 Oct 1;44(10):2438–44.
33. Mas-Lorenzo A, Benaiges D, Flores-Le-Roux J, Pedro-Botet J, Ramon J, Parri A, et al. Impact of different criteria on type 2 diabetes remission rate after bariatric surgery. *Obes Surg*. 2014;24(11):1881–7.

34. Dambha-Miller H, Day A, Kinmonth AL, Griffin SJ. Primary care experience and remission of type 2 diabetes: a population-based prospective cohort study. *Fam Pract*. 2021 Apr 1;38(2):140–5.
35. Ma IT, Li JAM, Madura JA. Gastrointestinal Complications After Bariatric Surgery. 2015 Aug;11(8):526–35.
36. Vallois A, Menahem B, Alves A. Is Laparoscopic Bariatric Surgery Safe and Effective in Patients over 60 Years of Age?" an Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Obes Surg*. 2020 Dec;30(12):5059–70.
37. Isaman D, Rothberg A, Herman W. Reconciliation of type 2 diabetes remission rates in studies of Roux-en-Y gastric bypass. *Diabetes Care*. 2016;39:2247–53.

12. ANEXOS

ANEXO 1. Hipótesis del ciclo gemelo.

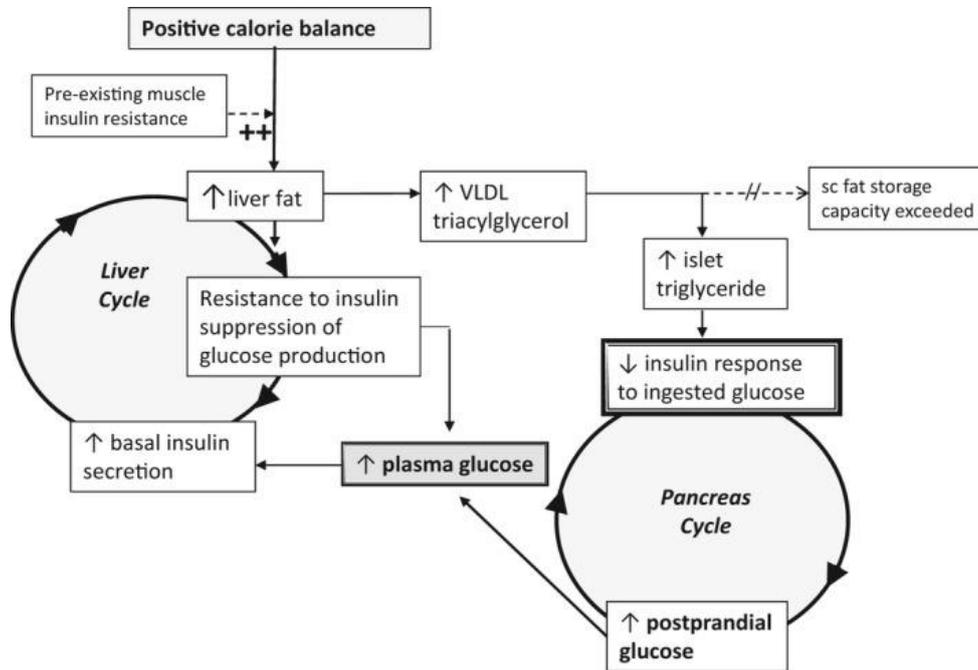


Figura 4. Resumen de la hipótesis del ciclo gemelo. Tomada de: Taylor R. Pathogenesis of type 2 diabetes: Tracing the reverse route from cure to cause. *Diabetologia*. 2008 Oct;51(10):1781-9 ¹¹

ANEXO 2. Estudio de calidad de la evidencia SIGN.

 Methodology Checklist 2: Controlled Trials	
Study identification (Include author, title, year of publication, journal title, pages)	
Guideline topic:	Key Question No: Reviewer:
<p>Before completing this checklist, consider:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Is the paper a randomised controlled trial or a controlled clinical trial? If in doubt, check the study design algorithm available from SIGN and make sure you have the correct checklist. If it is a controlled clinical trial questions 1.2, 1.3, and 1.4 are not relevant, and the study cannot be rated higher than 1+ 2. Is the paper relevant to key question? Analyse using PICO (Patient or Population Intervention Comparison Outcome). IF NO REJECT (give reason below). IF YES complete the checklist. 	
Reason for rejection: 1. Paper not relevant to key question <input type="checkbox"/> 2. Other reason <input type="checkbox"/> (please specify):	
SECTION 1: INTERNAL VALIDITY	
In a well conducted RCT study...	Does this study do it?
1.1 The study addresses an appropriate and clearly focused question.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.2 The assignment of subjects to treatment groups is randomised.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.3 An adequate concealment method is used.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.4 The design keeps subjects and investigators 'blind' about treatment allocation.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.5 The treatment and control groups are similar at the start of the trial.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.6 The only difference between groups is the treatment under investigation.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.7 All relevant outcomes are measured in a standard, valid and reliable way.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.8 What percentage of the individuals or clusters recruited into each treatment arm of the study dropped out before the study was completed?	
1.9 All the subjects are analysed in the groups to which they were randomly allocated (often referred to as intention to treat analysis).	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/>
1.10 Where the study is carried out at more than one site, results are comparable for all sites.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/>
SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY	
2.1 How well was the study done to minimise bias? Code as follows:	High quality (++) <input type="checkbox"/> Acceptable (+) <input type="checkbox"/> Low quality (-) <input type="checkbox"/> Unacceptable – reject 0 <input type="checkbox"/>
2.2 Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, are you certain that the overall effect is due to the study intervention?	
2.3 Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	
2.4 Notes. Summarise the authors' conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above.	

		Methodology Checklist 3: Cohort studies	
S I G N			
Study identification (Include author, title, year of publication, journal title, pages)			
Guideline topic:		Key Question No:	Reviewer:
Before completing this checklist, consider:			
1. Is the paper really a cohort study? If in doubt, check the study design algorithm available from SIGN and make sure you have the correct checklist.			
2. Is the paper relevant to key question? Analyse using PICO (Patient or Population Intervention Comparison Outcome). IF NO REJECT (give reason below). IF YES complete the checklist.			
Reason for rejection: 1. Paper not relevant to key question <input type="checkbox"/> 2. Other reason <input type="checkbox"/> (please specify):			
Please note that a retrospective study (ie a database or chart study) cannot be rated higher than +.			
SECTION 1: INTERNAL VALIDITY			
<i>In a well conducted cohort study:</i>		<i>Does this study do it?</i>	
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question. ^I	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
SELECTION OF SUBJECTS			
1.2	The two groups being studied are selected from source populations that are comparable in all respects other than the factor under investigation. ^{II}	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/>
1.3	The study indicates how many of the people asked to take part did so, in each of the groups being studied. ^{III}	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/>
1.4	The likelihood that some eligible subjects might have the outcome at the time of enrolment is assessed and taken into account in the analysis. ^{IV}	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/>
1.5	What percentage of individuals or clusters recruited into each arm of the study dropped out before the study was completed. ^V		
1.6	Comparison is made between full participants and those lost to follow up, by exposure status. ^{VI}	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/>

ASSESSMENT		
1.7	The outcomes are clearly defined. ^{vii}	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.8	The assessment of outcome is made blind to exposure status. If the study is retrospective this may not be applicable. ^{viii}	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/>
1.9	Where blinding was not possible, there is some recognition that knowledge of exposure status could have influenced the assessment of outcome. ^{ix}	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
1.10	The method of assessment of exposure is reliable. ^x	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.11	Evidence from other sources is used to demonstrate that the method of outcome assessment is valid and reliable. ^{xi}	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/>
1.12	Exposure level or prognostic factor is assessed more than once. ^{xii}	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/>
CONFOUNDING		
1.13	The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis. ^{xiii}	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
STATISTICAL ANALYSIS		
1.14	Have confidence intervals been provided? ^{xiv}	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY		
2.1	How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding? ^{xv}	High quality (++) <input type="checkbox"/> Acceptable (+) <input type="checkbox"/> Unacceptable – reject 0
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted in this guideline?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
2.4	Notes. Summarise the authors conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above.	