



# LA REMISIÓN DE LA DIABETES TIPO 2

## ¿ES POSIBLE SIN TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO?



### “A FAVOR”



**Juan José Gorgojo Martínez**  
Unidad de Endocrinología y Nutrición.  
Hospital Universitario Fundación Alcorcón  
(Madrid).



### “EN CONTRA”



**Alba Galdón Sanz-Pastor**  
Servicio de Endocrinología y Nutrición.  
Hospital Universitario Gregorio Marañón  
(Madrid).

## INTRODUCCIÓN

La visión clásica de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es la de una enfermedad crónica no reversible en la que individuos con predisposición genética y cambios epigenéticos son expuestos a factores ambientales diabetogénicos, tales como el exceso de ingesta calórica y el sedentarismo, lo que junto al envejecimiento favorece un aumento de grasa corporal, el depósito de la misma fuera del compartimento graso subcutáneo (la denominada grasa ectópica), el desarrollo de resistencia insulínica y síndrome metabólico y finalmente la disfunción de la célula beta que conduce a la hiperglucemia<sup>1</sup>. Además, una vez diagnosticada la enfermedad, esta muestra un curso progresivo como consecuencia de un mayor deterioro de la función pancreática, precisando un tratamiento anti-hiperglucemiante cada vez más complejo.

En el año 1995, un cirujano, Walter Pories, escribía un artículo titulado: “¿Quién lo habría imaginado? La cirugía resulta ser el **tratamiento más efectivo para la diabetes tipo 2**”. En dicha publicación describía que un 82.9% de pacientes con DM2 intervenidos de bypass gástrico (BG), además de lograr una pérdida del 55% del exceso de peso, normalizaban la glucemia en los primeros meses tras la cirugía bariátrica (CB) y mantenían a largo plazo niveles normales de glucosa plasmática en ayunas (GPA), insulinemia y HbA1c sin tratamiento farmacológico. Por primera vez aparecía en la literatura el concepto de remisión de la DM2 ligada a una marcada pérdida de peso. Posteriormente, empezaron a comunicarse casos de remisión de DM2 en pacientes con pérdida de peso tras modificación de estilo de vida o fármacos para la obesidad. En otros pacientes se observó una normalización de los parámetros glucémicos durante el trata-

TABLA. Criterios de remisión de diabetes tipo 2 de acuerdo con los consensos ADA 2009 y ADA, EASD, Endocrine Society, Diabetes UK 2021.

ADA 2009	ADA, EASD, Endocrine Society, Diabetes UK 2021
<ul style="list-style-type: none"> <li>Remisión parcial Glucemia 100-125 mg/dl HbA1c &lt;6.5% Un año sin tratamiento farmacológico</li> <li>Remisión completa Glucemia &lt;100 mg/dl HbA1c en rango normal Un año sin tratamiento farmacológico</li> <li>Remisión prolongada 5 años de remisión completa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Desaparecen los conceptos de parcial, completa y prolongada</li> <li>HbA1c &lt;6.5% al menos 6 meses tras modificación de estilo de vida al menos 3 meses tras suspender tratamiento farmacológico al menos 3 meses tras cirugía bariátrica</li> <li>Si la HbA1c no es fiable usar GPA &lt;126 mg/dl o GMI (MCG) &lt;6.5%</li> </ul>
<p>GPA: glucemia plasmática en ayunas. GMI: <i>glucose management indicator</i> (HbA1c estimada). MCG: Monitorización continua de glucosa</p>	

miento farmacológico anti-hiperglucemiante, que persistía en algunos individuos tras la retirada de dichos fármacos. Esto ha llevado a una reevaluación de la terminología y las definiciones de tales transiciones en la glucemia en la DM2. En 2009, una declaración de consenso a iniciativa de la **American Diabetes Association** sugirió que “remisión”, que significa “disminución o desaparición de los signos y síntomas”, debía adoptarse como término descriptivo<sup>3</sup>. Se propusieron tres categorías de remisión, parcial, completa y prolongada (tabla). Recientemente, la terminología y los criterios de remisión han sido actualizados en un documento de consenso conjunto de varias sociedades científicas,

unificando la remisión en un solo concepto (tabla)<sup>4</sup>.

Sin embargo, las dificultades de los pacientes con DM2 para alcanzar y mantener una pérdida ponderal suficiente para conseguir la remisión prolongada de la enfermedad ponen en duda que este objetivo sea alcanzable en la práctica clínica. Además, los efectos beneficiosos cardiovasculares (CV) y renales de los nuevos fármacos anti-hiperglucemiantes hacen cuestionable su retirada, por lo que no se podría demostrar la remisión en muchos pacientes. En este artículo exponemos dos posiciones contrapuestas sobre la remisión de la DM2.

EN 2009, UNA DECLARACIÓN DE CONSENSO A INICIATIVA DE LA AMERICAN DIABETES ASSOCIATION SUGIRIÓ QUE “REMISIÓN”, QUE SIGNIFICA “DISMINUCIÓN O DESAPARICIÓN DE LOS SIGNOS Y SÍNTOMAS”, DEBÍA ADOPTARSE COMO TÉRMINO DESCRIPTIVO



**“LA PALABRA REMISIÓN INDICA QUE LA DM2 NO ES ACTIVA NI PROGRESIVA EN ESE MOMENTO, PERO LA PERSONA PRECISA VIGILANCIA PORQUE PODRÍA PRODUCIRSE UNA RECIDIVA DE LA ENFERMEDAD DURANTE EL SEGUIMIENTO”**

**“NO ES ADECUADO HABLAR DE REMISIÓN DE DM2 BASÁNDONOS ÚNICAMENTE EN UNOS VALORES DE HBA1C O GPA QUE SABEMOS QUE NO GARANTIZAN LA PROTECCIÓN DEL PACIENTE FRENTE A LA APARICIÓN DE COMPLICACIONES”**

## 1. LOS NUEVOS CRITERIOS DE REMISIÓN DE DM2 SON ADECUADOS.



**“A FAVOR”**

El concepto remisión es un término que los diatébólogos hemos tomado prestado de la oncología y parece más apropiado que otras alternativas propuestas como resolución, reversión o curación. La palabra remisión indica que la DM2 no es activa ni progresiva en ese momento, pero la persona precisa vigilancia porque podría producirse una recidiva de la enfermedad durante el seguimiento.

La definición implica que el individuo no está tomando fármacos que tengan un efecto anti-hiperglucemiante clínicamente relevante y que han pasado al menos 3 meses desde la interrupción de dichos fármacos o la CB, dado que la HbA1c refleja el control glucémico de los 3 meses previos<sup>4,5</sup>.

La eliminación de la clasificación de la remisión en parcial, completa y prolongada parece apropiada por diversos motivos. Es necesario un criterio inequívoco de clasificación del paciente porque tiene implicaciones clínicas (riesgo de micro- y macroangiopatía), político-administrativas (primas de seguros, financiación de fármacos, posible estigma social) y de investigación (definición de objetivos en ensayos clínicos y estudios epidemiológicos). La definición de remisión prolongada estableciendo un dintel de 5 años parece arbitraria y no tiene fundamento científico.

La elección de la HbA1c como criterio de remisión parece lógica ya que coincide con uno de los criterios actuales de diagnóstico de DM2, que marca el riesgo de aparición de microangiopatía diabética. En aquellos casos en los que la determinación de la HbA1c no sea fiable se han propuesto como alternativas la GPA o la HbA1c estimada (ahora denominada indicador de gestión de glucosa) calculada mediante monitorización continua de glucosa. La sobrecarga oral de glucosa no se recomienda de forma generalizada al tratarse de una prueba compleja que además no puede utilizarse en pacientes intervenidos de CB, dadas las alteraciones en la absorción intestinal de glucosa en estos pacientes.



**“EN CONTRA”**

Reducir la definición de remisión de una enfermedad tan compleja como la DM2 a una cifra de HbA1c o GPA es, en mi opinión, poco adecuado. Lo que realmente condiciona la salud y calidad de vida de las personas con DM2 no es su estatus glucémico sino la posibilidad de desarrollar complicaciones, especialmente CV, y actualmente sabemos que estas cifras glucémicas de supuesta “remisión” no eximen totalmente al paciente de este riesgo. Diversas publicaciones demuestran que la frontera de HbA1c de 6.5% no determina claramente la zona de riesgo para desarrollar o no complicaciones. Un ejemplo reciente es un meta-análisis en el que se incluyeron 129 estudios con un total de 10 millones de personas con prediabetes (es decir, GPA entre 100 y 125 mg/dl, HbA1c entre 5.7 y 6.4% o glucemia después de sobrecarga oral de glucosa entre 140 y 199 mg/dl)<sup>6</sup>. Estas personas, a pesar de no tener una HbA1c superior a 6.5% ni una GPA superior a 125 mg/dl presentaban un riesgo CV aumentado. Concretamente, la prediabetes definida con GPA entre 100 y 125 mg/dl se asoció, en comparación con la normogluce-mia, con un mayor riesgo de enfermedad CV, accidente cerebrovascular y mortalidad, y la prediabetes definida como HbA1c entre 5.7 y 6.4% se asoció con mayor riesgo de enfermedad CV en comparación con las personas que tenían HbA1c más bajas.

Por lo tanto, considero que no es adecuado hablar de remisión de DM2 basándonos únicamente en unos valores de HbA1c o GPA que sabemos que no garantizan la protección del paciente frente a la aparición de complicaciones.

## SI UNA PERSONA CON DM2 Y OBESIDAD PIERDE PESO (O, MEJOR DICHO, PIERDE TEJIDO ADIPOSO), ESTAMOS ACTUANDO SOBRE EL ORIGEN DEL PROBLEMA Y PODEMOS LLEGAR A LOGRAR LA REMISIÓN DE LA DM2

### 2. LA REMISIÓN DE LA DM2 ES POSIBLE CON PÉRDIDA PONDERAL INDUCIDA POR DIETA.



#### “A FAVOR”

La pérdida ponderal mediante restricción calórica reduce la grasa intrahepática, la resistencia a la insulina, la producción hepática de glucosa, los triglicéridos circulantes y su acumulación en los islotes pancreáticos. La resolución de la esteatosis pancreática favorece la re-diferenciación de las células beta, que no estaban muertas sino desdiferenciadas por el acúmulo de grasa, y esto se traduce en una normalización de la función pancreática endocrina<sup>7</sup>. Este efecto alcanza su máximo impacto cuando la pérdida ponderal poblacional es mayor del 15% del peso basal, aunque cada paciente tiene un dintel individual de grasa diabetogénica genéticamente determinado.

El planteamiento fisiopatológico expuesto ha sido evaluado en la práctica clínica en varios estudios. En el estudio DIRECT realizado en UK, 306 individuos con DM2 y menos de 6 años de evolución sin insulino terapia e IMC 27-45 kg/m<sup>2</sup> fueron aleatorizados a manejo habitual de la DM2 o intervención mediante restricción calórica (aproximadamente 850 kcal/día) durante 3-5 meses mediante fórmulas comerciales, seguido de reintroducción progresiva de dieta hipocalórica convencional<sup>8</sup>. Los objetivos fueron una reducción de peso >15 kg y la remisión de la DM2. A los 12 meses un 24% de pacientes en el grupo de intervención vs 0% en el grupo control habían perdido >15 kg; un 46% de pacientes del grupo de intervención frente al 4% en el grupo control mantuvieron la remisión de la DM2 al año de seguimiento ( $p < 0.0001$ ). Este porcentaje de remisión aumentaba con una mayor pérdida ponderal, alcanzando el 86% de pacientes que habían perdido >15 kg. A los 2 años de seguimiento el porcentaje de pacientes en remisión había bajado al 36%. Los resultados del estudio DIRECT han sido replicados en el estudio DIADEM-1, que incluyó 158 pacientes de Oriente Medio y norte de África, mostrando un porcentaje de remisión del 61% al año en el grupo de intervención frente al 12% en el grupo control ( $p < 0.0001$ )<sup>9</sup>.



#### “EN CONTRA”

El exceso de tejido adiposo es uno de los principales responsables del desarrollo de la DM2. Por ello, si una persona con DM2 y obesidad pierde peso (o, mejor dicho, pierde tejido adiposo), estamos actuando sobre el origen del problema y podemos llegar a lograr la remisión de la DM2. La cuestión no es, en mi opinión, si alcanzar la remisión perdiendo peso con dieta es “posible”, sino durante cuánto tiempo se puede mantener esta situación de remisión solo con dieta. Desgraciadamente, cuando una persona pierde peso, se activan diversos mecanismos que predisponen a su recuperación. Existen múltiples abordajes dietéticos capaces de lograr pérdidas de peso significativas a corto plazo, pero menos del 20% de las personas que intentan adelgazar son capaces de alcanzar y mantener el peso perdido durante un año, y la mayoría acaban recuperando todo el peso perdido en 3-5 años<sup>10</sup>. Esta predisposición a recuperar peso después de una pérdida exitosa es un problema importante para muchas personas y pone en duda la durabilidad de la remisión de la DM2 basada únicamente en dieta.

En contraposición a esta realidad, a veces descorazonadora, de la reganancia de peso, tenemos los resultados alentadores de intervenciones farmacológicas que han demostrado facilitar la pérdida de peso y favorecer el mantenimiento del peso perdido a largo plazo. Dentro de las opciones de tratamiento farmacológico para la DM2, hay un grupo terapéutico llamado agonistas del receptor del GLP1 (arGLP1) que ha demostrado ser capaz de mejorar la glucemia de los pacientes e inducir la pérdida de peso, reduciendo el riesgo de recuperarlo con el tiempo<sup>11,12</sup>. Según la actual definición de remisión de DM2, para poder decir que un paciente está en remisión, debemos suspender todos los fármacos para la DM2 durante al menos 3 meses<sup>4</sup>, pero, si la pérdida de peso es el principal mecanismo a través del cual llegamos a la remisión, muchos pacientes solo con dieta están en riesgo de recuperar el peso perdido, con la consiguiente reaparición de su DM2. Dado que determinados fármacos han demostrado ser capaces de ayudar a mantener la pérdida ponderal, no parece que la suspensión de estos fármacos sea la mejor estrategia.

### 3. LA REMISIÓN DE LA DM2 ES POSIBLE CON CIRUGÍA BARIÁTRICA.



#### “A FAVOR”

La publicación pionera de Pories *et al*<sup>2</sup> impulsó la indicación de la CB en pacientes con DM2 con el objetivo de la remisión o mejoría de la enfermedad, pasando a denominarse cirugía metabólica (CM). Varios ensayos clínicos aleatorizados y controlados con tratamiento médico habitual han mostrado una mayor probabilidad de remisión de la DM2 con CM, especialmente con técnicas que incluyen un componente malabsortivo como el BG o la derivación biliopancreática (DBP).<sup>13</sup> Por ejemplo, en el estudio de Mingrone *et al*<sup>14</sup>, el 95% de pacientes con DBP y el 75% de pacientes con BG alcanzaron la remisión de la enfermedad vs 0% el grupo de tratamiento médico. A los 10 años estos porcentajes se habían reducido al 50% en el grupo de DBP y al 25% en el grupo de BG. Estos datos y otros, como los del estudio SOS en Suecia a 15 años,

apuntan a un índice de remisión a largo plazo en torno a una tercera parte de los pacientes intervenidos de CB/CM<sup>13</sup>. Los factores predictivos basales de remisión de la DM2 tras cirugía parecen estar relacionados, en la mayoría de estudios, además de con la técnica quirúrgica, con marcadores subrogados de la salud y viabilidad de la célula beta, tales como la edad, el tiempo de duración de la DM2, el uso de insulina, los niveles de péptido C o la HbA1c<sup>13</sup>.

Los mecanismos por los que la CM consigue la remisión de la DM2 son probablemente multifactoriales e incluyen la pérdida de peso, la entrada rápida de nutrientes en el intestino delgado y la mayor llegada de nutrientes al intestino distal. Todo ello favorece la resolución de la esteatosis hepática y pancreática, el incremento postprandial de hormonas intestinales anorexígenas, la alteración en la circulación de los ácidos biliares y cambios en la composición de la microbiota intestinal.



#### “EN CONTRA”

La CB es actualmente el tratamiento más efectivo para perder peso y tiene las tasas más altas de mantenimiento de peso a largo plazo. Cuando una persona con DM2 se somete a CB, esta pérdida de peso puede llevar en muchos casos al paciente a alcanzar la remisión de diferentes enfermedades relacionadas con la obesidad (hipertensión arterial, apnea del sueño, DM2, etc.). Sin embargo, se estima que aproximadamente el 10-20% de los individuos recuperan una parte significativa del peso perdido a lo largo del seguimiento y, por ello, hablar de remisión de DM2 a largo plazo con CB (al igual que con dieta), es controvertido.

La recuperación de peso después de la CB puede provocar la reaparición de muchas de las enfermedades relacionadas con la obesidad que se resolvieron con la pérdida de peso, incluida la DM2.

Al igual que ocurría en el caso de las personas que pierden peso con dieta, hay estudios que demuestran que el uso de arGLP1 puede ayudar a los pacientes sometidos a CB a prevenir la recuperación de peso<sup>15</sup>. Por este motivo, aunque la remisión sea posible con CB, considero que antes de plantear la suspensión de todo el tratamiento para la DM2 deberíamos valorar en cada caso los potenciales beneficios de mantener fármacos que ayudan a prevenir la reganancia de peso.

### 4. LOS FÁRMACOS NO SON NECESARIOS PARA ALCANZAR LA REMISIÓN DE LA DM2.



#### “A FAVOR”

Los datos obtenidos de los estudios de intervención intensiva del estilo de vida y de CB/CM mostrados a lo largo del artículo permiten afirmar que al menos una tercera parte de pacientes con DM2 pueden alcanzar la remisión de la enfermedad a largo plazo sin precisar tratamiento farmacológico y, que la probabilidad se incrementa con la

intervención precoz y la magnitud de la pérdida de peso. Aquellos individuos con polimorfismos genéticos indicativos de enfermedad de la célula beta, DM2 evolucionada o incapacidad para mantener la pérdida de peso a largo plazo probablemente precisarán tratamiento farmacológico para el control de la DM2 o de la obesidad.



#### “EN CONTRA”

Es innegable que hay pacientes en los que se puede alcanzar la remisión de la DM2 sin farmacoterapia, pero la decisión de prescindir de determinados fármacos es, en mi opinión, discutible, por dos motivos. El primero de ellos ya lo he explicado en los anteriores apartados. Si la pérdida de peso es el principal mecanismo inductor de la remisión, pero sabemos que la probabilidad de recuperar el peso perdido y que reaparezca la DM2 es alta, suspender los fármacos para la DM2 que ayudan a mantener el peso perdido es una decisión, cuanto menos, controvertida. Por otra parte, actualmente tenemos eviden-

cia científica sólida que indica que determinados fármacos para la DM2 como los arGLP1 o los inhibidores de SGLT2 (iSGLT-2) aportan a los pacientes, más allá del control glucémico, importantes beneficios CV y renales. Prescindir de estos medicamentos implica negar a los pacientes en “remisión” la posibilidad de beneficiarse de la protección CV y renal que han demostrado estas clases terapéuticas. Este debate ha llevado a que se empiecen a plantear nuevas definiciones de remisión como la propuesta por los autores de una reciente publicación que plantean la posibilidad de hablar de “remisión fármaco-sensible” en los pacientes que alcanzan cifras glucémicas compatibles con la remisión bajo tratamiento farmacológico y en los que se decide mantener determinados fármacos por sus beneficios extra-glucémicos<sup>5</sup>.



## CONCLUSIONES

Aproximadamente una tercera parte de pacientes con DM2 puede alcanzar la remisión de la enfermedad a largo plazo sin precisar tratamiento farmacológico tras intervención intensiva del estilo de vida o la CB/CM. Estos pacientes quedan en una situación de "post-diabetes" que debe ser vigilada por el alto riesgo de recidiva de DM2, la persistencia de un riesgo CV elevado y la posibilidad de aparición de complicaciones de la DM2 a largo plazo por el efecto de memoria glucémica. El resto de individuos no alcanza la remisión o presenta una recidiva de la enfermedad a medio plazo. Este grupo indudablemente precisa de tratamiento crónico con fármacos antihiper glucemiantes que favorezcan la pérdida de peso y/o fármacos para la obesidad. Una cuestión diferente es el dilema ético de retirar aquellas clases terapéuticas con beneficios CV y renales, como arGLP-1 e iSGLT-2, en pacientes de alto riesgo cardio-renal. Ciertas moléculas tienen además indicación en personas sin DM2, como algunos arGLP1 en obesidad o algunos iSGLT-2 en insuficiencia cardíaca y enfermedad renal crónica. Por lo tanto, aunque su retirada mantendría la remisión de la enfermedad en algunos pacientes, estaríamos sin embargo privándoles de beneficios demostrados sobre su morbimortalidad.

Para llegar a un punto de encuentro intermedio en este debate recogemos de la literatura una definición alternativa de remisión de la DM2 inducida por fármacos o *fármaco-sensible*, en la que los individuos se mantendrían en normoglucemia bajo tratamientos antihiper glucemiantes que mimetizan la restricción calórica, como arGLP-1 e iSGLT-2, y fármacos para la obesidad como orlistat, bupropion-naltrexona o topiramato-fentermina<sup>5</sup>. **D**

## REFERENCIAS

- Gorgojo Martínez JJ. Relevance of weight in the management of patients with type 2 diabetes mellitus: towards an adipocentric approach to diabetes. *Med Clin (Barc)*. 2016 Nov;147 Suppl 1:8-16.
- Pories WJ, Swanson MS, MacDonald KG, Long SB, Morris PG, Brown BM, et al. Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. *Ann Surg*. 1995 Sep;222(3):339-50; discussion 350-2.
- 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.
- 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 Aug 30;doi:10.2337/dc210034.
- Kalra S, Singal A, Lathia T. What's in a Name? Redefining Type 2 Diabetes Remission. *Diabetes Ther*. 2021 Mar;12(3):647-654.
- Cai X, Zhang Y, Li M, Wu JH, Mai L, Li J, Yang Y, Hu Y, Huang Y. Association between prediabetes and risk of all cause mortality and cardiovascular disease: updated meta-analysis. *BMJ*. 2020 Jul 15;370:m2297.
- Al-Mrabeh A, Zhyzhneuskaya SV, Peters C, Barnes AC, Melhem S, Jesuthasan A, et al. Hepatic Lipoprotein Export and Remission of Human Type 2 Diabetes after Weight Loss. *Cell Metab*. 2020 Feb 4;31(2):233-249.e4.
- 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 Feb 10;391(10120):541-551.
- Taheri S, Zaghoul H, Chagoury O, Elhadad S, Ahmed SH, El Khatib N, 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. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020 Jun;8(6):477-489.
- Kraschnewski JL, Boan J, Esposito J, Sherwood NE, Lehman EB, Kephart DK, Sciamanna CN. Long-term weight loss maintenance in the United States. *Int J Obes (Lond)*. 2010 Nov;34(11):1644-54.
- Nauck MA, Meier JJ. Management of endocrine disease: Are all GLP-1 agonists equal in the treatment of type 2 diabetes? *Eur J Endocrinol*. 2019 Dec;181(6):R211-R234.
- Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, Hesse D, Greenway FL, Jensen C, et al.; STEP 4 Investigators. Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 4 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Apr 13;325(14):1414-1425.
- Chumakova-Orin M, Vanetta C, Moris DP, Gueron AD. Diabetes remission after bariatric surgery. *World J Diabetes*. 2021 Jul 15;12(7):1093-1101.
- Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, Guidone C, Iaconelli A, Capristo E, et al. Metabolic surgery versus conventional medical therapy in patients with type 2 diabetes: 10-year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2021 Jan 23;397(10271):293-304.
- Wharton S, Kuk JL, Luszczynski M, Kamran E, Christensen RAG. Liraglutide 3.0 mg for the management of insufficient weight loss or excessive weight regain post-bariatric surgery. *Clin Obes*. 2019 Aug;9(4):e12323.