

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Medicina



TESIS DOCTORAL

**Modificaciones en las hormonas gastrointestinales tras cirugía
bariátrica**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Patricia Martín Rojas-Marcos

Directores

Miguel Ángel Rubio Herrera
Alfonso Calle Pascual

Madrid, 2017

© Patricia Martín Rojas-Marcos, 2016

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID. FACULTAD DE MEDICINA.

DEPARTAMENTO DE MEDICINA.



MODIFICACIONES EN LAS HORMONAS GASTROINTESTINALES TRAS CIRUGÍA BARIÁTRICA

Memoria presentada por Patricia Martín Rojas-Marcos
para optar al grado de Doctor en Medicina

Directores de Tesis:

Prof. Dr. Miguel Ángel Rubio Herrera

Prof. Dr. Alfonso Calle Pascual.

*A mis padres,
por estar ahí.*

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Miguel Ángel Rubio, por darme la oportunidad de implicarme en esta aventura hace muchos años; por tener la paciencia de esperar cuando pensé en tirar la toalla y recibirme de nuevo con una sonrisa y muchas ganas de trabajar. Agradecer su esfuerzo y tiempo dedicado, que ha hecho posible que esta tesis sea una realidad.

Al Dr. Alfonso Calle Pascual por favorecer un ambiente de trabajo idóneo que me ha permitido realizar esta tesis.

A Gemma Hernández, trabajadora incansable, por su ayuda en la recolección de datos.

A Elena Bordiú y Ana Barabash. Gracias por esas 8.000 determinaciones hormonales y los correspondientes quebraderos de cabeza. Imposible de conseguir sin vosotras.

A la Unidad de Estadística del Clínico San Carlos y a Ana Ramos, por vuestra paciencia ante todas mis dudas.

A Víctor por esas tardes en el parque que me permitieron sacar tiempo de donde no lo había, por la compañía y por la gran dosis de paciencia.

Por último, agradecer la ayuda económica de la Fundación Mutua Madrileña de Investigación Biomédica y de los recursos propios de la Fundación de Estudios Metabólicos y de la Fundación de Investigación en Nutrición y Metabolismo (FINUMET) sin los cuales proyectos como este nunca se podrían realizar.

RESUME

1. Introduction

1.1 Obesity, a global burden. Rationale for bariatric surgery

Overweight and obesity have become a major health problem in developed countries. In 2014, according to WHO, the obesity rate has tripled since 1980's, with 900 million people over 18 years old with overweight of which 600 million (13%) are obese. In Spain the situation is not different with 22,9% prevalence of obesity (BMI>30 kg/m²) with a 1.8% of morbid obesity (MO) (BMI>40 kg / m²) Moreover, obesity is responsible of 3,4 million deaths and 3,9% life-years lost. It is also a risk factor for developing diseases such as cancer, cardiovascular disease and diabetes mellitus. In order to curb this situation, comprehensive strategies were implemented worldwide: dietary treatment with lifestyle changes, exercise and behavioral therapy together with adjuvant treatment with drugs when available. These actions achieved a good average of 5 -10% weight loss. However, long-term treatments outcomes have been disappointing, especially in patients with MO, because weight regain occurs in virtually all patients in less than five years term. To date, bariatric surgery (BS) is the only treatment that can improve these expectations in patients with BMI ≥ 35 kg / m²). The BS is associated with 25-50%, lower long term mortality rate, improves comorbidities and avoids further complications related to obesity. Currently the surgical option is indicated in patients with a BMI> 40 kg / m² or those with BMI 35-40 kg / m² with comorbidities in whom have failed medical therapy and without contraindications.

Most currently used surgical techniques are:

Adjustable gastric banding (AGB): a restrictive procedure where a silicone band is placed around the upper stomach and the catheter attached to the band is exteriorized and connected to an infusion port located subcutaneously. Reported %EWL is around 50% depending on the authors.

Sleeve gastrectomy (SG) has become an increasingly common operation consisting of 80% longitudinal resection of the stomach, making a reservoir of low compliance. Reported %EWL achieves 68% in the first two years and 62% at 5 years.

Gastric Bypass (BG): is performed creating a small gastric reservoir of 15-20 ml, and anastomosed to the jejunum, excluding the stomach and duodenum. The %EWL reaches 60-65%. The BG is currently considered the safest and most efficacious operation, thus the gold standard surgical technique.

Biliopancreatic diversion (BPD): is a malabsorptive operation where a gastric pouch is created by a horizontal gastrectomy and connected to ileum 50-100 cm proximal the ileocecal valve, excluding duodenum and jejunum. The long-term %EWL reaches 72% in 2 years, 74% in 10 years and 76% in 15 years.

Duodenal switch (DS): is a modification of BPD whereby a SG is performed. The duodenum is divided immediately beyond the pylorus. %EWL is similar to BPD

1.2 Impact of bariatric surgery in energy homeostasis and gastrointestinal hormones:

Bariatric intervention causes anatomical changes that alter the food transit and the innervation of the gastrointestinal tract, getting augmented secretions of gastrointestinal hormones and inhibiting others. These, mechanical, hormonal, and neural changes, create a new functional balance that contributes to weight loss.

Therefore, to the traditional belief that BS achieves weight loss just reducing the space for food intake or decreasing the absorption of nutrients must be added the contribution of gastrointestinal hormones and innervation of the gastrointestinal tract. The more relevant gastrointestinal hormones involved are:

-Hormones derived mostly from stomach: **ghrelin and obestatin**. Both are synthesized by pre-proghrelin gene and secreted by oxyntic cells mainly in the gastric fundus. Nevertheless, recent studies indicate that obestatin is a peptide with multiple functions but independent from weight regulation. In contrast, ghrelin, is the only known peripheral orexigenic hormone, stimulating food

intake in humans. The highest plasma levels are detected during fasting and are suppressed after meal intake. Their changes after BS vary among the different procedures: after BG pre surgery pattern secretion is maintained and levels are increased, due to the fundus is not removed with surgery. In the other hand after GV or BPD-DS, where the fundus is removed, ghrelin presents a lower and blunted secretion after meal intake.

-Pancreatic hormones: **insulin**, **amylin**, **glucagon** and **pancreatic polipeptide**. The first three hormones mainly regulate glucose homeostasis. Insulin and amylin are secreted by β cells in response to a meal. Together are satiating hormones implicated in the long-term adiposity control and suppress glucagon secretion. Insulin also has hypoglycemic actions and amylin slows gastric emptying and decreases gastric secretions. Both hormones are elevated in obesity, related to the insulin resistance. After surgery, insulin decreases in any surgical technique versus amylin that, although with little published evidence, no changes are observed in most of the studies. There is a trend to decrease after GB and BPD-DS not noticed after SG. Glucagon, synthesized from glicentin peptide, is secreted by a cell of the pancreas. Glucagon increases glucose levels in response to hypoglycemia and adapts physiological response to stress. This hormone also diminishes food intake by decreasing gastric emptying and modulating the vagal tone. After the BS, a slight and temporary increase occurs postoperative after all three procedures, not other changes were observed. Finally, the PP peptide is secreted by pancreatic F cells after meal ingestion. This hormone induces satiety and lower intestinal motility and gastric and pancreatic secretion. Although there are scarce data about PP after BS and overall reduction is observed after GB and BPD but not after SG where a slight increase is detected.

-Intestinal hormones: **GIP**, **GLP-1**, **Oxintomodulin (OXM)** and **PYY₃₋₃₆**. Synthesized throughout the intestine they are secreted in response to nutrients. GIP is found mainly in K cells from the duodenum while the other three hormones are mainly secreted from L cells from the distal ileum and colon.

GIP and GLP-1 are incretin hormones, being responsible for 50% of insulin secretion after ingestion. GIP also stimulates glucagon secretion and storage of fatty acids in adipose tissue. On the other hand, GLP1 peptide, decreases the gastric and intestinal motility as part of the ileal brake for the upper

gastrointestinal tract. This hormone also inhibits glucagon secretion and exerts anorectic effect by binding to the CNS satiety nuclei. There is no consensus about GLP1 and GIP secretion in obesity, although most published data agreed with increased level of GIP in this population. After bariatric surgery (SG, GB and BPD), prolonged and prompt stimulation of the L cells from the ileum, induce an early and acute supra physiological secretion of GLP1 that is even more pronounced after GB where the pylorus is absent. On the other hand the evidence shows that GIP secretion is decreased in those techniques where the duodenum is excluded as BPD and GB and increased or sustained levels of GIP are present after SG.

OXM another product from post-translational processing of pre-pro-glucagon, is secreted from intestinal L cells and binds to GLP-1 and glucagon receptors but with different interaction and 50 times lower affinity than the main ligand. Thus, OXM has GLP1 receptor-mediated functions: reduces food intake, increases insulin secretion and decreases the gastric emptying, and also increases energy expenditure and is associated with a slight increase of blood glucose, mediated by activation of GCGR. After surgery, changes in OXM are similar from those described previously for GLP1.

Finally, PYY is secreted after food stimulus of intestinal L cells and exerts its satiety function acting on CNS nuclei. This hormone also, decreases intestinal motility as another component of the ileal brake. There is no agreement on PYY levels in obese population but nevertheless after interventions such as GB, BPD and SG there is a dramatic increased after food intake that is not observed after diet. These changes are probably caused by the same mechanisms as described before for GLP1 and OXM.

-Peripheral hormone. Leptin: a satiating adipokine mainly secreted from white adipose tissue. This peptide is involved in the regulation of food intake and energy expenditure as well as fat storage and it is also involved in signaling pathways of insulin and other hormones related to weight control. Leptin circulation is positive correlated with adipose tissue. It exerts its anorectic effects via CNS satiety nuclei, and together with insulin, they serve as signals to the brain to regulate energy. When food restriction occurs, leptin decreases, in order to activate orexigenic signal .After BS, leptin decreased proportional to

fat mass loss achieving even lower levels than others with the same weight loss after diet.

2. Thesis statements and hypotheses:

Our working hypothesis is that changes in hormone concentrations and patterns are a result of the surgical technique used, and they get different hormonal profiles postoperative secondary to the anatomical and neural changes, and in consequence these variances may affect the weight loss and long term maintenance.

Therefore, the aim of this study was to:

1. Compare the physiological hormonal response after a meal test between obese and normal weight population.
2. Verify changes in the hormonal response after three different BS techniques
3. Evaluate the association between weight loss and hormonal changes after BS.

3. Material and methods

We conducted a prospective observational study performed in a single center between 2008 and 2010. A total of 50 non-diabetic morbid obesity subjects about to undergo bariatric surgery participated in the study with a control group of 20 healthy and normal weight volunteers. A total of 23 patients underwent GB surgery, 17 BPD-DS and 10 SG. All participants had anthropometric and hormonal determinations at baseline and 1 year after surgery plus 2 additional visits at year 3 and 5 after surgery for weight control. Blood was drawn fasting and 30, 60, 90 and 120 minutes after ingestion of a standard test meal. Samples were processed on site and stored at -70°C. As gastric hormones obestatin and ghrelin were determined; as pancreatic hormones: amylin, insulin, glucagon and pancreatic polypeptide, as intestinal hormones: GIP, GLP-1, PYY and oxyntomodulin and as peripheral hormone leptin was determined. The study was approved by the Ethics Committee of the

Hospital and was conducted according to the principles of the Declaration of Helsinki.

4. Results.

4.1 Evolution of body weight

The percentage of weight lost at 12 months (% WL) after any of the interventions was 35.7 % after GB, 41.9 % after BPD- DS and 33.1 % after SG , with statistical differences between BPD –DS, GB group ($p = 0.042$) and SG ($p = 0.032$). At third year, the percentage of weight loss is maintained in GB and BPD-DS, while the SG group slows the rate with a %WL lower than the other two techniques (30,5 %, $p = 0.03$).

4.2 Hormonal changes.

Ghrelin fasting plasma concentrations were lower in obese before (527.6 ± 161.23 pg / ml) and after BS (532.9 ± 258.7 pg / ml) compared to the control group (989.9 ± 303.81 pg / ml; $p < 0.001$). In addition, the response to meal test was even lower after BPD-DS and SG to pre surgery and showed a blunted secretion pattern. By contrast, after GB ghrelin response to the meal test increased and maintained the same pre surgery secretion pattern. On the other hand, obestatin does not experience many changes in obese patients when compared to control group, after the BS an overall trend remained similar to postprandial ghrelin pattern with no significant differences after BPD-DS and SG.

Insulin and glucose: All our participants showed a non-diabetic glucose profile after meal ingestion but with greater insulin levels compared with normal weight controls ($28,9 \pm 13,8$ μ U / mL vs $8,8 \pm 3,9$ μ U / mL; $p < 0,00$) Moreover, insulin response among obese was 40% lower than controls with a peak of $28,9 \pm 13,8$ to $92,3$ μ U / mL in 60 min vs $8,8 \pm 3,9$ to $36,1 \pm 27,1$ μ U / mL respectively. However, after the BS, fasting insulin levels decreased to normal weight levels, with lower insulin secretion (AUC) after meal test in all three procedures:15,3% ($p = 0,04$) in GB; 64% ($p < 0,002$) after BPD-DS and 28,9% in SG.

Obese patients had similar fasting amylin levels than the control group ($106,9 \pm 75,3$ vs $73,7 \pm 60,2$ pg / ml, $p = 0,08$) and no changes were observed

after surgery. Amilin secretion profile changes after BS were similar to insulin, with an accurate peak 30 minutes after test meal greater than pre surgically.

Glucagon: we observed no differences in fasting or AUC concentrations between the obese and control group. Moreover no changes were observed in those parameters after BS. Only changes in the secretion pattern morphology with a trend to increase concentrations of glucagon after ingestion were noticed.

Pancreatic polypeptide. Higher fasting levels were observed in the obesity group vs control ($118,3 \pm 83,8$ vs $63,8 \pm 76,9$ pg/ml $p=0,02$) and diminished after BS. AUC were not statistically significant after BS but decreased significantly in the GB and BPD-DS and tended to increase after SG. Secretion pattern after surgery remains similar to pre surgery in the SG group while showed a flattered morphology after GB and BPD-DS.

GIP: significant higher fasting concentrations were observed in the obese population ($79,2 \pm 66,2$ vs $43,8 \pm 17,1$ pg / ml, $p = 0.01$) and declined to control fasting levels after surgery (37.5 ± 17.8 pg / ml) . AUC decreased after GB and BPD-DS with lesser increments after meal test while no changes were observed in SG group with similar to pre surgery secretion pattern.

Total GLP-1: significant higher fasting concentrations were observed in the obese population ($31, 9 \pm 14, 7$ pg/ml vs $18,6 \pm 7,4$ pg/ml; $p < 0.001$) and declined to control fasting levels after surgery. GLP1 showed a blunted secretion profile before surgery in the obesity group that dramatically increased after surgery with a 30 min. post meal peak observed, rising from 15.6 ± 8.1 (min 0) to 81.3 ± 37.4 (min 30) in GB. From 25.5 ± 9.2 pg/ml (min 0) to 48.1 ± 23.3 (min 30) pg / ml; $p = 0.0003$ in BPD-DS and from 16.9 ± 9.4 (min 0) to 41.8 ± 15.5 (min 30) pg / ml; $p = 0.006$ in SG. These changes were, more pronounced after GB with also a significant increase in AUC:

PYY₃₋₃₆: fasting PYY₃₋₃₆ levels were higher than control group, before ($94,4 \pm 43,05$ vs $69,2 \pm 37,9$ pg/ml; $p= 0,018$) and after BS($126,7 \pm 51,6$ pg/ml; $p=$

0,0001) BS. These changes were much pronounced after BPD-DS where 83% ($p=0,003$) increased was observed. After the BS a marked increment of food-stimulated hormones was noted after the three procedures. A significant increase was observed at 30 min. after GB, rising from 100.1 ± 40.5 to 210.5 ± 58.3 pg / ml, ($p = 0.0001$); after BPD-DS increasing from 176.2 ± 35.6 to 221.4 ± 45.7 pg / ml, ($p = 0.003$) and at 60 min after meal test in the SG rising from 104.1 ± 35.01 to 177.1 ± 73.1 pg / ml; ($p = 0.005$). Moreover AUC increased after BS up to 135% in BPD and 95% after GB, whereas SG raised were not significant with an average increase of 35%

OXM: AUC and fasting hormone levels were higher in the obese population before and after BS compared to control, presenting similar secretion pattern to PYY₃₋₃₆. Also, a marked increase after surgery was seen at 30 min after meal test ingestion when compared to pre surgery. This was especially manifested after GB and BPD-DS (5.2 ± 4.6 vs 2.2 ± 1.2 ng / ml min⁻⁰; $p = 0.005$), and (5.9 ± 3.8 vs 3.9 ± 1.8 ng / ml min⁻⁰; $p = 0.05$), respectively, and to a lesser extent in the SG (3.1 ± 1.3 vs 1.9 ± 1.2 ng / ml, $p = 0.03$) Significant AUC increments were measured after GB and BPD-DS but not after SG

Leptin: Fasting and AUC concentrations were higher in obese and decreased after the BS proportionally to the fat mass loss: 71% decreased was observed after GB ($p = 0.0001$) and 65% after SG ($p = 0.005$). BPD-DS reductions of 86% ($p = 0.0001$) were observed, reaching levels below the control group.

5. Discussion and Conclusions.

The evidence up to date supports that BS is an effective and safe strategy to treat obesity. Nevertheless, there are some unresolved issues on weight loss mechanisms and the role of gastrointestinal hormones in that process as well as in weight regain. We tried to asses that issue choosing three surgical techniques to define the differences patterns of hormonal secretion, evaluate and compare the changes before and one year after the intervention to assess their possible role in weight loss.

Changes in gastrointestinal hormones after BS, are consistent with the anatomic changes of the different techniques. In consequence ghrelin is secreted in a lesser extent in those techniques where the fundus (SG and BPD-

DS) is removed. GIP, and PP have a trend to decrease after the exclusion of the duodenum (BPD-DS, GB) and distal ileum hormones are stimulated early and intensively in the three technical but more pronounced in GB where the pylorus is been removed during surgery. Regarding pancreatic hormones, fasting insulin levels were reduced and first phase insulin secretion was recovered after surgery. Amylin showed a similar but to a lesser extent, secretion pattern as insulin and glucagon keeps unchanged except with a tendency to postprandial increases in all three techniques.

We could not find any association between %WL and changes in gastrointestinal hormones nor AUC, apart from the physiological. Only stress the correlation found between PYY₃₋₃₆ and OXM level at minute 60 after meal test and lower BMI one year after surgery. These results made us presume of the importance of keeping anorectics hormones concentration raised longer after ingestion to reach better weight results.

INDICE

INTRODUCCIÓN	1
1.1. LA OBESIDAD COMO PROBLEMA SOCIOSANITARIO	3
1.1.1. Clasificación.	3
1.1.2. Epidemiología de la obesidad.....	4
1.1.3. Prevalencia de obesidad en España	5
1.1.4. Impacto de la obesidad en la morbi-mortalidad.....	7
1.2. JUSTIFICACIÓN E INDICACIONES DE LA CIRUGÍA BARIÁTRICA	10
1.2.1. Indicaciones de la cirugía bariátrica	11
1.2.2. Técnicas quirúrgicas de cirugía bariátrica	12
1.2.2.1. Banda gástrica ajustable (BGA).	12
1.2.2.3. Bypass gástrico (BG)	15
1.2.2.4. Derivación bilio-pancreática (DBP).....	16
1.2.2.5. Cruce duodenal (CD).....	18
1.2.2.6. Bypass duodenoileal en una anastomosis con gastrectomía vertical (SADI-S, <i>single-anastomosis duodeno-ileal bypass with sleeve gastrectomy</i>)	19
1.2.3. Tendencias de las técnicas quirúrgicas bariátrica en Europa y España.	21
1.3. IMPACTO DE LA CIRUGÍA BARIATRICA EN LA HOMEOSTASIS ENERGETICA Y HORMONAS GASTROINTESTINALES	23
1.3.1. Control periférico de la homeostasis energética.....	23
1.3.2. Impacto de la cirugía bariátrica en la homeostasis periférica. Cambios neurales, mecánicos y hormonales.....	26
1.3.3. Hormonas implicadas en el control del apetito y sus cambios tras la cirugía bariátrica.	28
1.3.3.1. Hormonas gástricas:.....	28
1.3.3.2. Hormonas pancreáticas.....	36
1.3.3.3. Hormonas intestinales superiores:.....	46
1.3.3.4. Hormonas intestinales inferiores:.....	48
1.3.3.5. Hormonas periféricas:	60
1.3.4. Papel de las hormonas gastrointestinales en la pérdida y mantenimiento del peso perdido.....	63

HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS	69
MATERIAL Y MÉTODOS.....	73
3.1. Diseño del estudio	75
3.2. Sujetos	75
3.3. Antropometría	76
3.4. Comida-test y determinaciones analíticas	77
3.5. Análisis estadístico	79
RESULTADOS	83
4.2. Descripción basal de las hormonas y sus cambios tras la intervención quirúrgica.	89
4.3. Cambios hormonales tras la cirugía bariátrica y su relación con la pérdida de peso.....	129
4.4. Estudio de correlaciones.....	131
DISCUSIÓN	133
5.1. Evolución del peso.....	136
5.2. Hormonas gástricas.....	137
5.3. Hormonas pancreáticas.	141
5.4. Hormonas intestinales	144
5.5. Hormonas periféricas: Leptina.....	150
5.6. Papel de las hormonas gastrointestinales en la pérdida de peso.	151
CONCLUSIONES:	157
Bibliografía	159

INTRODUCCIÓN

1.1. LA OBESIDAD COMO PROBLEMA SOCIOSANITARIO.

1.1.1. Clasificación.

Introducido en 1950 como enfermedad en la *International Classification Disease* (ICD 10 código E66). Durante mucho tiempo se discutió sobre la mejor manera de definir la obesidad y cómo identificar el peso corporal más adecuado o más saludable. Hace ya algunos años se alcanzó el consenso científico que permite definir la obesidad en función del valor del índice de masa corporal (IMC), expresado como el cociente entre el peso (en Kg) y la talla (en m²). Valores de este indicador iguales o superiores a 30 kg/m² son clasificados como obesidad (1) (2).

Las distintas organizaciones para el estudio de la obesidad: Grupo internacional para el estudio de la obesidad (IOTF), organización mundial de la salud (OMS), la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO) y también la Sociedad Española de Cirugía de la Obesidad (SECO) han establecido distintas categorías en función del IMC (tabla 1.1)

Tabla 1.1 Fuente adaptada de OMS, 1995, OMS, 2000 y OMS 2004, SEEDO-SECO

CLASIFICACION	IMC (kg/m ²) Puntos de corte
<u>Bajo peso</u>	<18,50
Peso normal	18,50 – 24,99
<u>Sobrepeso</u>	≥25,00
Pre-obesidad	25,00 – 29,99
<u>Obesidad</u>	≥30,00
Obesidad tipo I	30,00 – 34,99
Obesidad tipo II	35,00 – 39,99
Obesidad tipo III	≥40,00
- Obesidad mórbida	40,00-49,99
- Súper obesidad mórbida	≥ 50

La Sociedad Americana de Cirugía Bariátrica (ASBS) y la SECO (Sociedad Española para la Cirugía de la Obesidad) incluyen una tercera categoría, la correspondiente a $IMC \geq 60 \text{ kg/m}^2$.

1.1.2. Epidemiología de la obesidad.

Según las estimaciones de la OMS, en 2014 había más de 900 millones de personas mayores de 18 años con sobrepeso, de las cuales 600 millones eran obesos; es decir un 13% de la población mundial (11% de varones y 15% de mujeres) son obesos (1). Además, se estima que a nivel mundial, la obesidad es causa de 3,4 millones de muertes, pérdida del 3,9% años de vida así como la causa de 3,8 % de años de vida ajustado por discapacidad(3).

La preocupación por este incremento en la tasa de obesidad que se ha triplicado desde los años ochenta, así como de sus fatales consecuencias, ha llevado a muchos países a monitorizar las tendencias de esta pandemia mediante encuestas periódicas tanto para conocer la prevalencia estimada como para valorar el resultado de las políticas de salud que en muchos países se implementaron para frenar su ascenso. Como toda encuesta donde la información sobre el peso y talla es proporcionada por el propio sujeto tiene sesgos, ya que, normalmente, los datos autorreferidos tienen a infraestimar el peso y a sobreestimar la talla. Pese a estas limitaciones, a la hora de realizar comparaciones en el mismo país o entre países con la misma metodología sirven al menos para conocer las tendencias generales de la población mundial. Así, en 2014 se publica un estudio donde evalúan de manera global y por países la prevalencia de obesidad y dónde se objetivan dichas tendencias desde 1980 hasta 2013. Desde 1980 se produce un incremento en la prevalencia de exceso de peso del 27,5% a un 47,1% en 2013, apreciándose un estancamiento en la tendencia ascendente en los países desarrollados en los últimos 8 años. Sin embargo, llama la atención que la obesidad está creciendo más en los segmentos de obesidad más grave, a partir de un $IMC > 35 \text{ kg/m}^2$. Así por ejemplo, en EEUU donde hay un 35% de prevalencia de obesidad, un 15% de la población presenta obesidad grave (4). En los países en vías de desarrollo siguen con una tendencia ascendente de obesidad con

tasas de hasta un 40% en algunas islas de Pacífico, Caribe, Oriente próximo y América central. (5)

1.1.3. Prevalencia de obesidad en España

En España, en 2005 se publica el estudio SEEDO (2), basado en los resultados del estudio DORICA (6) que analiza los datos de los distintos estudios nacionales entre 1990-2000 estimando la prevalencia de obesidad en la población adulta (entre 25 a 64 años) en España del 15,6%, con una proporción de obesidad por sexos mayor en mujeres (17,5%) que en varones (13,2%). El 0,3% de los varones y el 0,9% de las mujeres presentan una obesidad mórbida ($IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$), mientras que el 2 % de la población presentaba obesidad grado II ($IMC 35-39,99 \text{ kg/m}^2$). Datos más recientes de 2010, (estudio ENRICA; n= 12.036 individuos), basados igualmente en mediciones directas de peso y talla, señalan una tendencia alcista en la prevalencia de obesidad para este periodo, reflejando así mismo un cambio en la distribución de la sobrecarga ponderal por sexos en España. Estos últimos datos indican que la prevalencia actual de obesidad global es del 22,9 %, siendo mayor en los hombres (24,4 %) que en las mujeres (21,4 %) duplicándose la proporción de individuos con obesidad mórbida (tabla-2). (7)

La prevalencia de sobrepeso afecta al 39,4 % de la población estudiada (46,4 % en hombres y 32,5 % en mujeres), de tal manera que el exceso de peso, en su conjunto, afecta al 62,30 % de la población española mayor de 18 años.

Como referencia, en EEUU datos del *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) (2009-2010) a partir de mediciones individuales en población > 20 años, estiman una prevalencia de obesidad del 35,7 %, siendo el 6,3 % los que presentan obesidad mórbida (4,6 % en hombres y 8,5 % en mujeres). (8) La prevalencia en nuestro país es claramente más baja que la de EEUU, pero similar a la encontrada en Reino Unido, con un 23 % de obesidad en 2009 o en Italia, con un 24 % (9) Sin embargo, la prevalencia de

obesidad de nuestro país vecino, Portugal, obtenida en 2003-2005 en sujetos entre 18-64 años fue tan solo del 14 % (10)

Tabla 1.2: Evolución de la prevalencia de obesidad global, obesidad mórbida en la población española (estimaciones basadas en mediciones individuales de peso y talla)

	DORICA	ENRICA
Años-datos	1990-2000	2008-2010
Edad	25-64 años	> 18 años
Prevalencia global		
IMC \geq 30 kg/m ²	15,6	22,9
IMC 35-39 kg/m ²	2,01	4,2
IMC \geq 40 kg/m ²	0,63	1,2
Hombres		
IMC \geq 30 kg/m ²	13,27	24,4
IMC 35-39 kg/m ²	0,79	3,8
IMC \geq 40 kg/m ²	0,30	0,60
Mujeres		
IMC \geq 30 kg/m ²	17,56	21,4
IMC 35-39 kg/m ²	3,07	4,5
IMC \geq 40 kg/m ²	0,92	1,8

Si analizamos la distribución geográfica en España, el rango de prevalencia de obesidad en las diferentes divisiones territoriales oscila entre el 22–38 % en hombres y el 20–36 % en mujeres. Existe un gradiente norte-sur, siendo las regiones del sur de España y las islas Canarias donde la prevalencia de obesidad es mucho mayor que en el norte. Posiblemente el menor nivel socioeconómico y educacional se asocia a peor adherencia a un estilo de vida saludable y por tanto a mayor exceso ponderal. Esta distribución ha permanecido inalterable a lo largo de estos años entre ambos estudios epidemiológicos (Figuras 1.1 y 1.2)

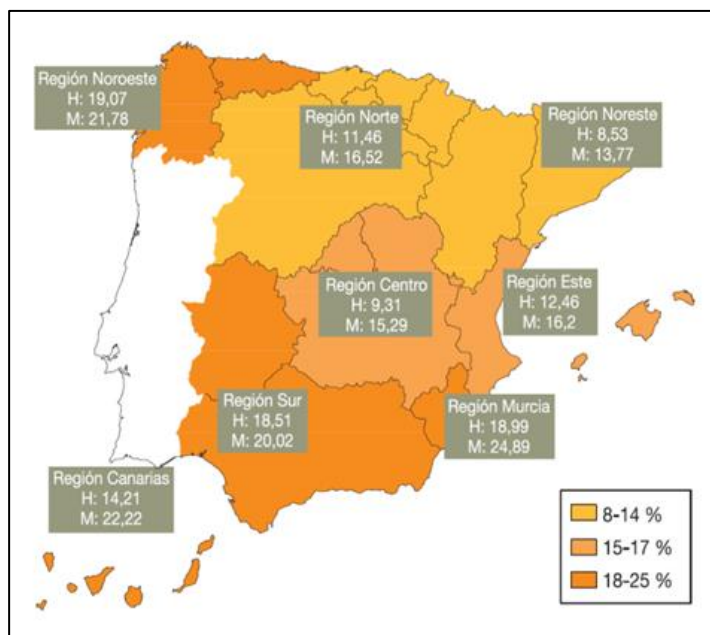


Figura 1.1: distribución geográfica de la prevalencia de obesidad en 1990-2000(estudio DORICA)

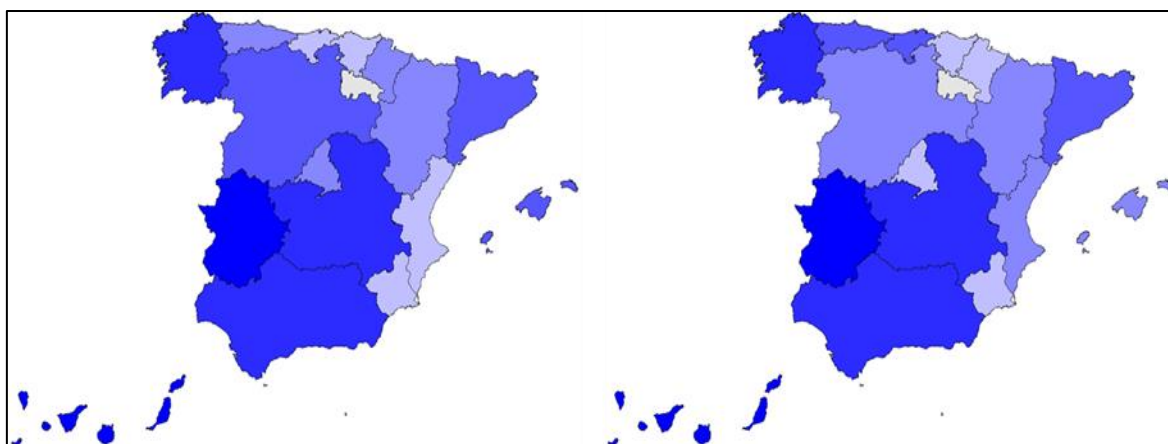


Figura 1.2: distribución geográfica de la prevalencia de obesidad en 2008-2010 (estudio ENRICA) [gráfico izquierda: hombres; gráfico derecha: mujeres]

1.1.4. Impacto de la obesidad en la morbi-mortalidad

Según datos de la OMS, en Europa, la prevalencia de obesidad se ha triplicado desde 1980 afectando el exceso de peso al 50 % de la población europea, con tasas de obesidad comprendidas entre el 15-30 %. Si se continúa

con esta tendencia, las previsiones de obesidad para 2030 alcanzarán a 1.100 millones de adultos con obesidad en todo el planeta.

El exceso de peso incrementa drásticamente el riesgo de enfermedades no comunicables serias como diabetes mellitus, hipertensión, dislipemia, apneas del sueño, cáncer, esteatohepatitis no alcohólica, pero también de otras condiciones que comprometen la calidad del paciente: osteoartritis, problemas respiratorios, coledlitiasis, infertilidad, problemas psicológicos, etc. Según la OMS, el 80 % de la diabetes, el 55 % de los hipertensos y el 35 % de las enfermedades coronarias se relacionan con el exceso de peso en los ciudadanos europeos. Comparados con los adultos en normopeso, aquellos con obesidad mórbida presentan mayor riesgo relativo (RR) de padecer diabetes (RR: 7,17), hipertensión arterial (RR: 6,38), hipercolesterolemia (RR: 1,88), asma (RR: 2,72), artrosis (RR: 4,41) y mala calidad de vida (RR: 4,19) (11). En conjunto, la obesidad es responsable del incremento de la mortalidad por las principales causas cardiovasculares y cáncer. En un estudio de seguimiento con 1,46 millones de adultos, se estimó que por cada 5 puntos de incremento de IMC por encima de 25 kg/m², se observa un aumento del 30 % del riesgo de muerte por cualquier causa, del 40 % por mortalidad cardiovascular o del 60-120 % por diabetes, enfermedad renal o hepática(12). En relación con el cáncer, en EE.UU, la obesidad es responsable del 14% de todas las muertes por cáncer en hombres y del 20% en mujeres. Pero la obesidad mórbida es responsable de un incremento del 52% de la tasa de mortalidad en los hombres y del 62% en las mujeres respecto a sujetos con normopeso (13).

Los individuos no fumadores con IMC \geq 30 kg/m² a los 40 años de edad tienen una expectativa de 6-7 años menos de vida que sus homólogos en normopeso. Si además fuman, la esperanza de vida es 13-14 años menor. Los máximos años de vida perdidos corresponden a individuos de raza blanca entre 20 y 30 años y con IMC > 45 kg/m²: 13 años para hombres y 8 años para mujeres. En el caso de los hombres esto representa un 22% de reducción en la expectativa de vida(14) (15). Estos datos se han confirmado en un estudio con 900.000 adultos, donde se ha constatado que las personas con IMC entre 30-35 kg/m², tienen una supervivencia media reducida en 2-4 años, mientras que aquellos con IMC 40-45 kg/m² disminuye en 8-10 años(16). Se puede afirmar

que la obesidad se asocia a una disminución de la esperanza de vida similar a la que se produce entre los fumadores. O dicho de otra manera, la obesidad es la primera causa prevenible de mortalidad después del tabaco. De todas formas y a pesar de estas evidencias aún no disponemos de estudios que demuestren que la pérdida de peso intencionada aumente la esperanza de vida.

1.2. JUSTIFICACIÓN E INDICACIONES DE LA CIRUGÍA BARIÁTRICA

La obesidad es un proceso crónico, multifactorial y que actualmente carece de tratamiento curativo. El tratamiento dietético junto a modificaciones del estilo de vida, ejercicio y terapia conductual, así como el tratamiento coadyuvante con fármacos, consiguen pérdidas de peso alrededor del 5-10% a medio plazo, que sin duda contribuyen a mejorar muchas de las comorbilidades asociadas a la obesidad (17). Sin embargo, a largo plazo estos tratamientos pueden tener resultados desalentadores en sujetos con obesidad mórbida, pues la práctica totalidad de los que han intentado perder peso vuelve a recuperarlo en un plazo inferior a 5 años. Incluso tratamientos intensivos del estilo de vida como el realizado a largo plazo en el estudio LOOK-AHEAD (en población obesa con diabetes), tras 9,6 años de seguimiento no se pudo constatar una disminución en las tasas de morbi-mortalidad cardiovascular respecto al tratamiento control (18). Por tanto, debido a los fracasos reiterados con la mayoría de los tratamientos basados en cambios en el estilo de vida y la limitada eficacia de los tratamientos farmacológicos en estas situaciones – cuando están disponibles-, se han buscado alternativas terapéuticas capaces de reducir las comorbilidades asociadas a la obesidad grave. Hasta ahora, la cirugía bariátrica es el único tratamiento que puede mejorar estas expectativas a largo plazo (> 5 años) en pacientes con IMC ≥ 35 kg/m². Hay datos interesantes que apuntan a que la cirugía bariátrica se asocia con menor mortalidad global a largo plazo cuando se compara con una población control de obesos no sometidos a cirugía de la obesidad, con unas tasas de reducción entre el 25-50 % según los diferentes estudios (19) (20)(21) En el estudio Swedish Obese Subjects (SOS), un estudio prospectivo, controlado, no aleatorizado con participación de 2010 obesos sometidos a cirugía bariátrica y equiparados con 2037 obesos control no intervenidos, al cabo de un promedio de 14 años de seguimiento se constató una reducción significativa de muertes cardiovasculares en el grupo de cirugía bariátrica (hazard ratio [HR] ajustado: 0,47; intervalo confianza al 95%: 0,29-0,76; p=0,002) (22) La cirugía bariátrica en suma es un tratamiento altamente coste-efectivo no solo en objetivos de

pérdida de peso sino también en la reducción de comorbilidades o el desarrollo de nuevas complicaciones a largo plazo (23) (24)

1.2.1. Indicaciones de la cirugía bariátrica

Los criterios iniciales para establecer una indicación quirúrgica del tratamiento de la obesidad fueron tradicionalmente establecidos cuando el peso excedía 45 kg o el 100% del peso ideal. A partir de 1991, un comité de expertos del Instituto Nacional de Salud (NIH) americano consideró que un paciente con obesidad debería ser candidato a cirugía bariátrica cuando el IMC fuese $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ o $\geq 35 \text{ kg/m}^2$, y que coexistieran con problemas médicos serios (25) Además de estas condiciones mínimas, se han establecido por diferentes sociedades científicas, que los pacientes deben reunir una serie de requisitos adicionales que garanticen el éxito a largo plazo de la cirugía. En la tabla 3 se muestran los criterios de selección que los pacientes con obesidad mórbida que deberían cumplir en primera instancia para ser candidatos a una cirugía bariátrica. Existen no obstante, situaciones que en razón de su beneficio-riesgo se deben plantear individualmente en el contexto del equipo multidisciplinar, como sería por ejemplo el tratamiento de la obesidad mórbida en adolescentes, aquellos otros casos que superen el límite máximo de edad o cuando un paciente tenga una obesidad grado-I (IMC 30-35 kg/m^2) (26) (27)(28) (29)

El paciente y/o sus familiares deben conocer que los procedimientos quirúrgicos a los que va a ser sometido son considerados técnicas de cirugía mayor y de alto riesgo, entre otros motivos por las comorbilidades que la enfermedad misma conlleva. La mortalidad de la cirugía bariátrica realizada por equipos experimentados actualmente es inferior al 1 % y la morbilidad quirúrgica inferior al 10%. También deben conocer que se trata de una cirugía funcional que altera la anatomía del aparato digestivo, produciendo, en algunos casos, grados variables de malabsorción intestinal y que, en ocasiones, no son técnicas reversibles. El paciente debe entender que aunque los beneficios estéticos son importantes, no son el objetivo último de la cirugía. Tampoco es el objetivo alcanzar el peso ideal, que por otro lado sólo se consigue en algo más de la mitad de los casos. Por último, debido a las

alteraciones nutricionales derivadas de las diferentes técnicas quirúrgicas, es necesario realizar un seguimiento médico del enfermo a largo plazo, probablemente de por vida, para detectar y tratar los trastornos nutricionales asociados.

Tabla 1.3: indicaciones de la cirugía bariátrica

INDICACIONES DE LA CIRUGIA BARIÁTRICA
✓ Pacientes entre 18 y 60 años
✓ $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$ o $IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$ con comorbilidades asociadas, susceptibles de mejorar tras la pérdida ponderal.
✓ Obesidad mórbida de más de 5 años de evolución.
✓ Fracaso terapéutico con los métodos convencionales
✓ Obesidad de origen primario. Descartar aquellas derivadas de otros trastornos endocrinológicos.
✓ Estabilidad psicológica: ausencia de toxicomanías(alcohol o drogas) ausencia de enfermedades psiquiátricas mayores(esquizofrenia, psicosis)retraso mental, trastornos del comportamiento alimentario(bulimia nerviosa)
✓ Capacidad para comprender los mecanismos por los que se pierde peso con la cirugía y saber que a veces los resultados no son óptimos.
✓ Saber que el objetivo de la cirugía no es alcanzar el peso ideal, sino un peso saludable.
✓ Compromiso de adhesión al seguimiento médico quirúrgico tras la intervención.
✓ Las mujeres en edad fértil deberían evitar la gestación al menos durante el primer año post cirugía
✓ Consentimiento informado después de haber recibido toda la información

1.2.2. Técnicas quirúrgicas de cirugía bariátrica

A continuación se describirán someramente las cinco técnicas de cirugía bariátrica más frecuentemente usadas. Clásicamente se habían dividido en restrictivas, malabsortivas y mixtas en función de su supuesto mecanismo de acción. En el momento actual, y por diversos motivos, esta clasificación se considera demasiado rígida. Por ello en este apartado se van a describir separadamente.

1.2.2.1. Banda gástrica ajustable (BGA).

El componente fundamental de esta técnica es la colocación de una banda de silicona que rodea la parte superior del estómago, cercana a la unión esófago-gástrica, creando un pequeño reservorio gástrico (alrededor de 15-20 ml) y un estoma calibrado. Desde su creación se han diseñado distintos modelos de banda gástrica. En la versión más comúnmente utilizada actualmente, la banda gástrica es una tira de silicona de 13 mm de ancho (variable en función de los distintos modelos del mercado) dotada de una cámara interior expandible que, cuando se cierra, forma un anillo circular de 9,75-10 cm de circunferencia interior. La banda se conecta mediante un tubo hueco del mismo material de 50 cm de longitud que sirve para conectarlo con el puerto de acceso a nivel subcutáneo. El nivel de restricción gástrica impuesto por la banda puede ajustarse mediante la infusión de suero salino a través de este dispositivo subcutáneo y por ello hoy día hablamos de banda gástrica ajustable (figura 1.3). La BGA se considera una técnica muy segura, con pérdidas porcentuales de sobrepeso a largo plazo algo inferior al 50 % (30) Datos procedentes de registros europeos le otorgan una mortalidad del 0,1% (31) Además, es, teóricamente, una técnica completamente reversible dado que no implica una modificación quirúrgica del tracto gastrointestinal.



Figura 1.3: representación esquemática de la banda gástrica ajustable

1.2.2.2. Gastrectomía vertical (GV).

La GV es un procedimiento que implica la resección de aproximadamente un 80% o más del estómago, incluyendo el fundus y la curvatura mayor, de forma que el estómago se convierte en un reservorio tubular con baja distensibilidad. Esta técnica fue descrita por primera vez en

1998 (32) (33), como la primera parte del cruce duodenal o más tarde como técnicas de primer paso en pacientes super-obesos (IMC >50 kg/m²) (34) (35). En este contexto la pérdida de peso asociada a la GV serviría para disminuir la morbimortalidad de la manipulación intestinal propia del cruce duodenal. Sin embargo, con el tiempo, y en vista de los buenos resultados, la GV ha ido ganando popularidad como técnica quirúrgica única, independiente y válida para todos los grados de obesidad (36) (37). Existen variaciones técnicas en la manera en que se realiza la GV. Por una parte existen variaciones en la distancia respecto del píloro a la que se inicia la incisión que luego se seguirá proximalmente (habitualmente de 3 a 5 cm) para permitir mantener una parte representativa del antro que facilite un adecuado vaciamiento gástrico (figura 1.4). Por otra, existen diferencias en el tamaño del fiador que se utiliza para guiar la incisión vertical. Estos fiadores tienen un rango de tamaño que va de los 32 a los 60 French. De modo análogo a la BGA, podríamos decir que la GV es una cirugía segura asociada a baja mortalidad operatoria y baja morbilidad post-quirúrgica (31). Los resultados de pérdida de peso, expresados como porcentaje de sobrepeso perdido son del 59,3 % en el primer año al 52 % a los 5 años en la experiencia de profesionales que han realizado GV (37), pero hay datos procedentes de una revisión sistemática de publicaciones que apuntan a una pérdida porcentual del sobrepeso del 59,3 % a más de 5 años (38). Datos del registro español de GV sobre un total de 2.345 pacientes recogidos en 2012, señalan que la mayoría de las sondas empleadas fueron iguales o inferiores a 36 French (79 % de los casos). La tasa global de complicaciones es del 15,1 % y la mortalidad del 0,8%. La evolución de la pérdida del exceso de peso a lo largo de 5 años, que oscila entre el 68 % en los dos primeros años y el 62 % a 5 años. (39).

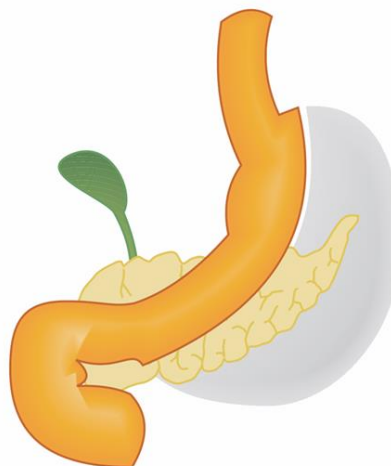


Figura 1.4: representación esquemática de la gastrectomía vertical.

1.2.2.3. Bypass gástrico (BG)

Esta técnica consiste en la creación de un pequeño reservorio gástrico (15-20 ml) utilizando el 1/3 proximal del estómago (componente restrictivo) que luego se anastomosará a yeyuno (gastro-yeyunostomía), excluyendo por tanto el contacto del alimento con la mayor parte de estómago y duodeno y retrasando el contacto del mismo con las secreciones pancreáticas y biliares (componente malabsortivo).

Para construir la gastro-yeyunostomía se divide el yeyuno a una distancia variable a partir de 35 a 50 cm desde el ángulo de Treitz. La parte distal a la división se anastomosa al reservorio gástrico proximal constituyendo el asa de Roux o asa alimentaria. La parte proximal a la división, constituida por parte del estómago, duodeno y una parte de yeyuno formará el asa bilio-pancreática. En esta última, que es donde se vierten las secreciones biliares y pancreáticas necesarias para la absorción de los nutrientes, queda anastomosada distalmente a la gastro-yeyunostomía a una distancia de entre 75 y 200 cm (figura 1.5). La pérdida promedio de exceso de sobrepeso alcanza un 60-65 % a largo plazo (40) (41) o en términos de porcentaje de pérdida de peso alrededor de un 37 % a 1-2 años y del 25 % a 10 años (42).

Algunos autores realizan esta anastomosis a 250 cm en pacientes con un grado de obesidad más elevado buscando un mayor componente de malabsorción. Esta variante se conoce como BG distal. Pese a la complejidad de la técnica el BG es también una técnica segura, con una mortalidad quirúrgica de alrededor de un 0,5% en centros con experiencia (31).

Por el equilibrio entre eficacia y seguridad, el BG es considerado hoy día como la técnica quirúrgica de referencia.

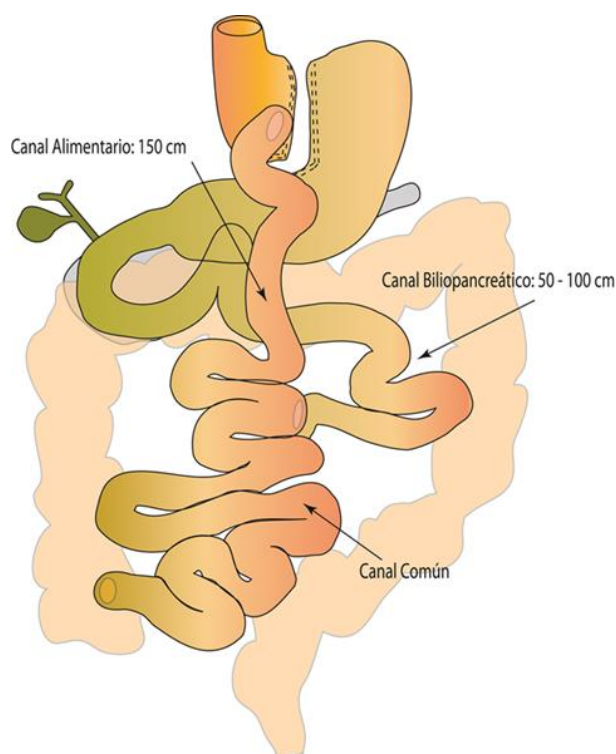


Figura 1.5: representación esquemática del bypass gástrico

1.2.2.4. Derivación bilio-pancreática (DBP).

En esta técnica quirúrgica se crea un reservorio gástrico mediante una gastrectomía horizontal conservando el 1/3 proximal del estómago. El objetivo de esta gastrectomía no es tanto restringir la capacidad del estómago para contener alimento como reducir la producción ácida gástrica y disminuir así la exposición intestinal al mismo. Tal y como se muestra en la Figura 1.6, el reservorio gástrico se anastomosa al íleon (gastroileostomía) creando un asa

alimentaria de unos 200-300 cm. El duodeno y yeyuno excluidos forman la llamada asa bilio-pancreática. La capacidad absorbente tras la DBP queda determinada por la longitud a la que se realiza la anastomosis del asa biliopancreática y el asa alimentaria, que en general se sitúa entre 50 y 100 cm antes de la válvula íleo-cecal. En esta zona, asa común, es en la única en la que se produce una interacción entre sales biliares y secreciones pancreáticas (figura 6). La complejidad técnica de esta cirugía implica una mortalidad algo mayor, alrededor del 0,8% (31). Los datos de pérdida de peso (% sobrepeso perdido) a largo plazo realizados en más de 2.500 pacientes con esta técnica se mantienen inalterados (72 % a 2 años, 74 % a 10 años, y 76 % a 15 años) (43)

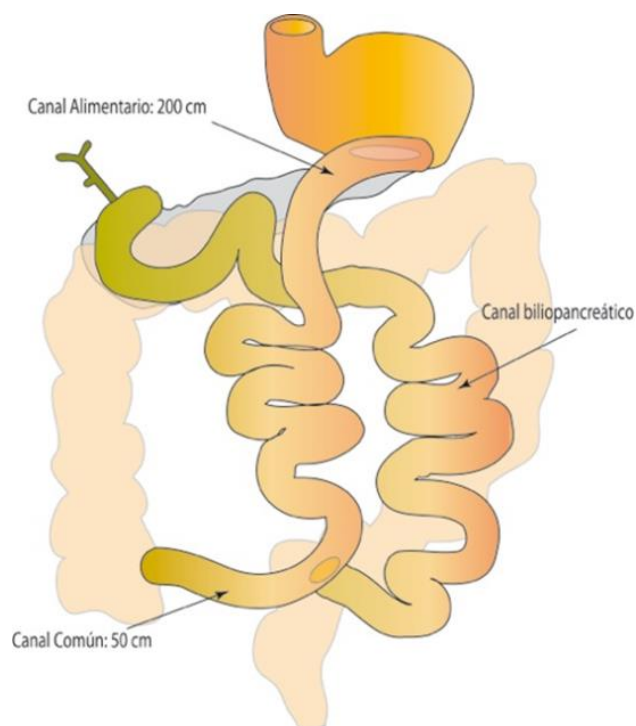


Figura 1.6: representación esquemática de la derivación biliopancreática.

En nuestro país se introdujeron variaciones técnicas de la DBP de Scopinaro como fueron la técnica de Larrad y la preservación del estómago distal. En la primera, iniciada en 1998, la técnica consiste en dejar un reservorio gástrico pequeño (gastrectomía subcardial), realizar un canal biliopancreático corto (50 cm desde el ángulo de Treitz), manteniendo como canal alimentario casi todo el intestino delgado (más de 300 cm) y respeta el canal común a 50

cm de la válvula ileocecal (figura 1.7). La pérdida de exceso de peso a 15 años en obesos mórbidos es de $75,8 \pm 11,2 \%$ y en súper-obesos mórbidos de $60,2 \pm 11,8 \%$ (44).

La preservación del estómago distal es una variante técnica introducida por Joaquín Resa en el Hospital Royo Vilanova de Zaragoza en el año 2000, en las que simplificaba la técnica original de Scopinaro dejando el estómago distal (previa evidencia de ausencia de patología gástrica) y confeccionando un canal común de 60 cm y un asa alimentaria variable entre 200 y 300 cm, dependiendo de las características del paciente. (45)

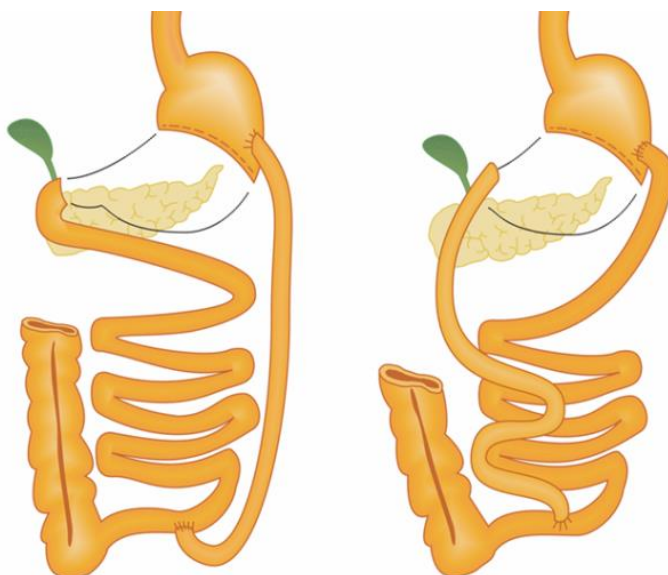


Figura 1.7: representación esquemática de la derivación biliopancreática de Scopinaro (izquierda) y la modificación técnica de Larrad (derecha). La extensión de las asas biliopancreáticas y alimentarias es diferente, manteniendo la misma longitud del canal común.

1.2.2.5. Cruce duodenal (CD).

El cruce duodenal (CD) es una variante de la derivación biliopancreática difiriendo de la misma únicamente en la forma de la gastrectomía. En el CD se realiza una gastrectomía vertical al estilo de la que se realiza en la GV descrita anteriormente pero de mayor tamaño. Para el calibrado de la gastrectomía se utiliza también la llamada sonda de Foucher,

pero en este caso habitualmente se usan sondas de 50 a 60 french a diferencia de las de 34 a 40 french comúnmente usadas en la GV. A continuación se realiza el tiempo intestinal, procediendo al contaje de las asas desde la válvula ileocecal. Se deja un asa común de unos 75-100 cm y un asa alimentaria de 200-250 cm, siendo el resto biliopancreática (aproximadamente se deja entre el 50-60 % del asa biliopancreática excluida, suficiente como para no tener malnutrición proteica) (figura 1.8).

Las pérdidas de peso a 10-15 años se encuentran en el mismo rango que la DBP de Scopinaro (46)

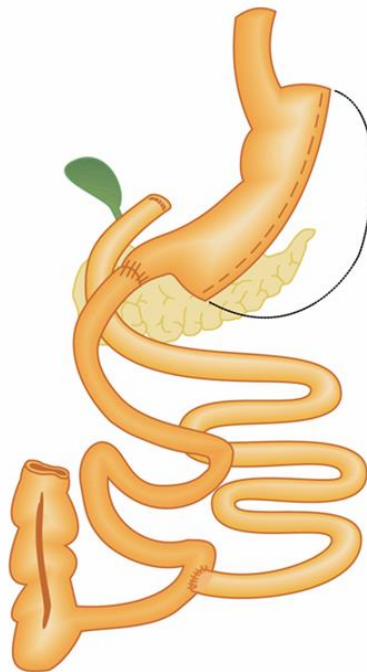


Figura1.8: representación esquemática del cruce duodenal

1.2.2.6. Bypass duodenoileal en una anastomosis con gastrectomía vertical (SADI-S, single-anastomosis duodeno-ileal bypass with sleeve gastrectomy)

Es una técnica modificada del cruce duodenal, introducida en el año 2007 en el hospital Clínico San Carlos de Madrid, con la intención de simplificar

una técnica compleja, como el CD, al emplear una sola anastomosis intestinal (duodeno-ileal) (47).

Tras realizar una GV con una sonda de 18 mm (54 French), se secciona el duodeno donde se anastomosa más tarde el íleon de forma isoperistáltica. La sección ileal se produce a 250 cm de la válvula ileocecal, ejerciendo simultáneamente como rama alimentaria y canal común. Los resultados del exceso de peso medio perdido durante 5 años se mantienen prácticamente inalterables, alrededor del 95 % (48)(49). Esta técnica tiene algunas ventajas adicionales respecto a la biliopancreática tipo Scopinaro. Al preservar el píloro, la incidencia de síndrome de dumping es menor. Por otro lado la conservación de la cámara gástrica (aunque reducida) y la primera porción duodenal mantiene intactas la formación de pepsina, factor intrínseco, gastrina, así como una adecuada absorción de hierro. Con respecto al cruce duodenal, la anastomosis en un asa sin realización de un asa en Y de Roux y sin necesidad de abrir el mesenterio (con riesgo de herniaciones), simplifica la técnica y reduce las complicaciones (figura 1.9).

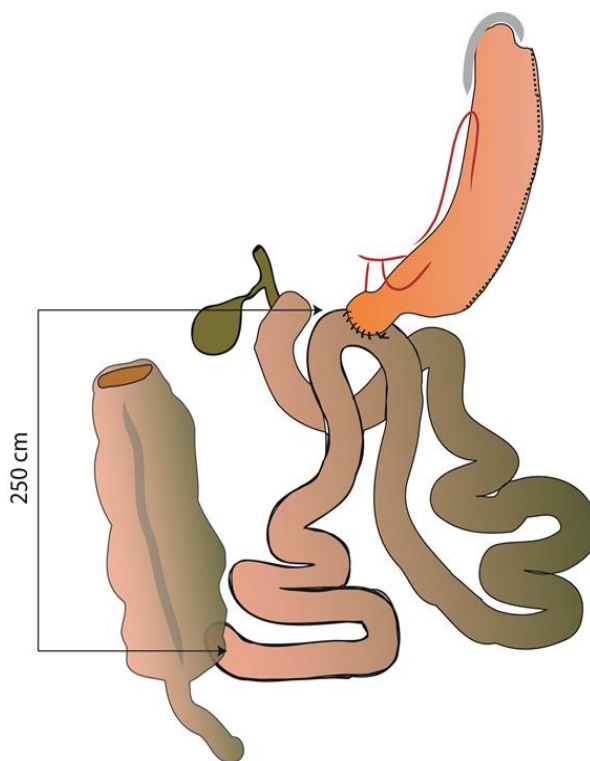


Figura 1.9: representación esquemática del SADI-S

1.2.3. Tendencias de las técnicas quirúrgicas bariátrica en Europa y España.

Los últimos datos disponibles de los procedimientos bariátricos a nivel mundial en 2013 (468.609 cirugías), EEUU/Canadá es la región que más cirugías realizó (154.276), mientras que en Europa se efectuaron 125.185 (el 97,13 % por vía laparoscópica) (50). El bypass gástrico sigue siendo la técnica de referencia en Europa, con un 38 % de las cirugías, pero seguida de muy cerca por la gastrectomía vertical (37 %), mientras que la banda gástrica ajustable cayó desde un 63,7 % en 2003 al 15% en 2013 (figura 1.10).

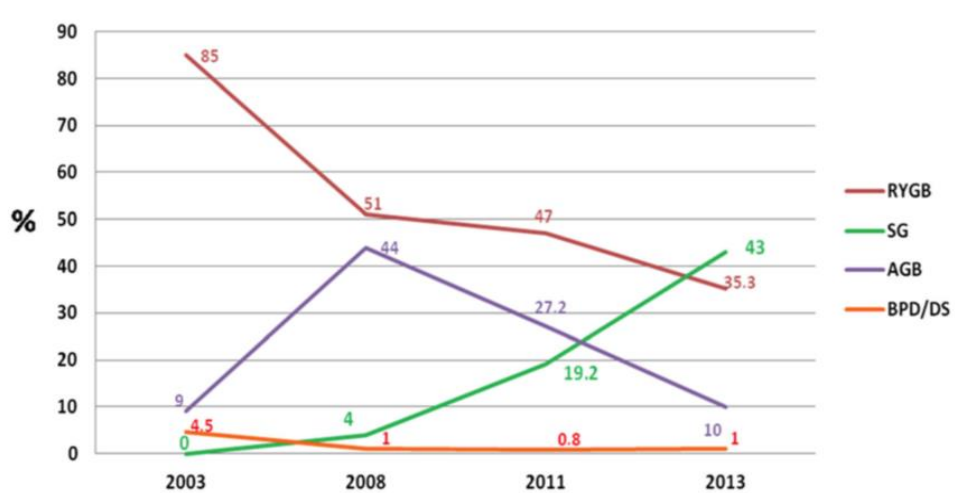


Figura1.10: Tendencias de las técnicas en Europa entre 2003-2013 (50)

Los datos del registro español (a pesar de estar incompleto) para ese año fue de 2.425 procedimientos (98,14 % por laparoscopia). Las técnicas más habituales fueron: bypass gástrico (42,4 %), gastrectomía vertical (33,7 %), derivación biliopancreática/cruce duodenal (13,6 %), mini-bypass gástrico (6,2 %), banda gástrica ajustable (1,15 %), plicatura gástrica (0,95 %) y otros (0,12 %). La mayoría de las técnicas se realizan en centros con una actividad entre 50-100 cirugías bariátricas/año (50 % de los centros), mientras que el 36,1 % de los centros realizan menos de 50 cirugías/año y solo el 13,9 % de los centros superan las 100 cirugías al año (si lo comparamos con el 20 % promedio en Europa). En cualquier caso, las cirugías bariátricas en España se realizan en el

0.0052 % de la población de referencia (46.647.421 habitantes), una tendencia similar a nivel mundial que no supera el 0,01 % (50).

1.3. IMPACTO DE LA CIRUGÍA BARIATRICA EN LA HOMEOSTASIS ENERGETICA Y HORMONAS GASTROINTESTINALES.

1.3.1. Control periférico de la homeostasis energética.

La función principal del intestino es la digestión y la absorción de nutrientes, y el sistema neuroendocrino del tracto intestinal, es quien optimiza este proceso a través de la regulación del apetito, controlando tanto el inicio como la finalización de la ingesta así como la entrega de los nutrientes en los distintos compartimentos del intestino (51). Se han descrito expresiones de más de 30 genes y 100 péptidos activos a lo largo de todo el tracto gastrointestinal considerado como el mayor órgano endocrino del organismo. Estas señales neurohumorales, secretadas con el paso del alimento a lo largo del tracto digestivo, están implicadas en gran número de funciones, actuando en otras glándulas exocrinas, músculo liso y nervios periféricos, de tal manera que, en su conjunto, controlan y regulan la ingesta y digestión de nutrientes.

Existen dos circuitos para mantener la homeostasis entre la ingesta, las reservas nutricionales, y el gasto energético de un individuo a través de distintas señales que comunican el sistema nervioso central, intestino delgado y tejido adiposo. El primer circuito, lo componen señales a largo plazo, que informan al sistema nervioso central del estado nutricional y adiposidad del individuo, a través hormonas como la leptina y la insulina. El segundo circuito, son señales a corto plazo, neurales y endocrinas que controlan las sensaciones de hambre y de saciedad y que están implicadas en el inicio de la ingesta y en su finalización, estas son la distensión gástrica, la composición química del bolo alimentario y la secreción de hormonas gastrointestinales a lo largo del tracto intestinal en respuesta a el paso de nutrientes (figura 1.11). A su vez ambos circuitos se encuentran conectados y las hormonas que controlan la homeostasis a largo plazo como la leptina o la insulina pueden acabar influenciando en la regulación a corto plazo; así, la insulina y la leptina actúan en el hipotálamo aumentando su sensibilidad a ciertas hormonas como la CCK

(52) o bien aumentan la producción de GLP-1 actuando sobre los receptores de leptina e insulina que hay en las células L intestinales(53).

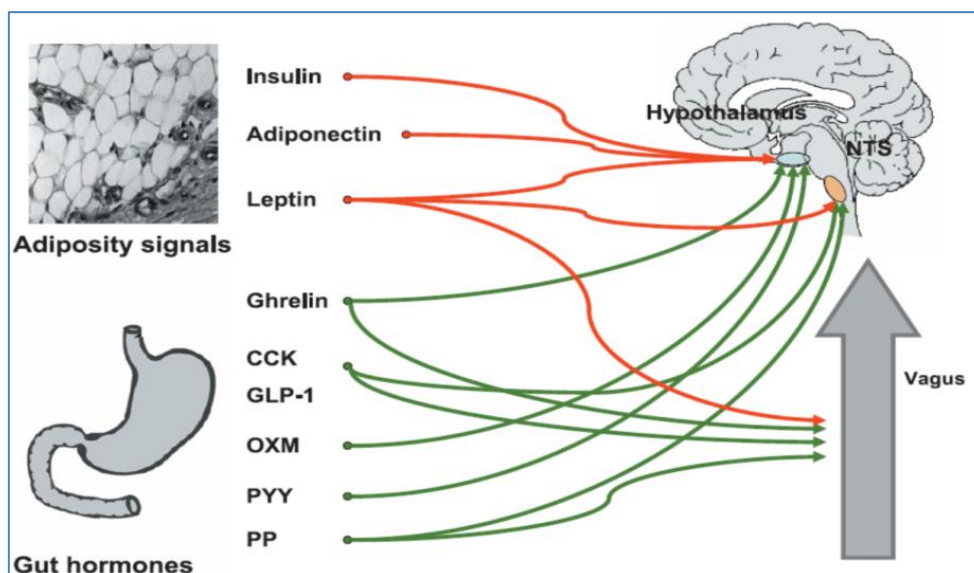


Figura 1.11: Circuitos de control de la homeostasis energética. Señales a largo plazo (rojo), señales a corto plazo (verde)

El control de la ingesta comienza con los mecanorreceptores (miden la tensión, el volumen y distensión) y quimorreceptores (que detectan cambios en la composición nutricional, la osmolaridad y el pH). Ambos, son sensores neuronales dispersos por toda la pared gástrica y llevan la información a través de fibras aferentes del nervio vago, que inerva todo el tracto gastrointestinal, y nervios espinales al complejo dorso vagal, compuesto por la zona medial y dorso medial del núcleo del tracto solitario (NTS), también llevan información al área postrema y núcleo dorsal motor del nervio vago.

En el hipotálamo y tronco cerebral se integran estas señales desde el tracto gastrointestinal/ complejo dorsovagal con otras procedentes de la corteza cerebral y el sistema límbico, lo que hace que por encima de los requerimientos homeostáticos, exista una implicación emocional y psicosocial hacia la ingesta. En el hipotálamo, especialmente en los núcleos paraventricular, dorsomedial y núcleo arcuato existen dos poblaciones neuronales con efectos opuestos sobre la ingesta: por un lado, aquellas que

coexpresan neuropeptido Y (NPY) y agouti-related peptide (AgRP) que tienen una potente acción orexígena estimulando la ingesta y, en contraposición, otro grupo de neuronas que coexpresan proopiomelanocortina (POMC) y el transcriptor regulador de cocaína-anfetamina (CART) con clara acción anorexígena que se encarga de suprimir la ingesta mediando la percepción de saciedad y plenitud. Estas conexiones entre el sistema periférico y central se han investigado a través de varias vías (54): la estimulación vagal, a través de una distensión producida por un balón intragástrico, induce saciedad, mientras que la infusión de soluciones ricas en grasa, hidratos de carbono y proteínas en el intestino proximal, que también contribuye a reducir el tamaño de la comida. Todos estos efectos son bloqueados cuando se utiliza capsaicina (55) o a través de una intervención quirúrgica que produzca una denervación vagal.

La ingesta también está controlada por la secreción de hormonas tras el paso de nutrientes por el intestino. Estas pueden ejercer su acción, de manera paracrina, actuando en órganos cercanos como páncreas, o vesícula biliar, neuronal actuando como neurotransmisor del nervio vago o directamente desde la circulación a través del área postrema, que está situada en el techo del cuarto ventrículo, (en una posición superior al NTS) produciéndose un estímulo orexígeno/ anorexígeno directamente desde el torrente circulatorio.

La función del conjunto de estas hormonas que se secretan como respuesta a la ingesta es ejercer un *feed-back* negativo; es decir, la mayoría de las hormonas actúan como anorexígenos potenciando la finalización de la ingesta. En la primera parte del tracto intestinal, duodeno y yeyuno, como respuesta al paso del alimento y a la distensión gástrica, encontramos la secreción de péptidos inhibidores de la ingesta y promotores de la digestión como colecistoquinina (CCK) y polipéptido inhibidor gástrico (GIP). En la parte final del tracto intestinal, al paso del bolo alimentario por el íleon terminal, se produce la secreción por las células L de los péptidos derivados del proglucagon (GLP1, oxintomodulina) y péptido YY (PYY). Estas hormonas son las mediadoras del llamado "freno ileal" (56), fenómeno por el cual la presencia de nutrientes en el íleo distal resulta en una disminución de la

motilidad gastrointestinal, disminuyendo el apetito y por ende la ingesta de alimento. Además, el páncreas juega un papel importante en este proceso, no solo como secretor de las enzimas digestivas sino como productor de hormonas paracrinas y endocrinas que regulan la respuesta a la ingesta: en las células β del páncreas, la amilina se secreta junto con la insulina; desde las células F se secreta el polipéptido pancreático (PP) y desde las células α el glucagón.

Como principal hormona orexígena y con un papel fundamental en el inicio de la ingesta está la ghrelina. De manera simultánea es secretada la obestatina, ambos péptidos sintetizados en su mayoría en el antro y fundus gástrico aunque también se sintetiza en otros tramos del intestino delgado.

Por último, la ingesta está controlada por los depósitos energéticos del individuo, las conocidas como "señales de adiposidad" que están reguladas básicamente por la leptina (secretada en su mayoría por los adipocitos) y por la insulina (procedente de las células β del páncreas). Ambas se liberan de una forma activa y continua, suministrando un mensaje constante al núcleo arcuato del hipotálamo, proporcional a la grasa corporal total y generando señales anorexígenas. La leptina tiene un patrón diurno y su secreción no se encuentra relacionada con las ingestas como la insulina que, aparte de esa secreción constante proporcional a la grasa corporal (57), tiene incrementos puntuales en respuesta a las comidas.

1.3.2. Impacto de la cirugía bariátrica en la homeostasis periférica. Cambios neurales, mecánicos y hormonales.

Aunque en los primeros tiempos de la cirugía bariátrica se desarrollaron técnicas con la intención de crear malabsorción, los estudios más recientes indican que es la reducción en la ingesta calórica y no tanto la malabsorción lo que produce disminución del peso (58). Lo que está por dilucidar es conocer cuáles son los mecanismos que consiguen una menor ingesta.

La intervención bariátrica produce modificaciones anatómicas que alteran la inervación del tracto gastrointestinal y consiguen secreciones exageradas de hormonas gastrointestinales e inhiben la secreción de otras. Estas alteraciones, mecánicas, hormonales y neuronales crean un nuevo equilibrio funcional que contribuye a la pérdida de peso. Por tanto a la creencia tradicional de que la cirugía bariátrica actúa solo limitando el espacio para la ingesta o disminuyendo la absorción de nutrientes se debe añadir la implicación de las hormonas gastrointestinales y la inervación del tracto gastrointestinal en la pérdida de peso(59).

La preservación del nervio vago en la cirugía parece influir en una mayor pérdida de peso (60). El nervio vago ejerce su acción a través de los mecanorreceptores del tracto gastrointestinal y además, simultáneamente la secreción de algunas hormonas en el intestino al paso de los nutrientes, actúan como neurotransmisores a través del nervio vago. Tras una cirugía bariátrica, las presiones ejercidas con el paso del bolo alimentario entre los distintos compartimentos del tracto digestivo, alterados tras la intervención, estimularían en mayor medida el vago y potenciaría su acción saciante. Hay estudios que demuestran que el paso del alimento desde esófago al pequeño remanente gástrico de un bypass gástrico produce sensaciones de saciedad mediadas por el vago, que reducen el tamaño de la ingesta (61). Un efecto parecido se produce en técnicas como la banda gástrica ajustable, donde no solo se produce un efecto restrictivo de la comida, sino también un efecto saciante a través del incremento de la presión intraluminal que estimula el nervio vago hacia el tronco cerebral produciendo sensaciones de saciedad. Por tanto, la restricción no es el mecanismo último para la pérdida de peso en esta técnica e incluso algunos autores lo apuntan como una complicación que debería evitarse (59).

Respecto a los cambios mecánicos que se producen en las intervenciones bariátricas han ido perdiendo protagonismo con publicaciones que demuestran que no influyen de manera determinante en la pérdida de peso. No existe consenso sobre la influencia del remanente gástrico en el BG (62)(63) o del volumen gástrico de la GV(64). La presencia o no de píloro, en contra de lo que la lógica nos sugiere, no explica la velocidad del vaciado

gástrico. Tanto en el BG donde no hay esfínter duodenal, como en las técnicas con preservación del píloro como DBP-CD o GV existe un vaciado gástrico rápido, superior a las personas no intervenidas, seguidas de un tránsito de los nutrientes por un intestino acelerado. Parece que la alta presión intraluminal que se produce tras la ingesta, así como la escisión del marcapasos gástrico, puede jugar un papel en esta situación que hace que técnicas tan sencillas como tubulización gástrica tengan respuestas hormonales casi de la misma magnitud que en la DBP o BG. (65)

1.3.3. Hormonas implicadas en el control del apetito y sus cambios tras la cirugía bariátrica.

Desde el punto de vista de las hormonas gastrointestinales, las técnicas bariátricas se clasificarían como aquellas que afectan sólo al estómago y a las hormonas ahí secretadas (banda gástrica y gastrectomía tubular); aquellas que alteran la anatomía sólo del intestino (exclusión duodenal) y aquellas técnicas más complejas que se benefician de los cambios de ambas técnicas, donde se ve afectado el intestino delgado y el estómago de una u otra manera. A estas hormonas hay que añadir la leptina, que aunque no se produce en el tracto gastrointestinal, tiene un papel importante en la regulación central del apetito, actuando por los mismos sistemas que las propias hormonas gastrointestinales y por tanto su secreción se ve alterada tras la intervención bariátrica. Hay estudios que demuestran cómo una buena supresión del apetito, probablemente explicada tanto por una correcta manipulación del vago como por unas secreciones hormonales que favorezcan un estado metabólico anoréxico (por ej, una adecuada supresión de ghrelina y una buena estimulación de GLP1) son claves para el éxito de estas intervenciones (66).

1.3.3.1. Hormonas gástricas:

Ghrelina: péptido de 28 aminoácidos descrito en 1999, codificado por el cromosoma 3p junto con la obestatina. Como otros muchos péptidos, la

ghrelina procede de una prope-ghrelina de 117 aminoácidos que progresivamente se va escindiendo para dar pre-ghrelina (94 aminoácidos) y ghrelina-28, merced a la acción de la proconvertasa 1/3. La ghrelina corresponde al fragmento N-terminal de la pre-ghrelina mientras que el fragmento C-terminal corresponde a la obestatina. Durante la modificación post-traslacional de la proteína precursora de ghrelina, el residuo serina-3 es acilado con un ácido graso de 8 átomos de carbono (octanoato). La enzima responsable de esta reacción es la *ghrelin O-acyltransferase* (GOAT), una reacción clave ya que, aunque la forma circulante mayoritaria sea la ghrelina no acilada, únicamente la forma acilada es la responsable de las acciones biológicas de la hormona, incluyendo la acción sobre la hormona de crecimiento, el apetito, la secreción de insulina o la adiposidad (67)

Actualmente, aunque se conoce poco, se han descrito funciones metabólicas de la isoforma des-acyl-ghrelina, algunos autores hipotetizan sobre un efecto anorexígeno de la isoforma pero hay resultados contradictorios al respecto (68).

La acyl-ghrelina es el ligando natural del receptor secretagogo de la hormona de crecimiento (GHSR) que, en el cerebro, se expresa principalmente en el hipotálamo, aunque también encontramos este receptor en la hipófisis y en el núcleo motor dorsal del vago y en las neuronas preganglionares parasimpáticas. En el tejido periférico encontramos este receptor en los islotes pancreáticos, tiroides, glándulas adrenales, pulmón y corazón (69).

La administración de este péptido tanto por vía central como periférica, incrementa la ingesta de alimento y produce aumento de peso. La evidencia sugiere que la acción central de acyl-ghrelina se produce a través del estímulo de neuronas NPY/AGRP del núcleo arcuato, y desde la periferia, el nervio vago y el tronco cerebral integran estas señales que inducen a la ingesta (70). La ghrelina, en su forma activa, es la única hormona orexigénica que tiene efecto periférico, otros péptidos como el NPY, orexinas, agouti-related peptide (AGRP), melanocortin-concentrating hormone (MCH) y galanina solo estimulan el apetito cuando son administrados directamente en el sistema nervioso central (71). Además, en humanos se ha establecido un ciclo circadiano de la

ghrelina con un incremento durante el día y una disminución sobre las 9 de la noche (72); este ritmo circadiano parece que tiene una amplitud reducida en los pacientes obesos con tendencia a ingestas nocturnas (73).

La ghrelina es secretada en un 90% en el fundus gástrico del estómago y duodeno, a partir de dos tipos distintos de células oxínticas: una de ellas secretan los péptidos a la luz del estómago mientras otras se encuentran cercanas a los capilares de la lámina propia, secretando la ghrelina al sistema vascular. Órganos como páncreas, hipófisis, riñón y placenta y una región muy limitada del núcleo arcuato del hipotálamo son los responsables del 10% restante de la secreción de ghrelina. Este péptido, aumenta durante los periodos de ayuno o en condiciones relacionadas con un equilibrio energético negativo como ayuno prolongado (dieta), anorexia nerviosa (74) o caquexia secundaria a patologías severas como EPOC e ICC, así como en enfermedades genéticas como en el síndrome de Prader-Willi, donde encontramos concentraciones de ghrelina muy superiores a los individuos normales (75). Por el contrario, sus concentraciones disminuyen tras la ingesta, con la hiperglucemia o en la obesidad (76). La supresión que se produce de la ghrelina tras la ingesta está relacionada con el tipo de alimento ingerido; así, los hidratos de carbono son el estímulo más potente para la inhibición de este péptido seguido de proteínas y lípidos.

De la ghrelina se han descrito multitud de funciones distintas a las propias procedentes del estímulo del apetito y regulación de sensación de hambre: estimula la secreción de hormona de crecimiento, influye en el vaciado gástrico e incrementa la motilidad del duodeno, debido a su estructura muy similar a la motilina. Además, existen evidencias que sugieren un papel antiinflamatorio y un efecto vasodilatador independiente de óxido nítrico. Otras acciones incluyen el incremento en la contractilidad cardíaca, la densidad mineral ósea, mejoría de los parámetros de caquexia en pacientes con cáncer, diálisis o enfermedades pulmonares avanzadas, e influir en el ciclo REM del sueño (77)(78). Ambas isoformas de la ghrelina tienen un papel importante en la homeostasis de la glucosa; la administración de acyl-ghrelina produce incremento de glucosa e insulina ya que media la secreción de

glucosa desde el hepatocito, de la misma manera que la isoforma des-acy ghrelina inhibe esa acción (68).

Se están desarrollando moléculas antagonistas de la ghrelina que irían destinadas a tratar la obesidad, y otras moléculas agonistas dirigidas para tratar otras muchas afecciones donde la ghrelina pueda jugar un papel importante como aquellas afecciones que producen caquexia como cáncer o diálisis (79)(80) o incluso como tratamiento de la gastroparesia (81) (82).

En las personas obesas las concentraciones basales de ghrelina son menores (83) que en los delgados, al mismo tiempo que se aprecia en los obesos una supresión postprandial de ghrelina menor (84). Se han sugerido dos efectos de la ghrelina en relación a la homeostasis energética: uno, a corto plazo (estimulando la ingesta de comida) y otro efecto a largo plazo sobre el control de los depósitos de tejido adiposo, ya que sus concentraciones son inversamente proporcionales al IMC.

Tras la cirugía bariátrica (tabla1.4), los cambios en ghrelina están relacionados fundamentalmente con los cambios anatómicos producidos por las técnicas quirúrgicas, y es importante resaltar que la preservación o no del nervio vago durante el acto quirúrgico puede hacer variar estas concentraciones. Esto es especialmente relevante en el BG, donde se preservan células productoras de ghrelina pero se ha podido dañar el nervio vago durante el acto quirúrgico. Estudios donde se ha determinado la ghrelina en dos tiempos tras la intervención: precoz y tardíamente, se observa como en un primer momento la ghrelina disminuye, pero esas concentraciones e igualan o incluso superan con el tiempo a los encontrados en la pre cirugía (85-88). Por tanto, tras el BG encontramos resultados poco concluyentes respecto a esta técnica y sus efectos sobre la ghrelina. Algunos estudios encuentran disminución de las concentraciones basales y postprandiales tras la cirugía (89), otros no encuentran diferencias entre los niveles pre y post cirugía (87) (90) (91), mientras que diferentes trabajos reseñan un incremento de la hormona tras la intervención (86) (92). Se han postulado distintas teorías para explicar esos cambios. Además del efecto que la escisión del vago puede tener en los resultados, la configuración del reservorio gástrico influye ya

que un reservorio vertical vs un reservorio horizontal, deja excluido el fundus y por tanto las células donde hay mayor producción de ghrelina (59) (93). Además, otros factores como la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia están inversamente relacionada con las concentraciones de ghrelina (94).

Tras la DBP encontramos estudios que señalan disminuciones al año de la ghrelina (95) algunas temporales (96) y otros estudios donde no se demostraron diferencias entre el antes y el después de la intervención quirúrgica (97) (98). Por último, otros trabajos con esta misma técnica refieren un incremento post quirúrgico de la hormona (93) (99) (100). Es importante tener en cuenta si la DBP incluye o no un cruce duodenal, ya que en esta modalidad quirúrgica la disminución del volumen gástrico se realiza con una gastrectomía vertical (96) a diferencia de la técnica descrita por Scopinaro (99) que conlleva una gastrectomía horizontal, manteniendo el fundus intacto.

También, en aquellos pacientes que se someten exclusivamente a una gastrectomía vertical (GV), donde el fundus gástrico se elimina, se observan bajas concentraciones de ghrelina de manera precoz (88) (91) (106) (107) y mantenidos en el tiempo (104) (108). Cuando se compara la GV con los cambio de la ghrelina tras un BG, destaca sobre todo unas menores concentraciones basales de la hormona, más mantenidas en el tiempo y una respuesta plana al estímulo de la ingesta frente al grupo de GB que mantiene el patrón de supresión postprandial fisiológico. (102) (104) (105).

En aquellas técnicas restrictivas como la gastroplastia vertical bandeada (GVB) o la banda gástrica, en la mayoría de los estudios no encuentran modificaciones en las concentraciones de ghrelina (86) (109), aunque otros investigadores incluso encuentran elevaciones de sus concentraciones tras la cirugía (93) (110) (111).

Tabla 1.4: Resumen de estudios sobre modificaciones de ghrelina tras cirugía bariátrica

Estudio	Paciente y cirugía	Tipo estímulo	Seguimiento	Resultados
Scopinaro et al. 2005 (43)	24BG	-	Pre cirugía 2 meses 12 meses	- Mayores niveles basales ghrelina T tras la intervención
Kotidis et al. 2006 (96)	15 BPD-CD(2DM)	-	Pre cirugía 18 meses	- Diminución de la ghrelina total basal tras DBP-DS
Le Roux et al. 2007 (90)	16BG	Comida Mixta	2 días 4 días 7 días 42 días	- Sin cambio en los niveles de ghrelina.
Roth et al. 2008 (101)	18 BG	SOG	Pre cirugía 2 años	- Ghrelina T. disminuye tras la intervención
Karamanakos et al. 2008 (102)	16BG(6 postprandial) 16GV(6 postprandial)	Comida mixta	1 mes 3 meses 6 meses 12 meses	- Menores niveles basales y post prandiales de ghrelina T. tras GV - Se mantiene patrón postprandial con supresión mayor 2 horas post ingesta en GV vs BG
García Fuentes et al. 2008 (92)	38 DBP 13 BG 29 controles delgados	-	Pre cirugía 7 meses	- Ghrelina T. menor en obesos frente a controles. - Incremento de ghrelina T en BG, - Disminución de Ghrelina T en DBP.
Morínigo et al. 2008 (103)	25BG 10BG(DM)	Comida mixta	Pre cirugía 6 semanas 52 semanas	- Ghrelina T. Disminuye a las 6 semanas de la intervención, vuelve a niveles pre cirugía a la 52 semana. - No comparan grupos
Bose et al. 2010 (86)	11BG(11DM) 9BGA(6DM)	SOG(180°)	Pre cirugía 1 mes 12 meses	- Ghrelina T. basal y ABC se incrementa en BGA al mes de la intervención. - Ghrelina T. basal y ABC se incrementa entre 1y12 meses en las dos intervenciones
Lee et al. 2011 (104)	13BG(DM) 13GV(DM)	Comida mixta	2 años	- Incremento basal de acyl y desacyl ghrelina en BG post cirugía - Supresión de ambas isoformas tras la ingesta en BG - Respuesta plana de ghrelina en GV
Falken et al. 2011 (87)	12BG	Comida mixta	Pre cirugía 3 días 2 meses 1 año	- Sin modificación de niveles basales ghrelina. - Disminución ghrelina postprandial solo en día 3 luego similar a niveles pre cirugía.

Tabla 1.4 (cont): Resumen de estudios sobre modificaciones de ghrelina tras cirugía bariátrica

Estudio	Paciente y cirugía	Tipo estímulo	Seguimiento	Resultados
Ramón et al. 2012 (91)	7BG(2DM) 7GV(2DM)	Comida mixta	Pre cirugía 3 meses 12 meses	- Ghrelina T. disminución niveles basales y ABC tras GV no tras BG - Patrón secreción plano en GV con supresión 10-60 min en BG
Peterliet al. 2012 (88)	12 BG 11 GV	Comida mixta	Pre cirugía 1 semana 3 meses 12 meses	- Menores niveles de ghrelina basal y ABC a la semana y 3 meses de la intervención más acusado en GV. - Recuperación niveles pre quirúrgicos y dinámica post prandial en BG - Niveles bajos y planos en GV
Nannipieri et al. 2013 (89)	23 BG(DM) 12GV(DM)	Comida mixta	Pre cirugía 15 días 12 meses	- Des-acyl ghrelina basal y ABC menores en ambas cirugías a los 15 días y al año. Más acusado en el grupo de GV
Tsoli et al. 2013 (95)	12 DBP(DM) 12 GV(DM)	SOG	Pre cirugía 1 mes 3 meses 12 meses	- Menores niveles ghrelina T basal tras GV vs DBP, - Disminución mantenida de ABC en GV, solo durante 3 meses en DBP
Yousseifet al. 2014 (105)	10 BG 8 GV	Comida mixta	Pre cirugía 6 semanas 12 semanas	- Sin cambios en acyl- ghrelina basal a las 6 semanas e incremento sobre niveles basales a las 12 semanas en BG. ABC sin cambios en BG pre y post. - Menores niveles basales y ABC de acyl-ghrelina post GV. - Menores ABC acyl ghrelina GV vs BG

ABC: área bajo la curva; GV: gastrectomía vertical; BG: bypass gástrico; DBP: derivación biliopancreática; BGA: banda gástrica ajustable

Obestatina: péptido de 23 aminoácidos descrito en 2005 como otro producto derivado del proceso postraslacional del gen de pre-proghrelina que se secreta principalmente en el fundus del estómago y duodeno, a partir de las mismas células que la ghrelina. La obestatina se describió como una hormona con efectos opuestos a la ghrelina, sugiriendo un equilibrio entre ambos péptidos en la homeostasis energética, con un papel en la disminución de ingesta e inhibiendo la motilidad intestinal (111).

Estos resultados, observados en ratas, no se pudieron reproducir posteriormente (112) y estudios recientes indican que la obestatina es un péptido con múltiples funciones probablemente independientes de la ghrelina.

No se conoce actualmente cuál es el receptor de la obestatina, aunque en un inicio se postuló su unión al receptor huérfano unido a proteína G (GPR39) que posteriormente no se ha llegado a confirmar. La ausencia de un receptor bien definido para la obestatina hace que sea difícil establecer las funciones de este péptido y su manera de actuar, aun así se sabe que no pasa la barrera hematoencefálica y que, como la ghrelina, estimula las fibras sensoriales del nervio vago (113).

Aunque la mayoría de la obestatina se produce en el estómago, este péptido se expresa en multitud de órganos como páncreas, hígado, testículos, glándula mamaria, riñón, tiroides y pulmón. Se han descrito funciones de la obestatina en alguno de estos órganos, como el papel que junto con la ghrelina tienen en el páncreas ayudando a la supervivencia de la célula β (114), o en el tejido adiposo, donde parece puede tener un papel autocrino/paracrino en la regulación del crecimiento y la diferenciación. Además, se han encontrado concentraciones de obestatina muy altas en algunos tumores como ovario y próstata, pudiendo funcionar como factor de crecimiento autocrino/paracrino con potencial función en la progresión de los tumores. (113)

Se han publicado observaciones divergentes sobre las funciones de la obestatina y la obesidad, estas confirman que la obestatina no es un antagonista endógeno de la ghrelina, pero no se ha establecido aun el papel

que puede jugar la obestatina en esta patología. De 20 artículos publicados solo cinco observaron una acción anorexígena y 15 no encontraron ningún efecto sobre el apetito (112). Probablemente, la poca homogeneidad de los resultados puede estar influida tanto por la poca estabilidad de la hormona con una vida media muy corta, así como por los modelos experimentales utilizados y la ausencia de técnicas de medición internacionales fiables para la obestatina (113).

La mayoría de los estudios que evalúan la obestatina en los pacientes obesos, encuentran concentraciones de obestatina bajas en los pacientes con obesidad (114) (115) aunque esto no es constante en todos los estudios (116). Por ello se ha utilizado el cociente ghrelina/ obestatina para proporcionar mayor estabilidad a los resultados, observándose cómo esta relación estaba elevada en los pacientes con obesidad en algunos artículos (117) y disminuida en otros (116). Tampoco son sólidos los estudios que evalúan las modificaciones de la obestatina tras la pérdida de peso. Aquellos que evalúan las hormonas tras cambios en el estilo de vida no han encontrado cambios significativos en la obestatina (118) o únicamente incrementos moderados (119). Si esa pérdida de peso se consigue tras una cirugía bariátrica, los pocos estudios que evalúan la obestatina tras un BG no observaron cambios en las concentraciones de obestatina y sí un incremento de la proporción ghrelina/ obestatina a los dos años de la intervención quirúrgica (101), mientras en otros no encuentran cambio en la relación ghrelina/ obestatina a los 3 años de la cirugía aunque sí un incremento basal de la obestatina (118). Respecto a la respuesta de la obestatina a la comida test casi todos los estudios encuentran disminuciones de las concentraciones de obestatina tras la ingesta de una comida (114) (117), aunque una vez más estos resultados no son consistentes y existen publicaciones donde no encuentran variaciones postprandiales (115) (118).

1.3.3.2. Hormonas pancreáticas.

La obesidad induce cambios en la cinética de la glucosa. La sensibilidad/resistencia a la insulina es determinante para mantener un equilibrio adecuado en el metabolismo hidrocarbonado y la acumulación de

grasa visceral y ectópica propia de esta enfermedad hace que en la gran mayoría de los casos se altere la acción de la insulina en los tejidos periféricos (120). Ese defecto es compensado con un incremento de la secreción hormonal de la insulina y otras y no tiene por qué producir hiperglucemia mientras el individuo mantenga una buena función de las células β pancreáticas, pero la resistencia a la insulina y la respuesta hormonal compensadora es un patrón presente en la mayoría de los pacientes con obesidad. La fisiopatología de la resistencia a la insulina es una causa esencial de las alteraciones que se produce en las hormonas de origen pancreático con la obesidad, como veremos en los siguientes apartados. Tras la intervención quirúrgica, aspectos como los cambios anatómicos que alteran el vaciado gástrico y el tránsito intestinal que inducen un rápido traspaso de hidratos de carbono al torrente circulatorio, así como los cambios que se producen en las hormonas con función incretina, influyen en el páncreas endocrino modificando la secreción de insulina, glucagón, amilina y PP (121). A continuación expondremos los cambios que sufren estas hormonas:

Insulina: péptido sintetizado por las células β del páncreas endocrino, se secreta rápidamente tras la ingesta, con efectos hipoglucemiantes bien conocidos. Esta hormona penetra en el cerebro a través de un transportador saturable uniéndose a receptores de insulina que están ampliamente expresados en el sistema nervioso, particularmente en núcleo arcuato y núcleo paraventricular del hipotálamo centros implicados en la saciedad (122). Junto con la leptina, la insulina está implicada en el control a largo plazo del equilibrio energético (123).

Es conocida la influencia de la obesidad en el desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2, enfermedad en cuya patogenia esta la secreción inadecuada de insulina junto con una resistencia multiorgánica a la acción de la misma. Los pacientes obesos, presentan un hiperinsulinismo secundario a la resistencia frente a los delgados, es decir, presentan una respuesta biológica subóptima de los diferentes sistemas de señalización a la insulina circulante. Además, la tolerancia a la glucosa también está afectada en los obesos, presentando un patrón de secreción de insulina retrasado y mantenido que se afecta

progresivamente, hasta el desarrollo de una diabetes cuando la función β pancreática se altera (124).

La cirugía bariátrica es actualmente un tratamiento muy eficaz para la diabetes mellitus. En estos pacientes se consiguen porcentajes de remisión entre el 65-95%, según la técnica empleada al año de la intervención; además, entre un 30-100% de los pacientes no precisan tomar la medicación a los pocos días de la intervención, con pérdidas de peso de tan solo un 1-2% (125); por tanto, los cambios en insulina han sido ampliamente estudiados tanto en obesos diabéticos como en no diabéticos. A los pocos días de la intervención ya se consiguen mejorías en los parámetros insulínicos que se afianzan con la pérdida de peso. Mejora la secreción de insulina y su acción periférica. Esto se puede evaluar indirectamente con distintos métodos que se basan en concentraciones basales de insulina y glucosa, en la respuesta de insulina a la ingesta de una comida, en la respuesta de la insulina tras la administración intravenosa de glucosa e insulina y/o en la respuesta de una infusión continua de insulina. Entre estos índices matemáticos los más comunes son el *Homeostasis model assessment of insulin resistance* (HOMA-IR) que es el producto de la insulina basal y las concentraciones basales de glucosa, es un parámetro estático pero el más ampliamente utilizado en la literatura para valorar la sensibilidad a la insulina. También es ampliamente utilizado el péptido C o las áreas bajo la curva (ABC) de la insulina tras un estímulo. Estos aportan información más dinámica de la función β pancreática y además permite el desarrollo de otros índices más complejos como *insulin sensitivity index*.

Entre los primeros 3 días y las primeras semanas de la intervención bariátrica (BG, GV o DBP) ya se encuentran mejorías en la sensibilidad a la insulina medido por el HOMA-IR (87). Se ha descrito el HOMA-IR como un marcador de resistencia hepática y se sabe que es el que antes mejora tras la pérdida de peso ya sea tras intervención o tras dieta. Cuando la pérdida de peso se acerca al 15% del peso inicial, tanto en el BG, GV como en técnicas restrictivas (como banda gástrica ajustable) comienza a mejorar la sensibilidad de la insulina en tejidos periféricos, como el músculo (124). Por el contrario en la DBP esta mejoría en la sensibilidad a la insulina periférica comienza antes, con

pérdidas de peso del 10% (126). Estudios recientes encuentran un beneficio similar en la GVA partir de una pérdida de > 30% del peso inicial. A medio plazo, todas las intervenciones se igualan respecto a la sensibilidad a la insulina.

Cuando se evalúan parámetros dinámicos de tolerancia a la glucosa/ comida mixta tras la intervención quirúrgica, los estudios encuentran que, desde los 3 días de la intervención se aprecian incrementos en la velocidad de absorción de la glucosa, secundarios a los cambios anatómicos y neurales que se producen. Este cambio en la absorción de glucosa influye en la secreción de insulina que es más rápida y precoz en los pacientes que antes de la cirugía. La morfología de la curva es mucho más llamativa en técnicas como BG donde no se preserva el píloro y el ascenso/ descenso de la glucosa es muy pronunciado (126) (127). Sin embargo, la ausencia de píloro tiene la contrapartida de facilitar el desarrollo de hipoglucemias reactivas que no encontramos en otras técnicas que lo preservan. Las ABC de la insulina, disminuyen en todos los pacientes tras una pérdida de peso del 15% independientemente de la técnica quirúrgica empleada, siendo un claro marcador de una mejoría en la sensibilidad a la glucosa (124). Este descenso en las ABC es mayor y precoz tras la DBP respecto a otras técnicas. Además esta mayor sensibilidad a la insulina que se consigue con la DBP, expresada como ABC, se mantiene como una característica propia de esta técnica en el tiempo(126).

Los cambios en la secreción de insulina están influenciados no solo por la glucemia, si no por las modificaciones en el resto de las hormonas; por tanto todas ellas juegan un papel importante en la mejoría de la homeostasis de la glucosa. La ghrelina presenta una capacidad de regular la secreción hepática de glucosa y por ende la secreción de insulina, así como la capacidad de incrementar la secreción de glucagón por parte del páncreas (68). Hormonas como GLP1, PYY, oxintomodulina o GIP, que presentan concentraciones aumentadas tras la intervención quirúrgica tienen un efecto incretínico; es decir, estimulan la secreción de la insulina dependiente de la glucosa (87) (128). Como hemos visto anteriormente, esta mayor secreción de hormonas incretínicas viene dado por mayor estímulo y más prolongado de los nutrientes

sobre las células L del íleon distal. Además, aunque los incrementos sean precoces y más pronunciados en aquellas técnicas donde no hay preservación del píloro -como el BG-, se observan respuestas similares con la DBP y la GV (129). Por tanto, de una manera u otra todas las técnicas consiguen mejoras en la homeostasis de la glucosa, aunque existen suficientes matices entre ellas para hacernos reflexionar a la hora de ofrecer una técnica u otra en función de su efecto sobre la insulina. Por ejemplo, el BG presenta una velocidad de absorción de nutrientes mayor y esto genera un incremento y descenso más rápido de las concentraciones de glucosa. Simultáneamente el estímulo incretínico es más precoz y potente y por tanto la secreción de insulina (tanto la dependiente de la glucosa como de las incretinas) es igualmente precoz e intensa. Como consecuencia, el beneficio en la homeostasis de la glucosa es rápido, aunque existe un mayor riesgo de hipoglucemias reactivas a medio y largo plazo. Por el contrario, técnicas con preservación de píloro y con modificación intestinal como la DBP, presentan mejorías muy precoces en la sensibilidad a la insulina, con disminuciones del ABC de insulina a corto plazo, disminuyendo el riesgo de hipoglucemias. También presentan efectos incretínicos supra fisiológicos, pero no de manera tan marcada como en el BG.

Amilina. Hormona secretada junto a la insulina por el páncreas; precisa de células β funcionantes para su correcta secreción. Como la insulina, existe una correlación positiva entre los niveles de amilina y la adiposidad (106). Esta hormona se incrementa rápidamente tras la ingesta ejerciendo sus efectos en distintos niveles: a nivel central resalta sus efectos saciantes a través de su receptor localizado en el área postrema (130), mientras que a nivel periférico suprime la secreción postprandial de glucagón y enlentece el vaciado y secreción gástrica, reduciendo el pico postprandial de la glucosa. Estos efectos hicieron que se desarrollara un análogo sintético soluble de la amilina humana, la pramlintida para el tratamiento de la diabetes con efectos beneficiosos sobre el apetito y el peso (130).

La fisiología de la amilina suele ser paralela a la insulina. Como ésta, las concentraciones de amilina están elevados en la obesidad y en los periodos precoces de la diabetes mellitus tipo2 y disminuye con la pérdida de peso

(106). Esta disminución es mucho mayor tras la pérdida de peso lograda tras la cirugía bariátrica que tras una dieta (86). En los estudios donde se ha realizado las mediciones de amilina se observa cómo en pacientes tras BG se produce una disminución en las concentraciones de amilina tras la comida test que no se reproducen, por ejemplo, en los pacientes intervenidos de GV (89). Estos resultados van en contra de la co-secreción de insulina/amilina, ya que la secreción de la insulina está disminuida tras las dos técnicas, mientras que la amilina no se comporta igual. Por tanto debe existir algún otro mecanismo neural/ hormonal/ anatómico, que influya en la mayor secreción de esta hormona tras GV (tabla 1.5).

Tabla 1.5: Resumen de estudios sobre modificaciones de amilina tras cirugía bariátrica

Estudio	Paciente y cirugía	Tipo estímulo	Seguimiento	Resultados
Bose et al 2009 (131)	11 BG(DM) 8 controles obesos	SOG	Pre cirugía 6 meses 12 meses	- Disminución de amilina tras la cirugía - Tras cirugía, recupera el patrón de secreción perdido.
Bose et al. 2010 (86)	11 BG(11 DM) 9 BGA (6DM)	SOG	Pre cirugía 1 mes 12 meses	- A igualdad de pérdida de peso, los niveles de amilina y ABC amilina disminuyen más tras IQ en BG que en BGA. -Al año de la cirugía los descenso de amilina son mayores y significativos tras BG y cambios leves no significativos tras BGA -Disminución de los niveles basales y ABC en BG tras la intervención quirúrgica, -Sin cambios basales ni postingesta en GV.
Nannipieri et al. 2013 (89)	23 BG (DM) 12GV (DM)	Comida mixta	Pre cirugía 15 días 12 meses	-Sin cambios basales ni postingesta en GV.
Dimitriadis et al. 2013 (106)	15GV 15 controles delgados	Comida mixta	6 meses 12 meses	- Niveles basales y ABC mayores en obesos pre cirugía frente a delgados -Menores niveles basales a los 6 y 12 meses que pre cirugía - Recupera el patrón secreción a los 60 min

ABC: área bajo la curva; GV: gastrectomía tubular; BG: bypass gástrico; DBP:derivación biliopancreática; BGA: banda gástrica ajustable

Glucagón: descubierto en 1921, el papel del glucagón en el control de la homeostasis de la glucosa está bien establecido. Es una hormona que se produce principalmente en las células α de los islotes pancreáticos aunque también se secreta en el íleon y el colona partir del pre-glucagón. Tiene como función principal aumentar las concentraciones de glucosa en respuesta a hipoglucemia, así como incrementar la respuesta fisiología al estrés. Pero,

además de esas funciones, la administración de glucagón disminuye la ingesta alimentaria, influyendo en el vaciamiento gástrico y modulando el tono vagal (132). Por tanto es una hormona con un potencial papel en la terapia para la obesidad, excepto por la circunstancia que produce hiperglucemia. Aun así, se han probado compuestos que asocian GLP1 y glucagón, con buenos resultados (133) (134).

Tras la intervención quirúrgica (tabla 1.6), se han descritos menores concentraciones basales de glucagón pero incrementos postprandiales precoces que tienden a recuperar valores pre quirúrgicos con el tiempo. Estas características se han observado tanto en poblaciones con y sin diabetes así como tras las tres técnicas quirúrgicas (BG, DBP y GV) (89) (95)(127)(135)(136). Aunque la mayoría de los estudios sobre glucagón, se realizan en población diabética, no hay diferencia en el comportamiento de la hormona entre las dos poblaciones. Umeda y colaboradores (137) observaron tras un BG y en contra de lo esperado, una correlación positiva entre menores ABC de glucagón y menores ABC de insulina, sugiriendo la presencia de algún factor que influyera en la secreción de ambas hormonas. Además, el pico de GLP1 post ingesta influía en la curva de glucagón, concluyendo los autores en la existencia de una asociación entre mayores concentraciones de GLP1, menores valores de insulina y progresivas disminuciones en el glucagón, en concordancia con los estudios que apuntan a un efecto supresor de GLP1 sobre glucagón (138) y por tanto un beneficio añadido a la homeostasis de la glucosa. Las posibles explicaciones al incremento del glucagón podrían estar en un estímulo excesivo de sistema parasimpático como en los pacientes gastrectomizados (141), y/o en la secreción de GIP. Si la técnica quirúrgica preserva el duodeno, GIP se secreta, estimulando el glucagón por las células a del páncreas (87). En estudios recientes, utilizando diferentes reactivos con perfiles de especificidad distintos, se observó cómo los kits convencionales median principalmente glucagón procedente de la células L del tracto gastrointestinal, denominado enteroglucagón, que está excesivamente estimulado tras la intervención quirúrgica y por tanto puede presentar concentraciones elevadas (139). De todas maneras existe una adaptación a lo

[Escriba texto]

Tabla 1.6: Resumen de estudios sobre modificaciones de glucagón tras cirugía bariátrica.

Estudio	Paciente y cirugía	Tipo de estímulo	Seguimiento	Resultados
Rubino et al. 2004 (140)	10 BG(6DM)	-	Pre cirugía 3 semanas	-Sin cambios en los niveles basales de glucagón tras intervención quirúrgica - Sin cambios estadísticamente significativos en ABC
Korner et al. 2007 (141)	10 BGA 13 BG 13 obesos controles	Comida Mixta	25 meses	-Niveles basales y post prandiales similares en los tres grupos
Bosee et al. 2009 (131)	11BG(DM)	SOG	Pre cirugía 6 meses 12 meses	-Niveles basales de glucagón disminuyen a partir de los 6 meses -ABC glucagón se incrementa hasta el año de la intervención.
Falken et al. 2011(87)	12 BG	Comida mixta	Pre cirugía 3 días 2 meses 12 meses	- Sin cambios en los niveles basales de glucagón - Incremento de ABC de glucagón hasta dos meses tras cirugía con regreso a niveles basales al año
Umeda et al. 2011 (137)	10 BG (DM)	Comida mixta	Pre cirugía 7 días 30 días 90 días	-Sin cambios en los niveles basales y ABC antes y después de la intervención -Disminución el pico postprandial a partir de los 3 meses de cirugía
Jørgensen et al. 2012 (128)	25 BG (13 DM)	Comida mixta	Pre cirugía 1 semana 3 meses 12 meses	- Disminución de los niveles basales de glucagón a partir del 3 mes post cirugía se mantiene hasta 12 meses - Incremento de ABC glucagón a la semana con regreso a los niveles basales - Menor pico postprandial a 1 año de la intervención
Nannipieri et al. 2013 (89)	23 BG(DM) 12GV (DM)	Comida Mixta	Pre cirugía 15 días 12 meses	-Incremento de los niveles basales de glucagón a los 15 días de la intervención regresando niveles pre cirugía al año en ambos grupos -Incremento de ABC en ambos grupos a los 15días con disminución a niveles pre cirugía al año
Tsoli et al. 2013 (95)	12 DBP(DM) 12GV (DM)	SOG	1 mes 3meses 12meses	-Niveles basales disminuyen progresivamente tras GV. -Incremento glucagón basal al mes de DBP con disminución posterior con niveles menores a pre cirugía -ABC en ambos grupos se incrementan al mes y 3 meses con disminución posterior
Astarraga et al. 2013 (136)	15 DBP(DM) 15 Obesos	SOG	Pre cirugía 2meses 12 meses	- Incremento de niveles basales y ABC a los 2 meses de la intervención disminuyendo hasta niveles pre cirugía a los 12 meses.
Campos et al. 2014 (127)	12 BG 10 dieta	Comida mixta	Pre cirugía 14 días 6 meses (solo BG)	-Incremento de glucagón a los 14 días con regreso a niveles basales a los 6 meses - No hay modificación de glucagón con dieta. - Disminución de los niveles basales de glucagón a los 6 meses de la intervención

ABC: área bajo la curva; GV: gastrectomía vertical; BG: bypass gástrico; DBP: derivación biliopancreática; BGA: banda gástrica ajustable

largo del tiempo ya que los mayores incrementos se han observado en estudios que valoran las concentraciones de glucagón a las pocas semanas/meses de la intervención. La respuesta del glucagón al año de la intervención, aunque existe, no es tan llamativa (87),(89) (131)

Polipéptido pancreático (PP). Péptido de 36 aminoácidos que se produce en su mayoría bajo control vagal que estimula su secreción por las células F localizadas en la periferia del páncreas endocrino y, en menor medida, el páncreas exocrino, colon y recto (142). Fue descrito como el primer miembro de la familia de los polipéptidos que forman con el péptido YY (PYY) y neuropéptido Y (NPY). Su secreción basal presenta un ciclo circadiano, con las concentraciones más bajas por la mañana y con un pico por la tarde. Se produce un incremento postprandial directamente proporcional al contenido calórico de la comida permaneciendo en sangre cerca de 6 horas. El PP produce sensación de saciedad junto a disminución del vaciado gástrico, de la secreción gástrica, de la motilidad de la vesícula biliar, así como una reducción en la secreción del páncreas exocrino (143-145). Como consecuencia de este enlentecimiento en el paso de contenido gástrico a duodeno, se añade un beneficio extra en la homeostasis de la glucosa, produciendo una respuesta sostenida de la glucosa y un retraso en la secreción de insulina (144)(146).

El PP no se produce en el cerebro y la barrera hematoencefálica impide el paso de este péptido al sistema nervioso central. Probablemente el PP se une a los receptores Y4 en tronco e hipotálamo, a través del área postrema donde la barrera hematoencefálica está incompleta, disminuyendo la expresión de péptidos orexígenos como NPY, lo que explicaría la acción saciante del PP(147). Además este péptido ejerce su acción a nivel central, a través el nervio vago, actuando como neurotransmisor anorexígeno a través de las terminaciones del nervio en el tracto gastrointestinal.

Los estudios de la fisiología de este péptido en obesos obtienen resultados dispares; estudios de la década de los 80 reconocen una ligera disminución de concentraciones basales de PP en obesos (148)(149), mientras

otros, más recientes no encuentran diferencias entre obesos y delgados (106)(150).

Respecto a estudios que valoran los cambios en PP tras la pérdida de peso (tabla 1.7), en aquellos efectuados solo con dieta, los resultados de la modificación hormonal no es homogénea con incrementos y descensos de PP tras la pérdida de peso (144)(151)(152). Respecto a los estudios donde se valora la modificación de PP tras la cirugía bariátrica, los estudios también presentan resultados dispares. No se encontraron cambios en las concentraciones de PP tras una gastroplastia vertical (153) ni tampoco en otros tras un bypass gástrico (91)(154). En los estudios más recientes realizados en BG, se observan menores concentraciones basales. Parece que si está más generalizado en la literatura, menores incrementos de polipéptido pancreático tras la ingesta (66)(89)(127)(155)(156).

Tabla 1.7: Resumen de los estudios sobre modificaciones de polipéptido pancreático tras la cirugía bariátrica

Estudio	Paciente y cirugía	Tipo de estímulo	Seguimiento	Resultados
Dixon et al 2011 (157)	17 BGA 16 obesos control	Comida mixta	Pre cirugía 26 meses post	- Sin diferencias en los niveles basales pre post cirugía -Correlación menor pico pre y postprandial y mayor pérdida de peso.
Ramón et al. 2012 (91)	7 BG(2 DM) 7 GV(2 DM)	Comida Mixta	Pre cirugía 3 meses 12 meses	No encuentran diferencias en los niveles basales y ABC antes ni tras cirugía ni entre grupos
Nannipieri et al 2013 (89)	23 BG(DM) 12 GV (DM)	Comida mixta	Pre cirugía 15 días 12 meses	-Incremento de los niveles basales más acusado en GV -Disminución de ABC tras BG -Incremento ABC tras GV a los 15 días con disminución a niveles pre cirugía al año.
Dimitriadis et al. 2013 (106)	15 GV 15 controles delgados	Comida mixta	Pre cirugía 6 meses 12 meses	-Sin diferencias entre obesos y delgados a nivel basal y tras ingesta -Sin cambios basales e incremento ABC tras cirugía,
Campos et al. 2014 (127)	12 BG 10 dieta	Comida mixta	Pre cirugía 14 días 6 meses(solo BG)	- Descenso de ABC tras BG que no se produce tras dieta. -Sin modificación de niveles basales de PP

ABC: área bajo la curva; GV: gastrectomía vertical; BG: bypass gástrico; BGA: banda gástrica ajustable

En aquellos estudios donde se ha valorado el PP en GV se observan incrementos basales de PP e incrementos temporales tras la ingesta (89)(106). Un estudio realizado en 2011 en pacientes con banda gástrica ajustable (BGA), no se encontraron diferencias en las concentraciones antes y después de la intervención ni en los valores de ABC, aunque sí describieron una asociación entre un menor estímulo post prandial y una mayor pérdida de peso (157); observaciones que apoyarían un influencia positiva de esta disminución en la pérdida de peso como la advertida tras BG o DBP, pero aportando datos contradictorios respecto a la función del PP. Se ha especulado que la ausencia o disminución del volumen gástrico y el potencial daño del nervio vago en estómago/ duodeno, podría influir en una menor secreción de PP por parte del páncreas, potenciando el aumento de velocidad en el vaciado gástrico y potenciando la malabsorción.

1.3.3.3. Hormonas intestinales superiores:

Glucose-dependent insulintropic peptide (GIP): es un péptido de 42 aminoácidos secretado por las células K que están localizadas en el duodeno y yeyuno proximal. En su forma activa el GIP (1-42) es degradado rápidamente en plasma por la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) a su forma inactiva GIP (3-42). Este péptido es una hormona incretínica, que junto con el GLP1 es el responsable del 50% (158) de la secreción de insulina que se produce en el organismo tras la ingesta. El mayor estímulo para la secreción de GIP es la presencia de glucosa y grasa en el intestino delgado. (159)

En respuesta al estímulo de los nutrientes este péptido tiene un doble efecto sobre la homeostasis de la glucosa: un efecto incretínico importante en las células β pancreáticas, estimulando la producción de insulina, a la vez que estimula la secreción de glucagón. Además, también promueve la absorción de la glucosa por el intestino delgado incrementando el número de receptores; activa la conversión de glucosa en ácidos grasos y su depósito en el tejido adiposo, estimulando a la lipoprotein lipasa; disminuye la apoptosis en el páncreas y previene la resorción ósea al favorecer la formación de hueso (160).

La influencia que tiene la obesidad sobre esta incretina y/o viceversa no está clara, la mayoría de los trabajos no encuentran cambios en la secreción de GIP en los pacientes obesos (161) (162), aunque estudios más antiguos encontraron disminuciones modestas en la secreción y alguno hace referencia a incrementos de esta hormona en pacientes obesos frente a delgados (162)(163). Existe un menor efecto hormonal, no una disminución en la secreción, en aquellos pacientes obesos que desarrollan intolerancia a la glucosa/ diabetes mellitus (164) (165). La causa de la pérdida del efecto insulinotrópico del GIP en los pacientes con intolerancia/ diabetes mellitus parece que puede estar influenciado por la hiperglucemia per se (166) o ser consecuencia de alteraciones genéticas adquiridas que disminuyen la funcionalidad de los receptores de GIP ya que se han descrito polimorfismos que conducen a una disfunción en estos receptores en pacientes de primer grado de diabéticos tipo 2. La infusión de GIP en los pacientes diabéticos empeora el control de la glucosa (167); en cambio el tratamiento de al menos 3 meses con inhibidores de DPP-4 consigue restaurar el efecto perdido de GIP en pacientes con diabetes mellitus (168). Además, antagonistas de esta hormona han conseguido, en ratones diabéticos, disminuir el peso y mejorar el metabolismo de la glucosa (169). Esta pérdida de capacidad incretínica del GIP en los pacientes que desarrollan diabetes mellitus junto con el mantenimiento de la capacidad adipogénica e hiperglucogénica es lo que le hace tomar un papel relevante en la diabetes mellitus tipo 2.

Tras la intervención bariátrica, los resultados sobre las modificaciones de GIP no son consistentes (tabla 1.8). En su mayoría, los estudios presentan descensos en las concentraciones hormonales en aquellas técnicas donde el duodeno queda excluido, como el BG y la DBP (170) (171), pero no en aquellas donde el duodeno queda íntegro como en la GV o la BGA (129) (141)(160). Pero, en cambio, otros trabajos no encuentran diferencias (87)(135) (172) o incluso describen incrementos en GIP tras BG (131)(173).

Estas diferencias entre estudios pueden obedecer a variaciones en las distintas técnicas quirúrgicas, donde las diferentes longitudes de asa pueda afectar al estímulo de las células K por parte de los nutrientes. Si a estos cambios anatómicos añadimos los diferentes tiempos en los que se determina

la hormona en los trabajos, analiza la influencia que supone que el paciente esté en tratamiento con inhibidores de DPP-4 en el momento de la determinación, o incluso el método elegido para su determinación, es bastante difícil que los resultados puedan ser comparables (174).

1.3.3.4. Hormonas intestinales inferiores:

El gen del pre glucagón sintetiza una pre hormona presente en las células α de los islotes pancreáticos, en las células L del íleon distal, colon y algunas neuronas del SNC. Este péptido, el proglucagón, sufre un desdoblamiento diferencial por la pro convertasa de prohormona 1 y 2 dando lugar a la producción de péptidos biológicamente activos: la glicentina que dará lugar al glucagón y oxintomodulina, y los péptidos GLP1 y GLP2. La síntesis de uno u otro péptido depende del tejido donde se produzca el fraccionamiento del proglucagón. Así, en las células α de los islotes pancreáticos el péptido mayoritariamente producido es el glucagón, mientras que en las células L intestinales el producto dominante es el GLP1, OXM y GLP2.

Glucagon-like-peptide (GLP1) Es un neuropéptido de 30 aminoácidos, ampliamente distribuido por el organismo, principalmente en el SNC y el tracto gastrointestinal, donde es secretado por las células L del íleo terminal a partir del gen del pre-proglucagón. Tiene una vida media muy corta de 4-5 min, siendo sustrato de la enzima DPP-4 que produce un metabolito inactivo. Este péptido actúa sobre receptor de GLP1 (GLP1R) el cual está presente en cerebro, tracto gastrointestinal, páncreas y corazón. El efecto de GLP1 se ve disminuido cuando se secciona el nervio vago, por lo que parece que esta hormona también ejerce un papel como neurotransmisor a través de ese nervio llevando estímulos a centros del SNC. GLP1 se secreta proporcionalmente a la cantidad de calorías ingeridas sobre todo las procedentes de los carbohidratos y lípidos (178). Controla el apetito a través su función en el SNC, donde el GLP1 sintetizado en cerebro así como el procedente de la periferia, activa neuronas en el núcleo arcuato, el núcleo paraventricular del hipotálamo y el núcleo central del vago, induciendo saciedad y disminuyendo el apetito. Además, también su acción periférica influye en el apetito ya que es uno de los componentes del "freno ileal"

Tabla 1.8: Resumen de estudios sobre modificaciones de GIP tras cirugía bariátrica

Estudio	Paciente y cirugía	Tipo de estímulo	Seguimiento	Resultados
Rubino et al. 2004 (175)	10 BG (6 DM)	-	Pre cirugía 3 semanas	- Disminución GIP solo en DM
Guidone et al. 2006 (125)	10 DBP(DM)	Comida mixta	1 semana	- Disminución GIP
Korner et al. 2007 (141)	10 BGA 13 BG 13 Controles obesos	Comida mixta	25 meses	- Disminución GIP en BG, no en BGA ni en controles.
Shak et al. 2008 (109)	24 BGA	Comida mixta	6 meses 12 meses	- Sin cambios en los niveles basales ni post ingesta
Bose et al. 2009 (131)	11 BG(DM)	SOG	Pre cirugía 1 mes 6 meses 12 meses	- Sin cambios en los niveles basales tras intervención. - Incremento ABC GIP tras la intervención en BG
LaFerrere et al. 2008 (176)	9 BG(DM 9 controles OM pérdida peso con dieta.)	SOG	1 mes	- Menores niveles en obesos que en delgados - Menores niveles en obesos diabéticos que en obesos no DM - Incremento de GIP tras la intervención quirúrgica
Gulstrand et al. 2009 (170)	7 GVB 5 BYI	Comida mixta	12 meses	- Sin modificaciones en los niveles basales en ambos grupos - Incremento ABC en GVB y no en BYI.
Salinari et al. 2009 (171)	9DBP(DM)	SOG	Pre cirugía 1 mes	- Disminución de ABC tras la intervención quirúrgica.
Mingrone et al. 2009 (165)	5DBP(DM) 5DBP	Comida Mixta	2 semanas	- ABC en DM mayores que en no DM - Disminución ABC GIP en ambos grupos tras IQ, más en DM

Tabla 1.8 (Cont): Resumen de estudios sobre modificaciones de GIP tras cirugía bariátrica

Estudio	Paciente y cirugía	Tipo de estímulo	Seguimiento	Resultados
Lee et al. 2011 (104)	16 BG(DM) 16 GV(DM)	Comida Mixta	2 años	- Sin diferencias entre GV y BG a los dos años
Falken et al. 2011 (87)	12 BG	Comida Mixta	3 días 2 meses 12 meses	- Disminución GIP basal ABC sin cambios
Jørgensen et al. 2012 (135)	25 BG (13 DM)	Comida mixta	Pre cirugía 1 semanas 3 meses 12 meses	- Sin cambios niveles basales. - Incremento de GIP a corto plazo, retornan niveles pre cirugía
Romero et al. 2012 (177)	6 BG(DM) 6 GV(DM) 6 control OM y DM 6 control OM sin	Comida mixta	Pre cirugía 6 semanas	- Sin cambios en los niveles basales en los 4 grupos. - Incremento ABC GIP en GV.
Salinari et al. 2013 (173)	14 BG (7 DM) 6 controles delgados	SOG	Pre cirugía 1 mes	- Niveles basales iguales. - Incremento de GIP postprandiales previo IQ mayores en DM - Incremento GIP tras la cirugía en ambos grupos.
Mallipedhi et al. 2014 (129)	22 GV(DM) 15 DBP(DM)	Comida mixta	Pre cirugía 1 mes 6 meses	- Disminución ABC GIP DBP no en GV

ABC: área bajo la curva; GV: gastrectomía tubular; BG: bypass gástrico; DBP: derivación biliopancreática; BGA: banda gástrica ajustable

contribuyendo a disminuir la motilidad en ese segmento intestinal. Simultáneamente su efecto inhibitor sobre el vaciado gástrico, la secreción gástrica y la motilidad intestinal refuerza el carácter anorexígeno de la hormona (56). GLP1 es también la hormona incretínica principal del organismo, siendo la responsable del 50% de la secreción pancreática de insulina en presencia de glucosa en sangre tras la ingesta de carbohidratos(158). Otras acciones incluyen promover la neogénesis de las células β e inhibir su apoptosis(138). Su acción inhibitoria de la secreción de glucagón contribuye a potenciar el efecto hipoglucemiante del GLP1.

En los pacientes obesos podemos encontrar alteración en la secreción de GLP1 (88) (138). Esto no es constante en todos los trabajos (106)(135) y a día de hoy no hay acuerdo sobre si existen defectos en la capacidad de secreción; de hecho existen estudios que muestran una secreción inferior, igual o incluso superior que los controles sanos. Se postuló que, en los obesos, la alteración de GLP1 guarda más relación con la resistencia a la insulina que desarrollan muchos de ellos proporcionalmente a la ganancia de peso. En los pacientes que desarrollan diabetes mellitus tipo-2 se observa una reducción o pérdida del efecto incretínico por parte de GIP y GLP1 que contribuye a una menor secreción de insulina(179). Se ha especulado sobre la influencia que ejerce la resistencia a la insulina y la hiperglucemia *per se* en este fenómeno, así como el efecto que pueda tener la secreción de GLP1 en la disminución de la masa de células β que se produce en los estadios pre diabéticos. Por último, se introduce en el debate el papel que algunos polimorfismos genéticos puedan tener en la resistencia a la acción de GLP1 (genes TCF7L2-[Transcription factor 7-like 2] y WFS-1 [Wolfran syndrome 1]) (179) (180)

El GLP1 mantiene intacta su función incretínica; únicamente presenta menores respuestas a la ingesta, por lo que el incremento del GLP1 como los conseguidos tras la cirugía bariátrica o a través de administración exógena (análogo del receptor de GLP1) puede restaurar el efecto incretínico perdido, mejorando la secreción de insulina y el control de la glucemia (138). Hay estudios que han relacionado las concentraciones de GLP1 post cirugía, así como una buena reserva insulínica pre cirugía, como los principales determinantes para la remisión de la diabetes tras la cirugía bariátrica (89).

Tras la cirugía bariátrica, los resultados publicados sobre los cambios en los niveles basales de GLP1 no son consistentes; en la gran mayoría de los estudios, los niveles no varían significativamente respecto a pre cirugía aunque parece que tienden a disminuir en la población con intolerancia hidrocarbonada/ diabetes(137)(175), (tabla 1.6). Por el contrario, las concentraciones post prandiales se incrementan de manera sustancial, consiguiendo concentraciones supra fisiológicas mantenidas respecto a personas no intervenidas. Tanto en el BG, DBP-CD y GV se incrementan las concentraciones de GLP1 más que lo que se produce tras una dieta o tras una BGA (86) (176) (181), pero el grado de estímulo que se produce en las células L tras la intervención difiere en función de la técnica utilizada. Así, tras un BG, donde los nutrientes pasan directamente desde el pequeño reservorio gástrico al íleon terminal, se produce una hiper estimulación de las células L, secretando de manera muy rápida los péptidos GLP1, PYY y OXM. Sin embargo, en técnicas donde el píloro se mantiene intacto en la cirugía (DBP-CD, GV), se produce también un incremento notable de los mismos péptidos (95) (106) si bien de manera más lenta y de menor magnitud que en el BG (65) (88) (105). Esto no quiere decir que todos los resultados son superponibles ya que hay estudios que a corto plazo que encuentran un ascenso similar al BG (91)(177). Estos resultados, además de explicarse por los cambios puramente anatómicos de la cirugía, también parecen apoyar la teoría que sostienen alguno de los autores de que exista otro tipo de estímulo para la secreción de GLP1 desde el intestino proximal, como por ejemplo las concentraciones de CCK, que están especialmente elevadas en algunas técnicas como la GV (88) (182).

Se han publicado multitud de estudios describiendo estos incrementos hormonales post quirúrgicos en las distintas técnicas (tabla 1.9), pudiendo apreciarse incrementos hormonales importantes a los 2 días de la cirugía de BG (90), consiguiendo niveles estables y mantenidos a los 6 meses, 1 año (87) (131) (137) (183), 2 años (184) y hasta más de 3 años(185). También este incremento precoz de GLP1 se ha observado a los 7 días de la cirugía en alguna serie de pacientes sometidos a GV (88) y se mantiene hasta al menos dos años de la intervención, aunque con niveles inferiores al BG (104). Respecto a si el incremento de GLP1 es el responsable de la pérdida de peso

en los pacientes intervenidos, los resultados son dispares. Solo en aquellos donde se ha estudiado la relación de GLP1 y la sensación de hambre o saciedad se ha encontrado una relación directa entre las concentraciones de GLP1 (66) (87) (129) (90), argumentando en estos trabajos que al menos, si no es el responsable directo, sí parece tener un papel fundamental en la pérdida de peso ya que ayuda a reducir a ingesta de alimentos.

Oxintomodulina (OXM): péptido de 37 aminoácidos producto del gen proglucagón, se secreta principalmente por las células L del intestino junto con GLP1 y PYY en respuesta a la ingesta y de manera proporcional al contenido calórico de la misma. Su nombre proviene de su habilidad para modular la secreción gástrica en las glándulas oxínticas del estómago. La estructura de la oxintomodulina lo compone el glucagón y una extensión de un octapéptido en el extremo C terminal; éste actúa tanto sobre el receptor de GLP1 (GLP1R) como sobre el receptor de glucagón (GCGR) pero con una afinidad hasta 50 veces menor y probablemente con una interacción distinta que el glucagón y GLP1. Sus funciones vienen dadas por la activación de ambos receptores (186) que presentan una acción sinérgica sobre el metabolismo.

La administración de OXM reduce la ingesta de alimento mediado por el receptor de GLP1 e incrementa la temperatura corporal así como el gasto energético mediante la activación del GCGR (123) (187). Además, mejora el control de la glucosa, incrementando la secreción de insulina y disminuye el vaciado gástrico. Este efecto, similar al producido por GLP1, se produce de manera más atenuada por la OXM ya que se activa de manera simultánea el GCGR lo que añade cierto grado de hiperglucemia al efecto de GLP1 pero, por otra parte, reduciendo el riesgo de hipoglucemia. Parece además que la OXM activa algún receptor adicional que no está descrito actualmente. Disminuye la secreción páncreas exógeno, incrementa la contractilidad cardíaca y parece que activa la lipólisis (188). OXM es inactivado por DPP-4 y actualmente se están desarrollando análogos de oxintomodulina resistentes a DPP-4 como tratamientos potenciales para la obesidad y la diabetes con el beneficio adicional a los agonistas de GLP1 de poder actuar sobre varios receptores GLP1R / GCGR de manera simultánea, incrementando y complementando la eficacia de los agonistas de GLP1 (188) (189) (190)

Tabla 1.9: Resumen estudios sobre modificaciones GLP1 tras cirugía bariátrica

Estudio	Paciente y Cirugía	Tipo estímulo	Seguimiento	Resultados
Rubino et al. 2004 (175)	10 BG(6 DM)	-	Pre cirugía 3 semanas	- Sin cambios niveles basales GLP1
Le Roux et al. 2007 (90)	16 BG	Comida mixta	2 días 4 días 7 días 42 día	- Incremento progresivo GLP1 hasta 7 días manteniendo niveles a los 42 días. - Relación entre pobre pérdida de peso y menores niveles de GLP1.
Korner et al. 2007 (141)	10 BGA 13 BG 13 controles obesos	Comida mixta	25 meses	- Niveles basales similar en los tres grupos - Incremento post prandial en BG
Vidal.et al. 2009 (185)	24 BG mujeres 8 Control OM 8 Controles delgados.	Comida mixta	>9 meses Hasta>36 meses	- Incremento mantenido de GLP1 en tiempo en pacientes intervenidos
Bose et al. 2010 (86)	11 BG(11DM) 9 BGA(6DM)	SOG(180´)	Pre cirugía 1 mes 12 meses 17 basal	- Incremento GLP1 al mes y año en BG, no en BGA.
Pournaras et al. 2010 (184)	34 BG	Comida mixta	12 meses(6) 18meses(5) 24 meses(6)	- Incremento mantenido de GLP1 hasta 24 meses tras cirugía
Valderas et al 2011 (181).	6 GV 6 controles a dieta. 8 controles delgados	Comida mixta	2 meses	- Sin cambios niveles basales en3 grupos pre y 2 meses - Incremento GLP1 solo tras GV.
Lee et al. 2011 (104)	13 BG(DM) 13 GV(DM)	Comida Mixta	2 Años	- Incremento en BG y GV mayor en BG
Umeda et al. 2011 (137)	10 BG(DM)	Comida mixta	Pre cirugía 7 días 30 días 90 días.	- Incremento progresivo de GLP1.

Falken et al. 2011 (87)	12 BG	Comida mixta	Pre cirugía 3 días 2 meses 1 año	- Incremento progresivo GLP1 hasta el año.
Ramón et al. 2012 (91)	7 BG(2DM) 7 GV(2DM)	Comida mixta	Pre cirugía 3 meses 12 meses	- Niveles basales y postprandiales similares en ambos grupos en 3 y 12 meses.
Romero et al. 2012 (177)	6 GV(DM) 6 BG(DM) 6 Control OM y DM 6 Control OM sin DM.	Comida mixta	6 semanas	- Sin cambios en los niveles basales pre o post IQ ni entre grupos - Incremento similar tras IQ en BG y GV.
Peterli et al. 2012 (88)	12 BG 11 GV	Comida mixta	Pre cirugía 1 semana 3 meses 12 meses	- Sin cambio en los niveles basales - Incremento en ambos grupos, más sostenido y acusado e BG - Sin cambios en ABC GLP1 de 3 a 12 meses
Jørgensen et al. 2012 (135)	13 BG(DM) 13 BG	Comida mixta	Pre cirugía 1 semana 3 meses 1 año	- Incremento basal en DM de GLP1 al año. - Incrementos ABC progresivos hasta año, sin diferencias entre DM y NDM
Tsoli et al. 2013 (95)	12 DBP(DM) 12 GV (DM)	SOG	Pre cirugía 1 mes 3 meses 12 meses	- Niveles basales inferiores tras GV - Incremento de ABC en ambos grupos.
Nannipieri et al. 2013 (89)	23 BG(DM) 12 GV(DM)	Comida mixta	Pre cirugía 15 días 1 año	- Niveles basales a 15 días mayores. Al año, basales similar a pre IQ. - Incremento GLP1 mayor a los 15 días vs 1 año en ambas cirugías
Papamargaritis et al. 2013 (183)	10 GV	SOG(75g) 2h	Pre cirugía 6 semanas 6 meses 12 meses	- Sin cambios niveles basales. - Incremento progresivo ABC GLP hasta 12 meses.
Dimitriadis et al. 2013 (106)	15 GV 15 controles delgados	Comida mixta	Pre cirugía 6 meses 12 meses	- Sin diferencias basales y pp pre IQ - Sin diferencias basales post IQ. Incremento progresivo 6,12 meses.
Yousseif et al. 2014 (105)	10 BG 8 GV	Comida mixta	Pre cirugía 6 semanas 12 semanas	- Sin cambio pre/6/12 semanas niveles basales de GLP1. - Incremento mayores y sostenidos de GLP1 que tras GV - Mayor sensación de saciedad tras BG (VAS)

ABC; área bajo la curva; GV: gastrectomía vertical BG: bypass gástrico; DBP: derivación biliopancreática; BGA: banda gástrica ajustable

Tras la intervención quirúrgica, las concentraciones de OXM, al igual que GLP1 y PYY, se incrementan respecto a los niveles pre cirugía y esa elevación se mantiene en el tiempo (87) (191). Estos incrementos no se observan en los pacientes que pierden peso tras una dieta (tabla 1.10). Las concentraciones de oxintomodulina tras la intervención quirúrgica son directamente proporcionales a las de GLP1 y PYY₃₋₃₆ y contribuye, en menor medida, a los efectos de GLP1, produciendo saciedad y mejoría de la secreción insulínica. Además, un potencial incremento del enteroglucagón por las células L puede influir en los incrementos de las concentraciones de glucagón que encontramos tras la intervención quirúrgica.

Tabla 1.10: Resumen de estudios sobre modificaciones de OXM tras la cirugía bariátrica

Estudio	Paciente y cirugía	Tipo de estímulo	Seguimiento	Resultados
Laferre et al. 2010 (191)	20 BG(DM) 10 Dieta (DM)	SOG	Pre cirugía Tras la pérdida de 10 kg	-Pre cirugía no hay respuesta a la ingesta -Niveles basales sin cambios tras la intervención con incremento de ABC en grupo BG no con dieta.
Falken et al 2011 (87)	12 BG	Comida mixta	Pre cirugía 3 días 2 meses 1 año	-Enteroglucagón sin cambios en los niveles basales tras la intervención. -Incremento ABC de enteroglucagón con pico postprandial a los 30 min de ingesta

ABC; área bajo la curva; BG: bypass gástrico;

Péptido tirosina –tirosina (PYY): péptido de 36 aminoácidos, miembro de la familia de los polipéptidos junto con NPY y PP que se caracterizan por su estructura química similar: con una tirosina en el extremo carboxi- terminal de la proteína. El PYY junto con el PP se distribuye en la periferia, mientras que el NPY se localiza principalmente en el sistema nervioso central. Estos péptidos se unen a receptores mediados por proteína G: Y1, Y2, Y3, Y4, Y5, e Y6 (192).

Existen dos formas circulantes de este péptido: PYY₁₋₃₆ y PYY₃₋₃₆; ésta última isoforma es la más abundante en el organismo, producto de la escisión del residuo N-terminal tirosina-prolina por la enzima DPP-4 y presenta gran afinidad por el receptor Y2 presente en el hipotálamo. Ejerce su papel anorexígeno actuando a nivel de núcleo arcuato del hipotálamo y a través de

las terminaciones aferentes del nervio vago, inhibiendo las neuronas productoras de NPY. El PYY se sintetiza en las células L del tracto gastrointestinal principalmente en íleon, colon y recto (193) y su secreción se produce tras la ingesta de manera proporcional al número de calorías ingeridas. La administración tanto periférica como central (núcleo arcuato) de PYY inhibe la ingesta de alimento (194) y se bloquea su acción anorexígena con la administración de antagonistas específicos del receptor Y2 (195), y con la ablación de las ramas del vago subdiafragmático y la vía vago-tronco-hipotálamo (196). Guo y colaboradores, en estudios sobre la fisiología de este péptido, encuentran correlaciones entre los niveles de PYY y la sensación de saciedad postprandial, observando además, picos postprandiales inversamente proporcionales a la masa grasa (197). Además de su función anorexígena, este péptido contribuye al retraso del vaciado gástrico y de enlentecimiento de la motilidad intestinal, siendo otro de los integrantes del "freno ileal" (123).

Las concentraciones de PYY observados en la población obesa no son consistentes entre las distintas publicaciones, habiéndose observado menores concentraciones basales en algunos estudios (198) (199) sin encontrar diferencias en otros (200). Este péptido además, se encuentra anormalmente alto en distintas afecciones que se asocian con pérdida de apetito: enfermedad inflamatoria intestinal, esteatorrea, pancreatitis crónica y anorexia. Más aún, se ha visto como en personas ancianas hay un incremento de PYY y CKK que se asocia a una disminución del vaciamiento gástrico facilitando una sensación de saciedad prolongada que en ocasiones puede producir restricción calórica y malnutrición en este grupo de edad (201).

Tras la cirugía bariátrica, se observa cómo las concentraciones de PYY se incrementan a los 2 días tras una cirugía de BG (90) y se mantiene ese incremento a los 6 meses de la intervención (105) manteniendo concentraciones mayores que antes de la cirugía al año (88) (89) y hasta 2 años de la cirugía (104) (184). Estas modificación en PYY tras la intervención bariátrica no se observan en los estudios que analizan los cambios tras pérdida de peso con dieta (199); por tanto, es bastante consistente que los cambios en

Tabla 1.11: Resumen de estudios sobre modificaciones de PYY tras la cirugía bariátrica

Estudio	Paciente y Cirugía	Tipo	Seguimiento	Paciente y Cirugía
Le Roux et al. 2007 (90)	16BG	Comida mixta	Pre cirugía 4 días 7 días 42 día	- Incremento progresivo de PYY3-36 desde día 2 hasta 42 - Se asocia mala evolución del peso con menores incrementos de PYY 3-36
Morínigo et al. 2008 (103)	25 BG 10BG(DM)	Comida mixta	Pre cirugía 6 semanas 52 semanas	- Sin cambios en niveles basales post cirugía - Incremento de PYY postprandial hasta 52 semanas - Relación con la cantidad de peso perdido. - Sin relación con homeostasis de la glucosa.
Karamanakos et al. 2008 (102)	16BG(6 postprandial) 16GV(6 postprandial)	Comida mixta	Pre cirugía 1mes 3meses 6meses 12meses	- Incremento del PYY 3-36 basal tras la intervención quirúrgica ambos grupos sin diferencia entre ellos - Incremento de las concentraciones postprandiales tras ambas Intervenciones
García Fuentes et al. 2008 (92)	38 DBP 13BG 29 controles delgados	-	Pre cirugía 7 meses	- PYY menores en obesos vs controles - Mayor incremento PYY basal tras DBP - Correlación de PYY postprandial con la pérdida de peso
Oliván et al. 2009 (204)	11BG(DM) 10 dieta(DM)	SOG	Tras perder 10kg	- Incremento post prandial de PYY3-36 tras BG no tras dieta. Disminución PYY3-36 basal tras BG.
Valderas et al 2010 (199)	8BG 8GV 8 controles 8 obesos dieta	Comida mixta	Pre cirugía 2 meses	- Niveles pre cirugía menores en obesos vs controles - Disminución niveles basales tras dieta - Incremento PYY post prandial en BG Y GV no resto. - Relación PYY y saciedad.
Bose et al. 2010 (86)	11BG(11DM) 9BGA(6DM)	SOG(180°)	Pre cirugía 1 mes 12 meses	- Niveles basales post cirugía sin cambio respecto pre cirugía - Incremento PYY3-36 al mes y año en BG, no en BGA.
Pournaras et al. 2010 (184)	34 BG	Comida mixta	17 basal 12 meses(6) 18meses(5) 24 meses(6)	- Incremento mantenido de PYY hasta 24 meses tras cirugía

Basso et al. 2011 (107)	18GV(DM) 10GV	SOG	Pre cirugía 3 años	-	Incremento no significativo de los niveles basales y postprandiales de PYY
Lee et al. 2011(104)	13BG(DM) 13GV(DM)	Comida Mixta	2 años	-	Incremento PYY en ambas técnicas, más acusado en BG
Hedberg et al 2011 (202)	10 DBP-CD 9 controles obesos	Comida mixta	18meses	-	PYY pre ingesta mayor en DBP-SD que en obesos no operados
Peterli et al. 2012 (88)	12BG 1GV	Comida mixta	Pre cirugía 1 semana 3 meses 12 meses	-	Sin respuesta de PYY tras comida mixta en obesos pre cirugía - Disminución de los niveles basales PYY tras cirugía - Incremento post prandial similar en ambos grupos,
Ramón et al. 2012 (91)	7BG(2DM) 7GV(2DM)	Comida mixta	Pre cirugía 3 meses 12 meses	-	Niveles basales y postprandiales similares en ambos grupos en 3 y 12 meses.
Tsoli et al. 2013 (95)	12 DBP(DM) 12 GV (DM)	SOG	Pre cirugía 1 mes 3 meses 12 meses	-	Niveles basales PYY se incrementan tras DBP y disminuye tras GV Incremento de ABC en ambos grupos sin diferencias entre grupos.
Dimitriadis et al. 2013 (106)	15 GV 15 controles delgados	Comida mixta	Pre cirugía 6 meses 12 meses	-	Sin diferencias basales y postprandiales pre IQ - Sin diferencias basales post IQ. Incremento progresivo 6,12 meses.
Papamargaritis et al. 2013 (183)	10 GV	SOG(75g) 2h	Pre cirugía 6 semanas 6 meses 12 meses	-	Sin cambios niveles basales de PYY tras la cirugía. - Incremento progresivo ABC GLP hasta 12 meses.
Nannipieri et al. 2013 (89)	23 BG(DM) 12GV(DM)	Comida mixta	Pre cirugía 15 días 1 año	-	Niveles basales al año mayores en ambos grupos. Más pronunciado tras BG - Incremento PYY progresivo hasta el año en ambas cirugías.
Yousseif et al. 2014 (105)	10 BG 8GV	Comida mixta	Pre cirugía 6 semanas 12 semanas	-	Sin cambio pre/6/12 semanas niveles basales de PYY3-36. - Incremento mayor de PYY 3-36 a los 6 meses en BG que se iguala a GV a los 12 meses.Mayor sensación de saciedad tras BG (VAS)

GV: gastrectomía tubular; BG: bypass gástrico; DBP: derivación biliopancreática; BGA: banda gástrica ajustable

las concentraciones de PYY son secundarios a la propia técnica quirúrgica y no a la pérdida de peso per se.

Los efectos de BG, GVB, GV y DBP en las concentraciones basales de PYY son diversas e inconclusas, pero sin embargo la respuesta postprandial de PYY tras una comida test, aumenta tras técnicas como BG (88-91) (102) (105) (184), DBP (92) (95) o DBP-DS (202). Este incremento no se produce en aquellas técnicas puramente restrictivas como GVB (86). La excepción es la GV que puede presentar incrementos post prandiales similares a técnicas como BG y DBP (88) (104-106) (183) (199). Estas observaciones sugieren un mecanismo similar al que se produce con GLP1 tras la cirugía bariátrica; es decir un tránsito acelerado de los nutrientes que favorezca una estimulación precoz y mantenida de las células L intestinales.

El PYY es una de las hormonas en la que más se ha estudiado su contribución a la pérdida de peso tras una cirugía bariátrica (66) (tabla 1.11). Los pacientes que consiguen mayores concentraciones de PYY son aquellas que logran mayores pérdidas de peso (103) independientemente de la técnica quirúrgica utilizada (88), encontrando, en algunos estudios, una relación con la sensación de saciedad de los pacientes y una menor cantidad de alimento (184) (199). Así como concentraciones menores se asociaban con pérdidas de peso inferiores o incluso recuperación del peso a los dos años de la cirugía (90) también se han apreciado interacciones entre las distintas hormonas con mayor o menor papel en el peso como GLP1 y/o ghrelina (66) (102). (203)

1.3.3.5. Hormonas periféricas:

Leptina: La leptina es una adipoquina saciante producto del gen ob/ob, secretada principalmente por el tejido adiposo blanco, aunque también este péptido se expresa en hipotálamo, hipófisis, glándulas mamarias y gónadas. La leptina participa en la regulación de la ingesta y gasto energético así como en el almacenamiento de grasa y está implicada en las vías de señalización de la insulina y otras hormonas que colaboran en el control del peso como hormonas tiroideas, catecolaminas y cortisol (205). Su secreción es

proporcional a los depósitos de grasa del individuo, mantiene un patrón pulsátil diurno con un pico nocturno (206), tiende a disminuir en situaciones de ayuno y sube ligeramente varias horas tras la ingesta (207). Esta hormona pasa la barrera hematoencefálica a través de un sistema de transporte saturable y actúa sobre su receptor que se encuentra principalmente en el núcleo arcuato donde inhibe la señalización orexígena, representada por las neuronas NPY/AGRP, al mismo tiempo que activa las vías de las melanocortinas al actuar sobre neuronas POMC/CART (208), por ende, incrementando el gasto energético y produciendo saciedad. Se han descrito 3 tipos distintos de receptores de leptina y varios subtipos (209). El control que ejerce esta hormona sobre la fisiología del gasto energético se establece de dos maneras: junto con la insulina, son mediadoras a largo plazo del equilibrio energético y envían información al SNC sobre los depósitos energéticos del individuo a través de una vía común de señalización. Pero posiblemente su función más importante es adaptar al organismo en situaciones de baja ingesta y bajos depósitos de grasa. Cuando esto ocurre, la leptina disminuye para activar la señal de necesidad de ingesta (210). Además, los sistemas que activa la unión leptina-receptor se están estudiando actualmente por su potencial implicación en la angiogénesis y oncogénesis de ciertos tumores que se han asociado a la obesidad (211). También se está estudiando actualmente el papel de la leptina en la mejora de patologías metabólicas como la esteatohepatitis no alcohólica (212) y la función que ejerce como mediador en la respuesta inmune del organismo ya que se ha visto que el déficit de leptina incrementa la susceptibilidad a infecciones (213) (214). La leptina, aunque de manera secundaria, también se secreta en el estómago (leptina gástrica), presentando probablemente funciones paracrinas, no totalmente conocidas hasta el momento pero que podría amplificar las señales saciantes de otras hormonas como la CCK (215) (216).

La administración de leptina mejora la hiperfagia que presentan los sujetos con déficit congénito de leptina (217), así como se ha aprobado un análogo de la leptina la metreleptina, para mejorar las comorbilidades metabólicas que presentan los pacientes con pérdidas parciales /totales de masa adiposa (lipodistrofias) (218). Con las anteriores premisas, se consideró a

la leptina como una hormona con potencial para tratar patologías metabólicas y obesidad. No obstante, los pacientes con obesidad, presentan niveles más elevados de leptina que aquellos con normopeso, por lo que en 1995 se acuñó el término "resistencia a la leptina" por la similitud en el concepto al de resistencia a la insulina. Se ha estudiado el origen de esa resistencia y parece que existe una alteración en la eficacia de la señal saciante de la leptina en el sistema nervioso central, postulando como posibles causas: defectos en el transporte por la barrera hematoencefálica y distintas sensibilidades de los receptores a la acción de la leptina. Tras el descubrimiento de la leptina se iniciaron estudios que administraban la adipoquina a los pacientes obesos intentando superar esa resistencia, pero no fueron de gran eficacia, por lo que el papel de la leptina como tratamiento para la obesidad es actualmente limitado (212).

Tras la pérdida de peso, ya sea mediante dieta o a través de cirugía bariátrica, se produce una disminución en la masa grasa y por tanto de los niveles circulantes de leptina. Esta disminución, junto con los cambios que la pérdida de peso produce en otras hormonas, como el aumento de ghrelina se ha asociado en algunos trabajos con incremento en la sensación de hambre que favorecería la recuperación ponderal característica tras un periodo más o menos largo de tratamiento dietético (219). En el caso de la cirugía bariátrica, todas las técnicas quirúrgicas producen una disminución de leptina, directamente proporcional a la masa grasa perdida, consiguiendo incluso, menores niveles de leptina que otros individuos con su mismo peso no intervenidos (220). Los posibles efectos anorexígenos de la leptina tras la pérdida de peso quirúrgica, se ven superados por grandes incrementos en otras hormonas con función saciante (PYY, GLP1, OXM) (221), por lo que el riesgo de recuperación del peso a medio-largo plazo es menor.

Como resumen del análisis de todas las acciones hormonales relacionadas con la cirugía bariátrica en la tabla 1.12 se reseñan los cambios más importantes.

1.3.4. Papel de las hormonas gastrointestinales en la pérdida y mantenimiento del peso perdido.

El éxito de una intervención bariátrica cuando nos referimos a pérdida y mantenimiento a largo plazo del peso es variable en función de los distintos procedimientos quirúrgicos, siendo menores para los sujetos que han sido sometidos a una BGA y mayores para las DBP. No existe consenso para definir el fracaso de una técnica, pero distintas publicaciones la establecen como una pérdida del porcentaje de exceso de peso perdido (%EPP) < 50 % mientras otros los definen como no alcanzar un IMC < 40 kg/m² o < 35 kg/m². Factores psicológicos, dietéticos y comorbilidades del paciente pueden afectar a un mayor o menor éxito en la pérdida de peso. En los últimos años, a estos factores se añade la influencia de las hormonas gastrointestinales que se postulan como nuevos protagonistas en la pérdida y mantenimiento del peso tras una intervención bariátrica.

Los datos publicados sobre la asociación de cambios hormonales y pérdida de peso son limitados, como también el número de hormonas analizadas. La mayoría de los estudios están realizados en BG con escasos datos sobre otras técnicas quirúrgicas. Además, la literatura al respecto se refiere únicamente a asociaciones entre hormonas y pérdida de peso sin que pueda establecerse una relación de causalidad hasta la fecha.

Si nos centramos en el papel de algunas hormonas más representativas estudiadas hasta el momento, encontramos estudios poco homogéneos y difícilmente comparables entre sí, con objetivos de estudio diferentes.

Así, sobre la ghrelina, existen actualmente 2 estudios realizados en pacientes sometidos a BG que analizan su papel en la pérdida y mantenimiento de peso, estos, encuentran mayores concentraciones basales de ghrelina en aquellos pacientes que conseguían un mayor éxito ponderal, descrito como %EPP >50%, pero con una mayor capacidad de supresión hormonal post ingesta (66)(203) que el grupo con peores resultados. Por el contrario, estudios previos a los mencionados no encontraron asociación alguna entre los niveles pre y postprandiales de ghrelina con una mayor

pérdida de peso, considerando éxito en estos estudios, un IMC < 35 kg/ m², y no pudiendo demostrar cambios en la supresión de ghrelina a las 2 horas de la ingesta. Tampoco encontraron estos autores relación entre las sensaciones de hambre, sed y náusea entre aquellos con mayor pérdida de peso y niveles de ghrelina (90).

Los estudios publicados con otras técnicas quirúrgicas como la GVB no han encontrado relación entre los niveles de ghrelina basales ni su ABC post ingesta con la pérdida de peso (222). Otro estudio que compara los resultados de un BG vs GV observaron un recuperación parcial del apetito (medida por una escala visual de apetito) en aquellos intervenidas de un BG frente a la GV que mantenía inalterables los niveles de saciedad. Así mismo se observó en esa misma muestra de sujetos un incremento de los niveles ghrelina a los 12 meses en el grupo de BG que no se producía en la GV. Al no encontrar otras diferencias hormonales, los autores relacionaron el incremento de apetito con mayores niveles de ghrelina (102). En la GV un estudio que evaluaba las asociaciones hormonales en los pacientes con aumento de > 10 kg desde el nadir del peso post quirúrgico, observaron que, aquellos sujetos que aumentaron de peso tuvieron una tendencia, no significativa, a tener concentraciones de ghrelina mayores (108)

GLP1 y PYY son otras de las hormonas más estudiadas respecto a su papel en la pérdida de peso tras una cirugía bariátrica por su potente acción anorexígena. En los estudios de Hollanda y Dirksen, realizados en BG, encontraron una asociación entre mayores incrementos de GLP1 tras la ingesta y los sujetos que conseguían mayor pérdida de peso (establecida como una pérdida < 50% EPP o < 60% EIMC), pero sin embargo, no apreciaron cambios significativos respecto a las concentraciones de PYY (66) (203). A diferencia de los estudios anteriores, otro trabajo realizado con BG hallaron una menor respuesta tanto de GLP1 como de PYY tras la ingesta en aquellos pacientes con menor pérdida de peso (definida como < 25% del peso perdido) (90). Un único estudio ha encontrado asociación entre concentraciones de PYY superiores en los pacientes que consiguieron una mayor respuesta del % EPP en BG (103). Solo un estudio ha valorado los

cambios de PYY tras GV, no encontrando asociación entre la hormona y la pérdida de peso (102).

Se han estudiado otros factores que pudieran relacionarse con éxito o fracaso de la cirugía bariátrica, como CKK, FGF19, polipéptido pancreático, GLP2, neurotensina o citrulina, pero los resultados son desalentadores porque no se llega a discernir que puedan tener algún papel destacado en el control del peso corporal (66) (203).

Cuando evaluamos la recuperación de peso tras la cirugía bariátrica, estudios poblacionales a largo plazo y de meta-análisis han descrito cómo pacientes que consiguen pérdidas de peso iniciales de hasta un 35 % tras un BG (con un nadir a los 16-24 meses), entre un 20-30 % de ellos recuperan el peso perdido a 10 años de seguimiento (40).

Además de los factores dietéticos, socioculturales y psicológicos, se está intentando esclarecer si las hormonas gastrointestinales desempeñan algún papel en esta recuperación ponderal. Con el propósito de analizar la causa de este aumento de peso post quirúrgico, únicamente estudios en animales de experimentación, han encontrado una asociación entre menores concentraciones del PYY y el mayor aumento de peso tras la cirugía (223).

Como resumen de los distintos estudios que se han realizado sobre la influencia de las hormonas gastrointestinales en la pérdida de peso y el ulterior aumento de peso, se puede sugerir que lo que más se asocia con una mayor pérdida y mantenimiento de peso es un mejor perfil postprandial anorexígeno; es decir, una mayor supresión de la ghrelina postprandial junto con un mayor incremento de las concentraciones de GLP1/PYY, pero sin que sepamos establecer cuál es la magnitud real de los cambios que deba acontecer en dichas hormonas.

Tabla 1.12: Resumen de las modificaciones y funciones hormonales tras cirugía bariátrica

HORMONA	Lugar de Secreción	Concentración obesos vs normopeso	Tras bypass gástrico		Tras GV		Tras DBP-CD		Funciones
			Basal	ABC	Basal	ABC	Basal	ABC	
Hormonas gástricas									
<u>Ghrelina</u>	Estómago Duodeno Páncreas Riñón Hipotálamo	↓	↑↓↔ Influencia del vago	↑↓↔	↓	↓	↓	↓	- Orexígena - Incremento motilidad duodeno - Vasodilatador - Antiinflamatorio
<u>Obestatina</u>	Estomago Páncreas Hígado Riñón Tiroides Pulmón	↓	↔	↓					- Supervivencia de célula β - Regula crecimiento y diferenciación tj. adiposo - Factor de crecimiento tumoral α
Hormonas pancreáticas									
<u>Insulina</u>	Célulasβ páncreas	↑	↓	↓	↓	↓	↓	↓	- Hipoglucemiante - Adipogénico
<u>Amilina</u>	Célulasβ páncreas	↑	↓	↓	↔	↔	↓	↓	- saciante -supresión glucagón -↓vaciado gástrico -↓ secreción gástrica
<u>Polipéptido pancreático</u>	Células F páncreas. Páncreas exocrino Colon Recto	↓↔	↑↓ Influencia del vago	↓↔	↑↑	↑			- Saciedad -↓vaciado gástrico -↓motilidad vesiculabiliar -↓secreción páncreas exocrino
<u>Glucagón</u>	células a páncreas		↓	↑↓↔	↓	↑↓↔			- ↑secreción glucosa - Saciante - ↓vaciado gástrico.

Hormonas intestinales									
<u>GIP</u>	Células K duodeno/ yeyuno	↔↓↑	↑↓↔	↓↔	↔↑	↔↑	↓	↓	<ul style="list-style-type: none"> - Efecto incretina - ↑Glucagón - Incrementa absorción de glucosa - Adipogénesis
<u>GLP1</u>	Células L intestino SNC Páncreas Corazón	↔↓	↑ Influencia del vago	↑	↑	↑	↑	↑	<ul style="list-style-type: none"> - Efecto incretina - Saciante - Freno ileal - ↓vaciado gástrico - ↓motilidad intestinal - ↓ Secreción gástrica
<u>OXM</u>	-Células L intestino delgado -Colon -Páncreas		↑	↑	↑	↑	↑	↑	<ul style="list-style-type: none"> - Saciedad -Efecto incretina leve -↑Glucagón - Lipólisis - Contractilidad cardiaca - ↑glucosa hepática - ↓motilidad intestinal
<u>PYY</u>	Células L intestino delgado - Colon - Recto	↔↓	↑↔ Influencia del vago	↑	↑↔	↑	↑	↑	<ul style="list-style-type: none"> - Saciedad -↓ motilidad intestinal - Secreción gástrica - Control de gasto energético
Hormonas periféricas.									
<u>Leptina</u>	Tejido adiposo Estómago	↑	↓	↓	↓	↓	↓	↓	<ul style="list-style-type: none"> -Control de adiposidad -Saciante -Angiogénesis

HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

La evidencia a día de hoy apoya que la cirugía bariátrica es una estrategia efectiva y segura para el tratamiento de la obesidad. Sin embargo la literatura disponible deja aspectos no resueltos sobre los mecanismos por los cuales se produce la pérdida de peso y el papel que juegan los cambios de las hormonas gastrointestinales tras la cirugía. La justificación de este trabajo es profundizar en el conocimiento de la fisiología de las hormonas gastrointestinales en sujetos con obesidad y sus diferencias con una población con normopeso, así como conocer los cambios hormonales que se producen tras la cirugía bariátrica.

La hipótesis de trabajo es que las hormonas gastrointestinales se modifican tras los cambios anatómicos de la cirugía bariátrica. Y que dichas transformaciones hormonales son beneficiosas para alcanzar una mayor pérdida de peso a medio plazo.

En base a estos preceptos, los **objetivos** del presente proyecto son:

- 1) Estudiar la respuesta fisiológica de las hormonas gastrointestinales tras una comida-test en pacientes obesos respecto a sujetos con normopeso.
- 2) Verificar los cambios que se producen en esta secreción hormonal tras la pérdida de peso en obesos sometidos a diferentes técnicas de cirugía bariátrica.
- 3) Analizar la asociación entre la pérdida de peso y los cambios hormonales producidos tras la cirugía bariátrica.

MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional, prospectivo, de pacientes con obesidad mórbida candidatos a cirugía bariátrica, en el que se analiza las modificaciones de hormonas gastrointestinales tras diferentes técnicas quirúrgicas.

3.2. Sujetos

Entre Enero 2008 y Junio de 2010 se incluyeron prospectivamente a 50 pacientes no diabéticos, de ambos sexos, candidatos a cirugía bariátrica. Todos los pacientes fueron evaluados por el equipo multidisciplinar del Hospital Universitario Clínico San Carlos compuesto por endocrinólogos, nutricionistas, cirujanos, anestesistas y psiquiatras. La opción quirúrgica se decidió en conjunto según las características de cada paciente y por la dinámica de las intervenciones quirúrgicas que se realizan en este centro. Las intervenciones de todos los pacientes se realizaron por el mismo equipo de cirujanos. Como grupo control se incluyeron 20 voluntarios sanos, de ambos sexos, con normopeso.

Tras la inclusión en la lista de espera del Hospital y la cumplimentación de los criterios de inclusión (tabla 3.1) los pacientes eran informados de manera oral y escrita sobre las características del estudio y firmaban el consentimiento informado. El estudio se realizó según los principios de la declaración de Helsinki y fue autorizado por el Comité ético de ensayos clínicos del Hospital. El proyecto contó con una ayuda económica de la Fundación Mutua Madrileña de Investigación Biomédica y de los recursos propios de la Fundación de Estudios Metabólicos y de la Fundación de Investigación en Nutrición y Metabolismo (FINUMET).

Tabla 3.1: Criterios de selección de pacientes para cirugía bariátrica

Criterios de inclusión

- Edad: 18-65 años.
- IMC: $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ o $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ con comorbilidades mayores asociadas, susceptibles de mejorar tras la pérdida ponderal.
- Que la obesidad mórbida esté establecida al menos durante 5 años.
- Fracasos continuados a tratamientos conservadores debidamente supervisados.
- Ausencia de trastornos endocrinos que sean causa de la obesidad mórbida.
- Estabilidad psicológica:
 - Ausencia de abuso de alcohol o drogas.
 - Ausencia de alteraciones psiquiátricas mayores (esquizofrenia, psicosis), retraso mental, trastornos del comportamiento alimentario (bulimia nerviosa, trastorno por atracón).
- Capacidad para comprender los mecanismos por los que se pierde peso con la cirugía y entender que no siempre se alcanzan buenos resultados.
- Comprender que el objetivo de la cirugía no es alcanzar el peso ideal.
- Compromiso de adhesión a las normas de seguimiento tras la cirugía.
- Consentimiento informado después de haber recibido toda la información necesaria (oral y escrita).
- Las mujeres en edad fértil deberían evitar la gestación al menos durante el primer año post cirugía.

Adaptado de "Documento de consenso sobre cirugía bariátrica". (140).

3.3. Antropometría

El estudio constaba de 2 visitas a la Unidad de Investigación del Servicio de Endocrinología y Nutrición antes y 1 año después de la intervención quirúrgica y 2 visitas posteriores en consulta rutinaria a los 3 y 5 años para comprobar la evolución del peso. Independientemente de las visitas del estudio, el paciente mantenía las revisiones periódicas establecidas en el Hospital Clínico para cualquier paciente intervenido de cirugía bariátrica (dietistas, endocrinólogos, cirujanos) que se establecen cada 4 meses durante

el primer año, cada seis meses durante el 2º y 3º año, y anuales a desde entonces y por tiempo indefinido.

Los pacientes acudían, previa cita, a la Unidad de pruebas funcionales del Servicio de Endocrinología y Nutrición a las 8 a.m. tras al menos 10 horas de ayuno. En ese momento se realiza la evaluación del paciente con historia clínica completa y registro de la medicación activa en ese momento y parámetros antropométricos (peso, talla, perímetro de cintura). El peso se midió en una báscula SECA®, con precisión de 100 g, y la altura mediante un tallímetro, con precisión de 0,5 cm.

3.4. Comida-test y determinaciones analíticas

Para la prueba dinámica de las determinaciones de hormonas gastrointestinales, el paciente permanece en decúbito supino, en una cama, durante toda la exploración. Se canaliza una vía venosa periférica en el antebrazo 30 min antes de iniciar las extracciones. A continuación el paciente ingería la comida-test de un producto comercial líquido de composición conocida y que contenía 400 kcal en 200 ml de producto (2 kcal/ml) (45% de hidratos de carbono, 20% de proteínas, 35% de grasas; T-Diet 20/2®, de Vegemat S.A.). Los pacientes debían ingerir el producto en un tiempo no superior a 10 min. Las extracciones se realizaron en los tiempos 0-30-60-90-120 min.

Las muestras de sangre se recogían en tubos de suero o plasma que contenían aprotinina (Trasylol®) o un inhibidor de DPP-IV (DPP-IV 01; Millipore CAT®); se centrifugaron durante 10 minutos a 4°C. El suero y plasma obtenidos se separaron en varias alícuotas que se congelaron a – 80 °C para su ulterior análisis.

Las mediciones se realizaron por duplicado utilizando los siguientes métodos según la hormona a analizar:

Leptina: se realizaron las determinaciones en suero mediante RIA de la casa comercial Linco ®. Con un rango entre 0,5-100 ng/ml, una sensibilidad de 0,5 ng/ml y un coeficiente de variación intra e interensayo de 4,6% y 6,9% respectivamente.

PYY₃₋₃₆: las determinaciones se realizaron en plasma con aprotinina mediante un RIA de la casa comercial Linco ®. Este ensayo reconoce tanto la forma PYY₁₋₃₆ como PYY₃₋₃₆. Con un rango entre 21-1350 pg/ml, una sensibilidad de 20 pg/ml y un coeficiente de variación intra e interensayo de 6,4% y 7% respectivamente.

Ghrelin total: las determinaciones se realizaron en plasma con aprotinina mediante un RIA de la casa comercial Linco ®. Con un rango entre 117-7500 pg/ml, una sensibilidad de 93 pg/ml y un coeficiente de variación intra e interensayo de 4,4% y 14,7% respectivamente.

Obestatina: las determinaciones se realizaron en plasma con aprotinina mediante un RIA de Phoenix Pharmaceutical ®. Con un rango entre 25-1600 pg/ml, y un coeficiente de variación intra e interensayo de 5,01% y 12,46 % respectivamente.

Insulina: las determinaciones se realizaron en suero mediante un RIA de Phoenix Pharmaceutical ®. Con un rango entre 10-200 µU/ml, una sensibilidad de 3 µU/ml y un coeficiente de variación intra e interensayo de 5,5% y 9,7 % respectivamente.

Oxintomodulina: las determinaciones se realizaron en plasma con aprotinina mediante un ELISA de Peninsula laboratories®, con un rango entre 0,1-25 ng/ml.

Las determinaciones de amilina, GIP, polipéptido pancreático, GLP1 total y glucagón se realizaron en plasma con inhibidor de DPP-IV mediante LUMINEX X Map Technology con kit de Millipore®

Amilina presenta un rango entre 27,4-20.000 pg/ml, una sensibilidad de 17 pg/ml y un coeficiente de variación intra e interensayo de 3% y 25% respectivamente.

GLP1 total: presenta un rango entre 13,7-10.000 pg/ml, una sensibilidad de 4 pg/ml y un coeficiente de variación intra e interensayo de 1% y 15% respectivamente.

Glucagón presenta un rango entre 13,7-10.000 pg/ml, una sensibilidad de 8 pg/ml y un coeficiente de variación intra e interensayo de 4% y 10% respectivamente. No presenta reacción cruzada con enteroglucagon

GIP presenta un rango entre 2,7-2.000 pg/ml, una sensibilidad de 0,5 pg/ml y un coeficiente de variación intra e interensayo de 4% y 6% respectivamente.

Polipéptido pancreático: presenta un rango entre 13,7-10.000 pg/ml, una sensibilidad de 3 pg/ml y un coeficiente de variación intra e interensayo de 2 % y 5 % respectivamente.

3.5. Análisis estadístico

La elaboración y depuración de la base de datos y la realización de los análisis estadísticos se llevó a cabo con el software IBM® SPSS Statistics Inc., Chicago, IL, USA, versión 20.0.

Descripción de la población de estudio

Las variables categóricas cualitativas, se describieron como frecuencias absolutas y porcentajes. Para las variables cuantitativas de tipo continuo, se contrastó la hipótesis de normalidad mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov (KS); en los casos en los que se aceptara la normalidad, la variable se resumió como media \pm desviación estándar (DE), mientras que para los casos en los que se rechazara la hipótesis de normalidad, la variable se resumió con su mediana y rango intercuartílico (Q1 – Q3).

Para estimar el área bajo la curva de los puntos de cada determinación analítica hormonal en los distintos tiempos (0 – 30 – 60 – 90 – 120 minutos), se

utilizó el método de los trapecios según la fórmula $ABC-T = 120/8 * [f(x_0) + 2f(x_{30}) + 2f(x_{60}) + 2f(x_{90}) + f(x_{120})]$

Los cambios en el peso los expresamos como porcentaje de peso perdido [% PP] (sus iniciales en %WL en inglés) según la fórmula: $100 - (\text{peso actual} - \text{peso inicial}) * 100$. El porcentaje de sobrepeso perdido PSP (sus iniciales en inglés % EWL), se calcula considerando el peso ideal equivalente a un IMC de 25 que es el punto de corte que se considera que por debajo de cuál ya se considera normopeso. Este valor es el mismo que el obtenido para el porcentaje de exceso de IMC perdido PEIMC o % EIMC, considerando el IMC de referencia como de 25 kg/m², según la fórmula: $100 - [((\text{IMC actual} - 25) / (\text{IMC inicial} - 25))]$.

El HOMA-IR se calculó según la fórmula: $(\text{glucosa} \times \text{insulina}) / 405$ y el HOMA- β : $(360 - \text{insulina}) / (\text{glucosa} - 63)$.

Comparación de variables

Para la comparación de las distintas variables se utilizaron los siguientes métodos:

- Prueba de Kolmogorov-Smirnov (KS) para probar la hipótesis de normalidad de la distribución de una variable continua.
- Prueba T para la comparación de medias de variables continuas de tipo normal con respecto a dos grupos independientes. Con carácter previo se llevó a cabo la prueba de Levene para contrastar la homogeneidad de varianzas.
- Prueba U de Mann-Whitney (2 muestras), para la comparación de las distribuciones de variables continuas en ausencia de normalidad, con respecto a dos grupos independientes.
- Prueba T para la comparación de medias de variables continuas de tipo normal para muestras relacionadas.
- Prueba de Wilcoxon de los rangos con signo, para las variables relacionadas continuas no normales.
- Prueba de correlación de Pearson, para analizar la relación entre dos variables cuantitativas continuas con distribución normal.

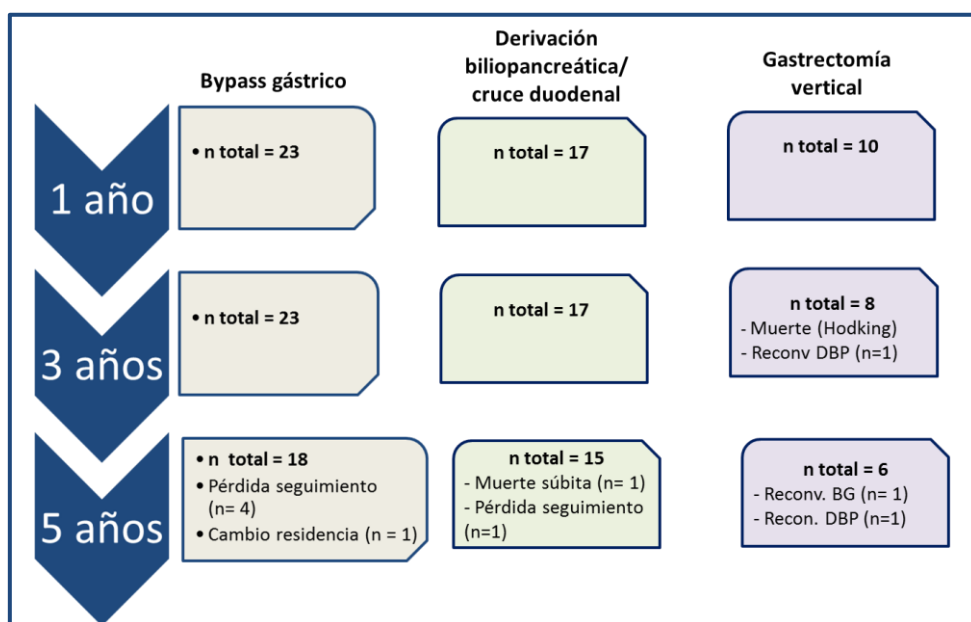
- ANOVA de un factor, para contrastar la hipótesis de igualdad de medias de una variable cuantitativa respecto de una variable de factor, como por ejemplo, el tipo de cirugía.
- ANOVA de una vía de Kruskal-Wallis, como prueba no paramétrica análoga a la anterior, para el caso de las variables que no siguen distribución normal.

RESULTADOS

4.1 Características basales de la población y modificaciones en el peso tras la cirugía bariátrica

Se describen los resultados de los 50 pacientes a los que se les ha realizado una cirugía bariátrica: a 23 sujetos un bypass gástrico, a 17 una derivación biliopancreática con cruce duodenal (DBP/CD) y a 10 una gastroplastia vertical (GV).

Los tres grupos pre intervención son comparables tanto en sexo, edad e IMC (tabla 1). En la figura 1 se muestra el flujo de pacientes a lo largo del seguimiento durante 5 años. Los pacientes que fueron re-intervenidos no se consideran para el cálculo de las pérdidas de peso a partir de ese momento; por tanto, estos resultados reflejan a los pacientes seguidos con la misma técnica quirúrgica.



Esquema 4.1: Flujo de pacientes intervenidos con diferentes técnicas bariátricas, seguidos durante 5 años.

El porcentaje de peso perdido a los 12 meses (% PP1año) con las tres intervenciones fue de un 35,7 % tras el BG, un 41,9 % con la DBP/CD y un 33,1 % con la GV, con diferencias significativas entre el grupo DBP/CD con el BG ($p = 0,042$) y con la GV ($p = 0,032$). A los 3 años, la pérdida porcentual de peso se mantiene en BG y DBP-CD, mientras la GV frena su pérdida de peso con PP% menores que las otras dos técnicas (30,5 %, $p = 0,03$). A los 5 años, existe una ligera recuperación ponderal en los pacientes con DBP/CD y se mantiene más

alejada el %PP en la GV con un 24% de promedio (figuras. 4.1A-4.2A). Sin embargo, si se incluyen a todos los pacientes participantes en los análisis finales, se puede apreciar que a 5 años de evolución no existen diferencias significativas entre las tres técnicas: aproximadamente una pérdida porcentual de peso del 35%, 37% y 32% para BG, DBP-CD y GV. Un 76 % de pacientes al primer año y 72 % al tercer año de la cirugía pierden más del 30% de pérdida de peso (o 92 y 90 % PEIMC) (figuras. 4.1B-4.2B).

Tabla 4.1. Características basales y evolución del peso en pacientes sin reintervención.

	Controles (n: 20)	Obesos (n:50)	P	BG (n: 23)	DBP/CD (n: 17)	GV (n: 10)	P
EDAD	38 ± 12,4	42,5 ± 12,5	n.s	42 ± 10	46 ± 12	37 ± 16	n.s
SEXO(H/M)	10/10	28/32	n.s	9/14	5/12	4/6	n.s
Peso inicial (kg)	67,7 ± 10	129,3 ± 23,4		123,7 ± 28,0	129,9 ± 21,81	140,6 ± 35,03	n.s
Peso 1 año (kg)	-	80,4 ± 13,5		79,1 ± 18,6	74,8 ± 14,8	93,1 ± 23,2	0,02 ¥
p (pre-1 año)	-	< 0,000		< 0,000	< 0,000	< 0,000	
Peso 3 años (kg)	-	79,6 ± 14,6		77,3 ± 19,3	74,8 ± 14,9	91,9 ± 19,9	0,03 ¥
p (1 año/3 años)	-	n.s		n.s	n.s	n.s	
Peso 5 años (kg)	-	79,4 ± 9,6		75,5 ± 14,7	79,1 ± 12,3	90,9 ± 18,4	0,03 ‡
p (1 año/5 años)	-	0,02		< 0,000	< 0,000	n.s	
IMC pre (kg/m²)	24,3 ± 6,7	47,6 ± 7,9		45,9 ± 7,5	48,8 ± 6,8	49,6 ± 8,3	n.s
IMC 1 año (kg/m²)	-	29,6 ± 4,4		29,2 ± 4,7	28,1 ± 4,7	33,1 ± 7,9	0,049 ¥
p (pre-1 año)	-	< 0,000		< 0,000	< 0,000	< 0,000	
IMC 3 años (kg/m²)	-	29,3 ± 4,9		28,7 ± 5,5	28,6 ± 5,0	32,6 ± 4,1	0,04 ‡ 0,03 ¥
p (1 año/3 años)	-	n.s		n.s	n.s	n.s	
IMC 5 años	-	30,1 ± 3,1		29,3 ± 5,2	29,8 ± 3,7	33,8 ± 4,6	n.s
p (1 año/5 años)	-	0,02		n.s.	n.s.	n.s.	
PEIMC 1 año^(a)	-	81,6 ± 19,1		81,2 ± 21,6	88,8 ± 17,4	70,5 ± 23,9	0,03 ¥
PEIMC 3 años	-	81,1 ± 24,0		83,1 ± 28,7	84,8 ± 17,7	67,2 ± 8,3	0,01 ¥
p (1 año-3 años)	-	n.s		n.s	n.s	n.s	
PEIMC 5 años	-	75,1 ± 19,9		79,1 ± 26,6	76,9 ± 19,4	64,8 ± 18,7	0,04 ¥
p (1 año-5 años)	-	0,001		n.s.	0,01	0,05	
% PP 0-1 año^(b)	-	37,4 ± 8,9		35,7 ± 9,4	41,9 ± 8,9	33,3 ± 10	0,042 # 0,032 ¥
% PP 0-3 años	-	37,1 ± 12,5		36,6 ± 12,8	40,58 ± 11,2	30,5 ± 6,3	0,03 ¥
p (1 año/ 3 años)	-	n.s		n.s	n.s	n.s	
%PP (0-5 años)	-	34,4 ± 13,1		34,9 ± 12,7	37,1 ± 12,9	24,1 ± 12,9	0,05 ‡ ¥
p (1 año/5 años)	-	0,001		n.s.	0,01	0,05	

a=PEIMC = 100 - [((IMC actual-25)/(IMC inicial-25)) x 100]; b= %PP=100 - (peso actual-peso inicial)x100;

diferencias entre DBP-CD y BG, ‡ diferencias entre BG y GV; ¥ diferencias entre DBP/CD y GV

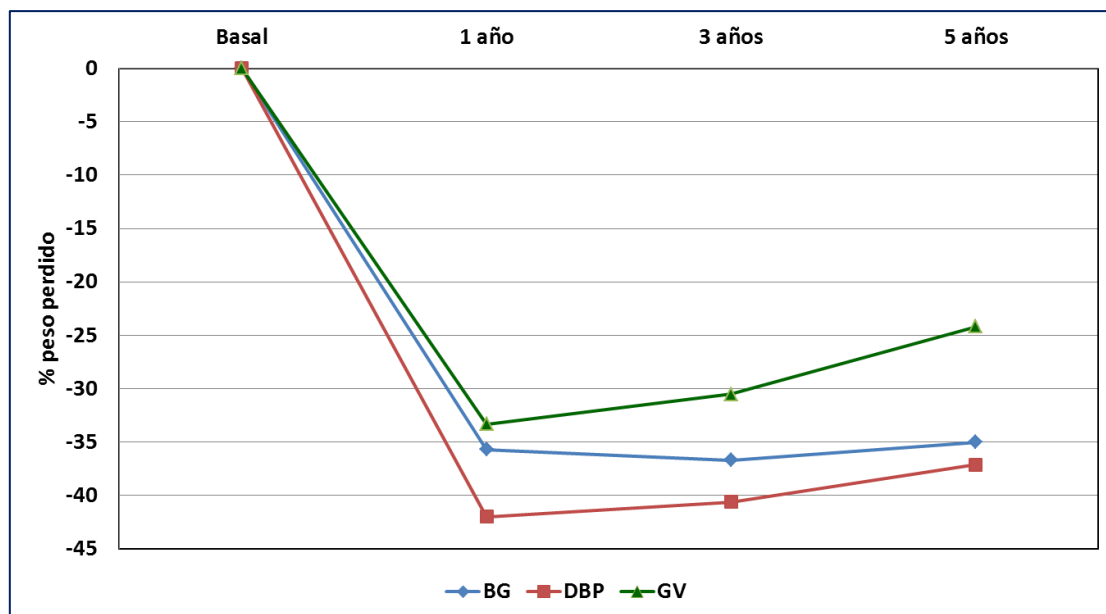


Figura 4.1A: porcentaje de peso perdido y evolución durante 5 años en los pacientes sometidos a cirugía bariátrica de Bypass gástrico (BG), derivación biliopancreática/cruce duodenal (DBP/CD) y gastrectomía tubular (GV) (pacientes sin reintervención)

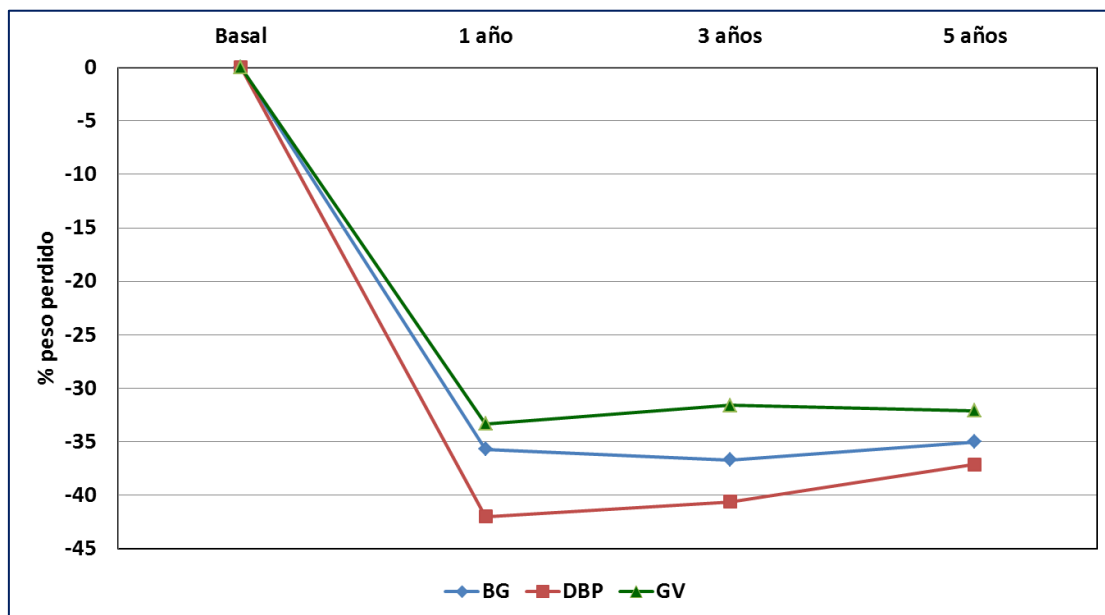


Figura 4.1A: porcentaje de peso perdido y evolución durante 5 años en los pacientes sometidos a cirugía bariátrica de Bypass gástrico (BG), derivación biliopancreática/cruce duodenal (DBP/CD) y gastrectomía tubular (GV) (pacientes con reintervención)

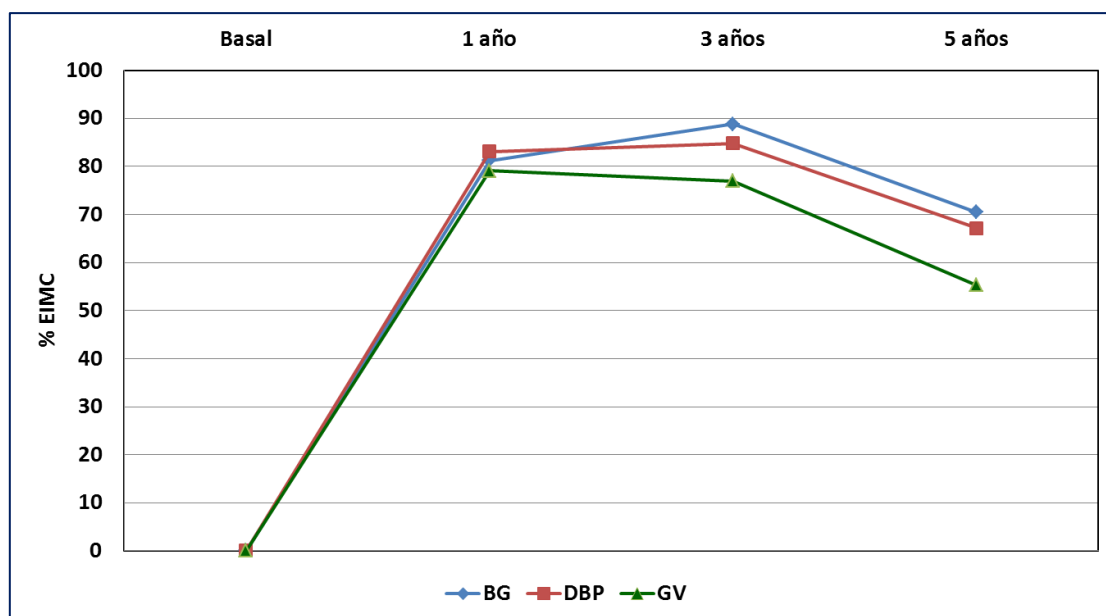


Figura 4.2A: porcentaje de exceso de IMC perdido, considerando como valor de referencia un IMC = 25 kg/m². Evolución durante 5 años en los pacientes sometidos a cirugía bariátrica de Bypass gástrico (BG), derivación biliopancreática/cruce duodenal (DBP/CD) y gastrectomía tubular (GV). Pacientes sin reintervención.

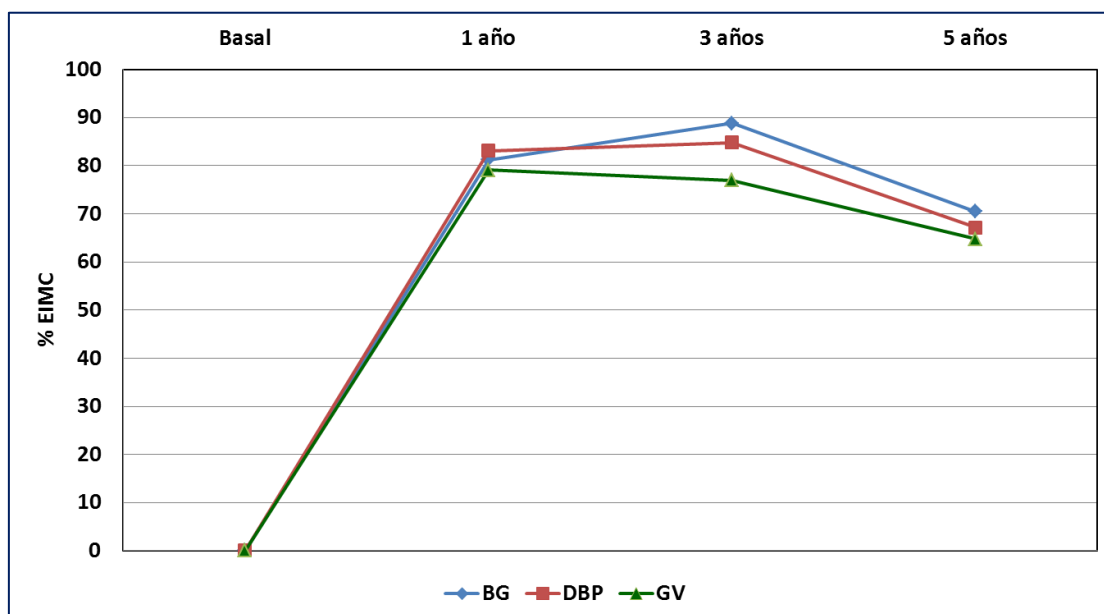


Figura 4.2B: porcentaje de exceso de IMC perdido, considerando como valor de referencia un IMC = 25 kg/m². Evolución durante 5 años en los pacientes sometidos a cirugía bariátrica de Bypass gástrico (BG), derivación biliopancreática/cruce duodenal (DBP/CD) y gastrectomía tubular (GV). Pacientes con reintervención.

4.2. Descripción basal de las hormonas y sus cambios tras la intervención quirúrgica.

Ghrelina

Concentraciones basales: Las concentraciones basales de ghrelina son significativamente más bajas en obesos, tanto antes ($527,6 \pm 161,23$ pg/ml), como después de la cirugía bariátrica ($532,9 \pm 258,7$ pg/ml), respecto al grupo control ($989,9 \pm 303,8$ pg/ml; $p < 0,001$) (tabla. 4.2).

Tabla 4.2. Concentraciones basales ghrelina (pg/ml)

		Media	DE	Mediana	P25	P75	p
Controles	pre	989,9	303,8	959,7	768,7	1186,9	<0,001*
	1 año	527,6	161,2	514,7	424,3	594,5	n.s.**
BG	pre	536,9	184,6	514,7	421,2	482,2	0,037**
	año	701,4	274,0	653,2	487,2	859,5	
DBP-CD	pre	484,9	100,0	482,2	438,7	574,8	0,003**
	1 año	361,7	118,1	338,7	288,4	412,4	< 0,000 #
GV	pre	584,3	185,6	586,6	466,3	646,0	< 0,039**
	1 año	425,7	101,9	445,9	349,7	460,5	< 0,007‡

*diferencias obesos controles;** diferencias entre pre y post cirugía; # diferencias entre DBP-CD y BG, ‡ diferencias entre BG y GV; † diferencias entre DBP/CD y GV.

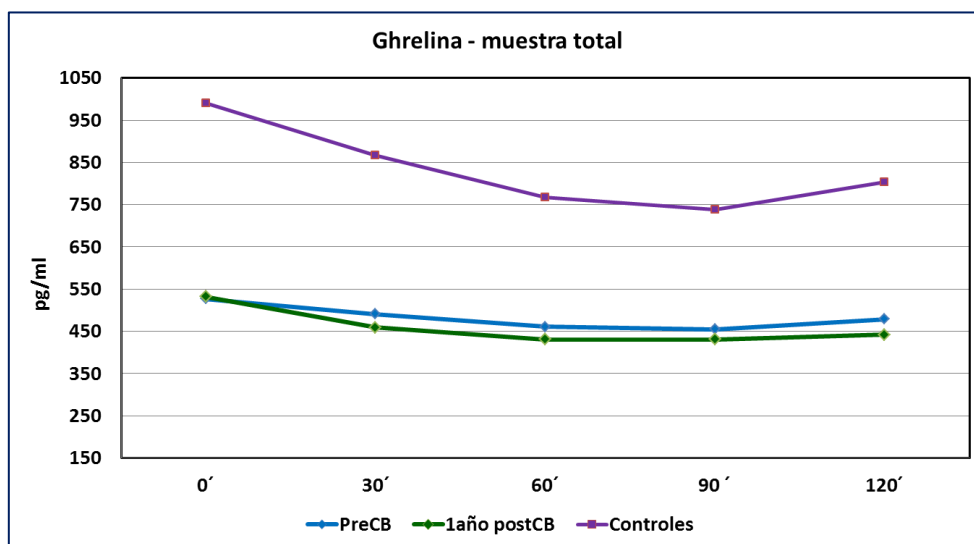


Figura 4.1: Promedios de las concentraciones de ghrelina tras comida-mixta en la muestra total de pacientes antes y después de la cirugía bariátrica respecto al grupo control.

Por tipos de técnicas quirúrgicas, al año de la intervención quirúrgica se produce un incremento de las concentraciones basales en un 17 % ($536,9 \pm 184,6$ vs $701,4 \pm 274,0$ pg/ml; $p= 0,037$) en el grupo en BG frente a los pacientes intervenidos de DBP y GV donde se aprecia una disminución significativa de las concentraciones basales en un 25% ($484,9 \pm 100,1$ vs $361,8 \pm 118,1$ pg/ml; $p = 0,003$) en la DBP y un 23 % ($584,4 \pm 185,6$ vs $425,8 \pm 101,92$ pg/mL; $p= 0,039$) en la GV (figuras 4.2-4.4).

Respuesta de la ghrelina a la comida-test: en el periodo preoperatorio se observa tras la ingesta de la comida-test, como las concentraciones de ghrelina disminuyen lentamente hasta el minuto 90 en todos los individuos, siendo ese descenso aproximadamente en un 25 % en el grupo control y entre un 11 al 14 % en los pacientes incluidos en cada grupo de cirugía (figuras 4.1-4.4)

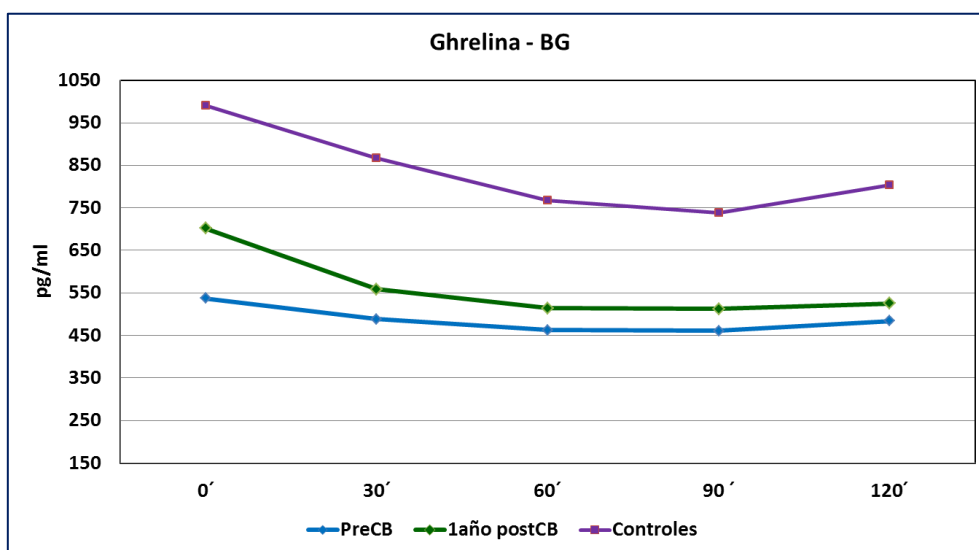


Figura 4.2: Respuesta de la ghrelina a la comida test antes y después de bypass gástrico (BG) respecto al grupo control.

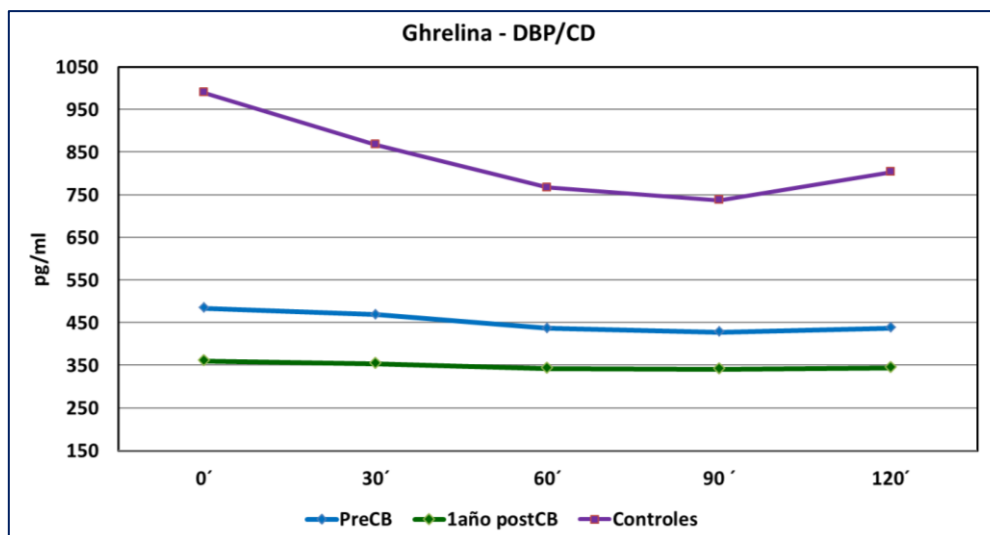


Figura 4.3: Respuesta de la ghrelina a la comida test antes y después de la derivación biliopancreática/cruce duodenal (DBP/CD) respecto al grupo control.

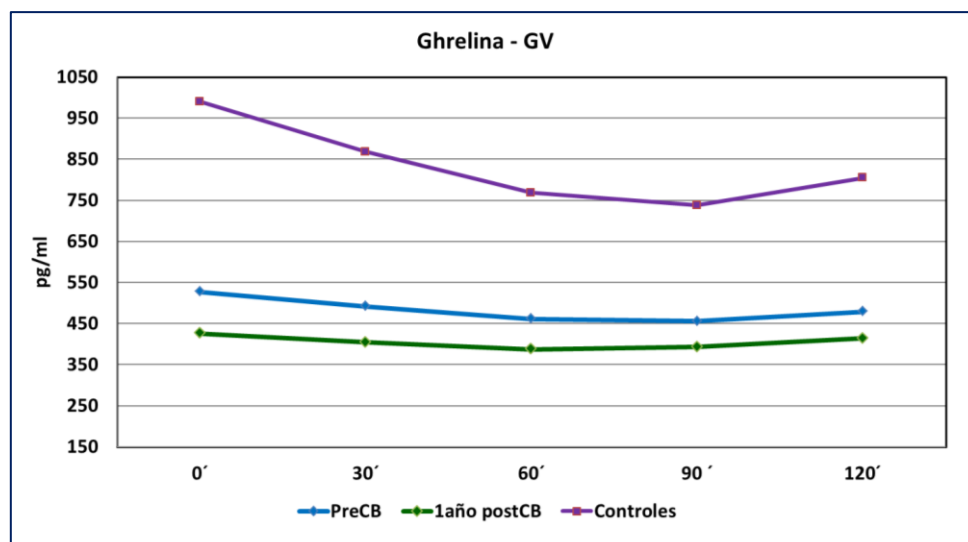


Figura 4.4: Respuesta de la ghrelina a la comida test antes y después de la gastrectomía vertical (GV) respecto al grupo control.

Al año de la intervención quirúrgica podemos apreciar en el BG concentraciones hormonales por encima de las obtenidas antes de la cirugía, pero con un descenso postprandial más acusado (reducción del 27 % a los 90 min) presentando una morfología similar al grupo control, frente a las otras dos técnicas quirúrgicas, DBP/CD y GV que además de disminuir la secreción hormonal tras la cirugía, presentan un patrón de secreción plano (figuras 4.2-4.4).

Área bajo la curva (ABC): De manera global no vemos diferencias en los cambios de ABC tras la intervención, encontrando un incremento de la secreción integrada (ABC) tras la ingesta de la comida test del 12,2 % (Tabla 4.3) en aquellos pacientes intervenidos de BG, mientras que las respuestas de los pacientes sometidos a DBP y GV tras la cirugía disminuyen en un 22,5 % ($p=0,000$) y 20,5 % respectivamente (figura 4.5).

Tabla 4.3: Área bajo la curva(ABC) ghrelina($\text{pg} \times \text{ml}^{-1} \times \text{min}$)

		Media	DE	Mediana	P25	P75	p
Controles	ABC	98.078,4	26.788,6	97.459,3	79.564,9	119.511,75	<0,000*
	pre	70.486,2	28.902,4	64.985,8	51.700,6	83.109,4	n.s**
Total	1 año	56.303,6	24.177,8	50.342,5	39.495,1	63.751,2	
	pre	57.674,9	18.064,3	57.291,0	47.828,4	68.552,2	0,045**
BG	1 año	65.930,7	20.359,0	60.271,2	48.605,5	79.941,7	<0,000#
	pre	53.969,8	12.416,7	53.172,0	42.496,6	65.816,4	0,003**
DBP-CD	1 año	41.828,6	13.101,2	39.495,1	33.044,5	48.817,2	
	pre	72.945,4	34.421,8	65.833,2	54.779,4	80.466,3	0,005**
GV	1 año	58.768,5	34.999,0	49.107,9	43.874,8	59.445,7	
	pre	72.945,4	34.421,8	65.833,2	54.779,4	80.466,3	0,005**

*diferencias obesos controles;** diferencias entre pre y post cirugía; # diferencias entre DBP-CD y BG.

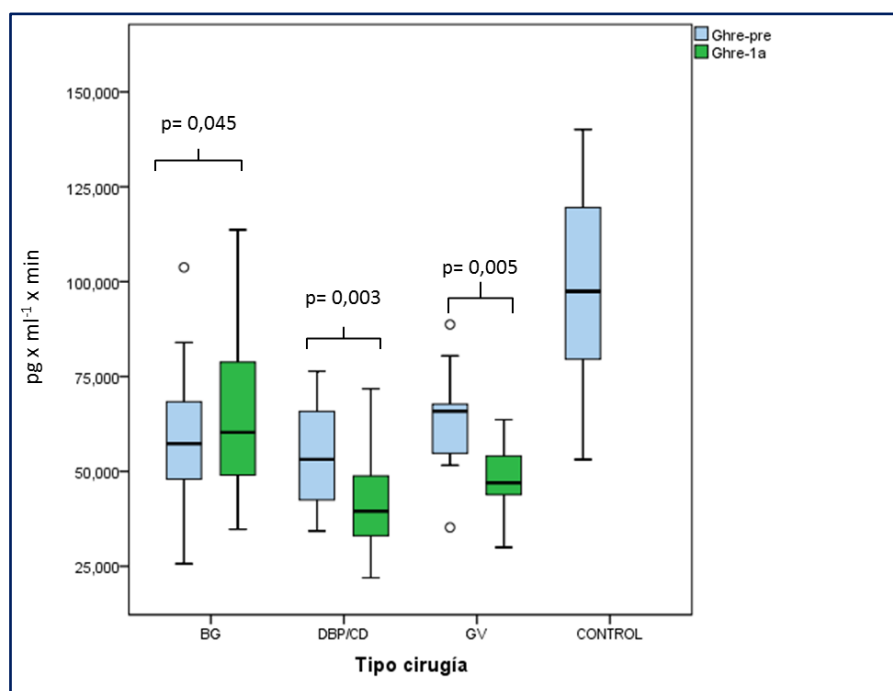


Figura 4.5: Respuesta del área bajo la curva de la ghrelina obtenida tras una comida mixta antes y después de la cirugía bariátrica.

Obestatina:

Concentraciones basales: no hay diferencias significativas ($p = 0,10$) entre las concentraciones basales de obestatina en los controles ($298,1 \pm 109,9$ pg/ml) respecto a los obesos mórbidos antes de la cirugía bariátrica ($284,2 \pm 113,6$ pg/ml) ni un año después de la misma ($294,4 \pm 158,7$ pg/ml). No obstante, si analizamos los cambios hormonales por tipo de cirugía tras un año de seguimiento, se puede apreciar que las concentraciones basales (min-0) de obestatina en BG son un 22 % más elevadas tras la cirugía ($368,7 \pm 177,1$ vs $304,7 \pm 110,4$ pg/ml;) que en las otras dos técnicas, cuyos valores tienden a disminuir tras la cirugía, pero no de manera significativa: de $244,2 \pm 88,7$ a $209,4 \pm 89,8$ pg/ml; en los pacientes de DBP/CD y de $305,3 \pm 147,8$ a $267,9 \pm 129,9$ pg/ml en el grupo de GV (tabla 4.4)(figuras 4.6-4.9).

Respuesta a la comida test: La respuesta promedio de la obestatina tras la toma de la comida-test es similar en sujetos con normopeso como obesos, tanto antes como después de cualquiera de las 3 modalidades de cirugía bariátrica, muestra una reducción gradual tras la ingesta y no significativa, inferior al 20 % en todos los casos (figuras 4.1-4.3)

Tabla 4.4: Concentraciones basales obestatina(pg/ml)

		Media	DE	Mediana	P25	P75	p
Controles	pre	298,1	109,8	269,5	225,9	323,1	n.s*
	1 año	294,3	158,7	280,4	200,4	375,5	
Total	pre	284,2	113,5	274,5	181,2	369,1	n.s*
	1 año	294,3	158,7	280,4	200,4	375,5	
BG	pre	304,6	110,3	288,9	245,7	373,7	n.s*
	1 año	368,6	177,9	337,5	286,7	400,2	0,001#
DBP-CD	pre	244,2	88,7	244,2	174,3	306,5	n.s*
	1 año	209,4	86,8	203,6	153,7	231,8	
GV	pre	305,2	147,8	285,4	184,4	402,6	n.s*
	1 año	267,9	129,9	307,4	132,4	374,6	

*diferencias obesos controles;** diferencias entre pre y post cirugía; # diferencias entre DBP-CD y BG.

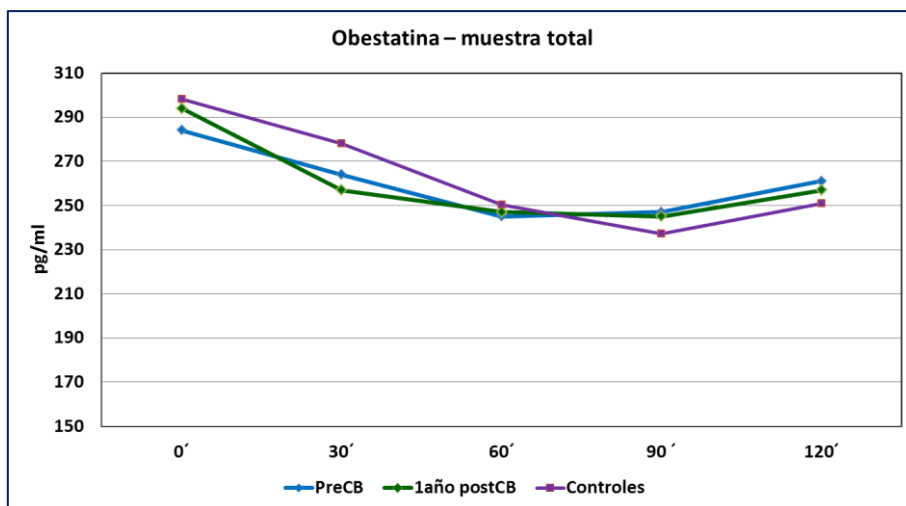


Figura 4.6: Respuesta de la obestatina a la comida test antes y después de la cirugía bariátrica en el conjunto de obesos intervenidos respecto al grupo control.

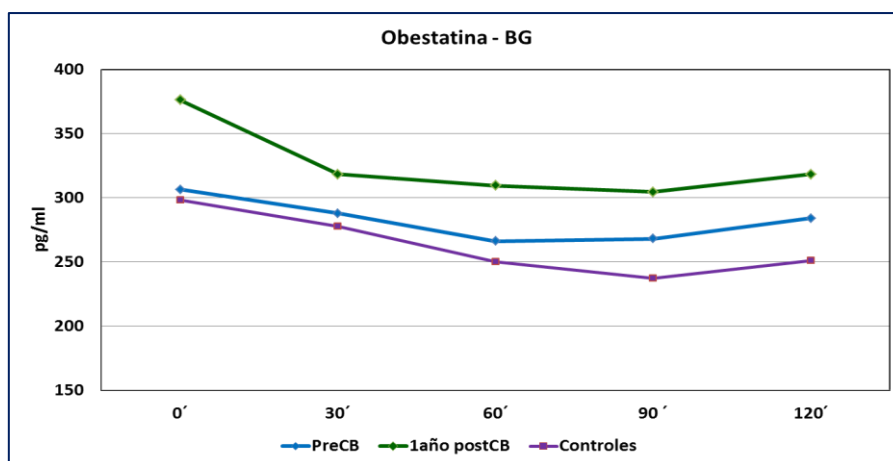


Figura 4.7: Respuesta de la obestatina a la comida test antes y después de bypass gástrico (BG) respecto al grupo control.

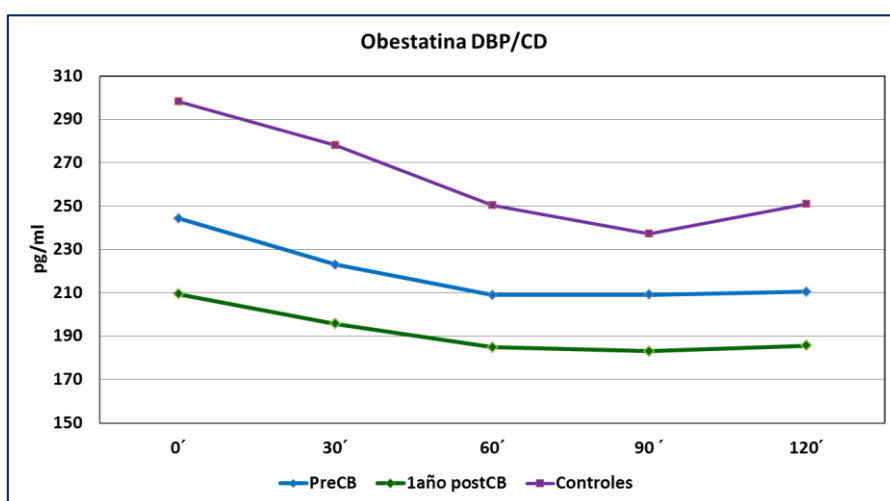


Figura 4.8: Respuesta de la obestatina a la comida test antes y después de la derivación biliopancreática/cruce duodenal (DBP/CD) respecto al grupo control.

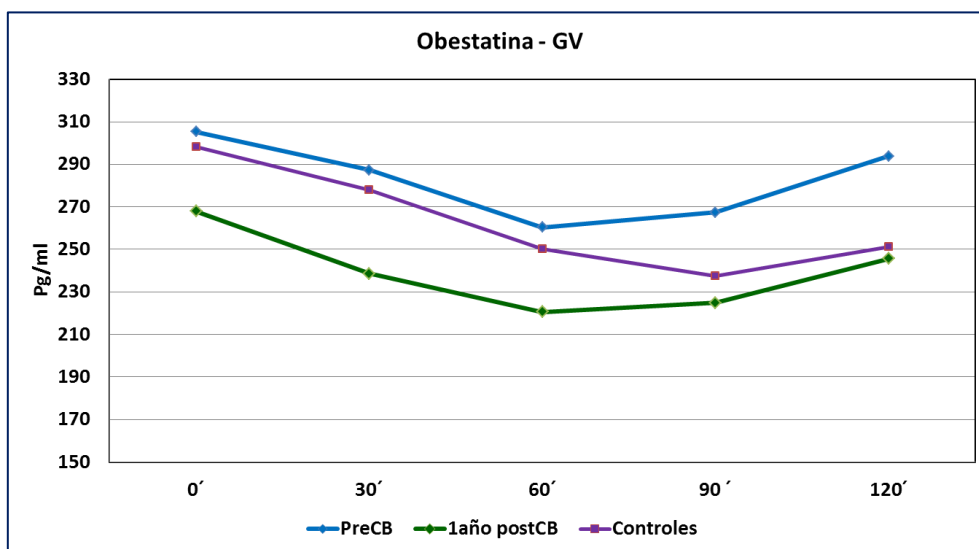


Figura 4.9: Respuesta de la obestatina a la comida test antes y después de la gastrectomía vertical (GV) respecto al grupo control.

Área bajo la curva: En su evaluación pre y postquirúrgica, los cambios en el ABC tras la comida mixta son pequeños y no significativos para los tres tipos de cirugía; solo existe una diferencia significativa ($p < 0,05$) en la respuesta postquirúrgica del BG frente al grupo de DBP/CD (figura 4.10)

Tabla 4.5 Área bajo la curva(ABC) obestatina($pg \times ml^{-1} \times min$)

		Media	DE	Mediana	P25	P75	p
Controles	ABC	31.201,8	12.707,7	27.335,8	22.047,2	36.742,7	n.s*
	pre	30.981,7	12.624,2	29.396,7	20.530,2	39.791,1	n.s**
Total	1 año	30.766,1	16.561,2	29.639,2	19.707,7	38.353,5	
	pre	33.367,3	11.840,9	31.241,2	26.679,9	41.194,5	n.s**
BG	1 año	37.737,3	19.298,6	35.210,4	29.415,0	41.714,4	< 0,05#
	pre	26.049,4	10.650	27.103,0	16.406,8	33.273,4	n.s**
DBP-CD	año	2.830,4	9.999,7	23.646,1	14.937	25.553,1	
	Pre	33.439,4	16.408,8	32.864,3	17.981,5	46.826,4	n.s**
GV	1 año	28.223,4	12.440,5	32.520,6	15.347,7	38.353,5	

*diferencias obesos controles;** diferencias entre pre y post cirugía; #diferencias entre DBP-CD y BG.

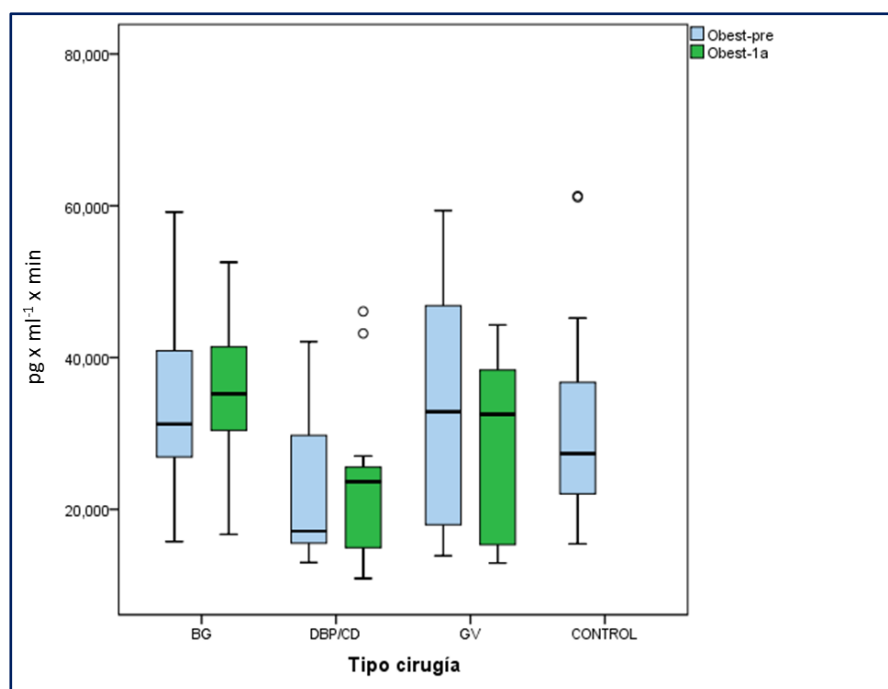


Figura 4.10: Respuesta del área bajo la curva de la obestatina obtenida tras una comida mixta antes y después de la cirugía bariátrica

Insulina y glucosa:

Concentraciones basales: el grupo de los obesos presenta concentraciones superiores de insulina pre intervención respecto al grupo control ($28,9 \pm 13,8 \mu\text{UI/mL}$ vs $8,8 \pm 3,9 \mu\text{UI/mL}$; $p < 0,000$) mientras que sus concentraciones al año de la cirugía se aproximan a las del grupo de referencia con normopeso ($11,1 \pm 3,9 \mu\text{UI/mL}$; $p = 0,035$); (tabla 4.6; figura 4.11).

Respuesta a la comida test: la respuesta del grupo de sujetos con normopeso muestra un incremento de 4,5 veces las concentraciones de insulina, alcanzando un pico máximo en el min 60 (de $8,8 \pm 3,9$ a $36,1 \pm 27,1 \mu\text{UI/mL}$), mientras que en el grupo de obesos antes de la cirugía, la respuesta en el mismo tiempo es menor (unas 2,7 veces; de $28,9 \pm 13,8$ a $92,3 \mu\text{UI/mL}$). Sin embargo el patrón de respuesta tras la cirugía bariátrica cambia totalmente, pues el pico máximo se produce de manera precoz, en el minuto 30 y con una respuesta doble a la de los sujetos con normopeso (de $11,1 \pm 3,9$ a $99,5 \pm 67,35 \mu\text{UI/mL}$; $p = 0,0001$) (figura 4.11)

Tabla 4.6: Concentraciones basales insulina ($\mu\text{UI}/\text{ml}$)

		Media	DE	Mediana	P25	P75	p
Controles		8,8	3,9	7,8	6,8	9	<0,000*
Total	pre	28,9	13,8	27,8	19,9	32	<0,000**
	1 año	11,1	3,9	10,4	8,5	12,5	
BG	pre	25,8	8,9	23,3	20,1	31	<0,000**
	año	10,5	4,1	9,5	8,1	12,4	0,027‡
DBP-CD	pre	35,4	21,4	29,9	25,4	33,7	<0,000**
	1 año	10,1	2,9	10,0	7,9	11,4	0,006 ¥
GV	pre	29,1	11,5	27,8	20,8	38,2	<0,001**
	1 año	14,1	3,9	12,7	11,6	15,8	

*diferencias obesos controles;** diferencias entre pre y post cirugía; ‡ diferencias entre BG y GV; ¥ diferencias entre DBP/CD y GV

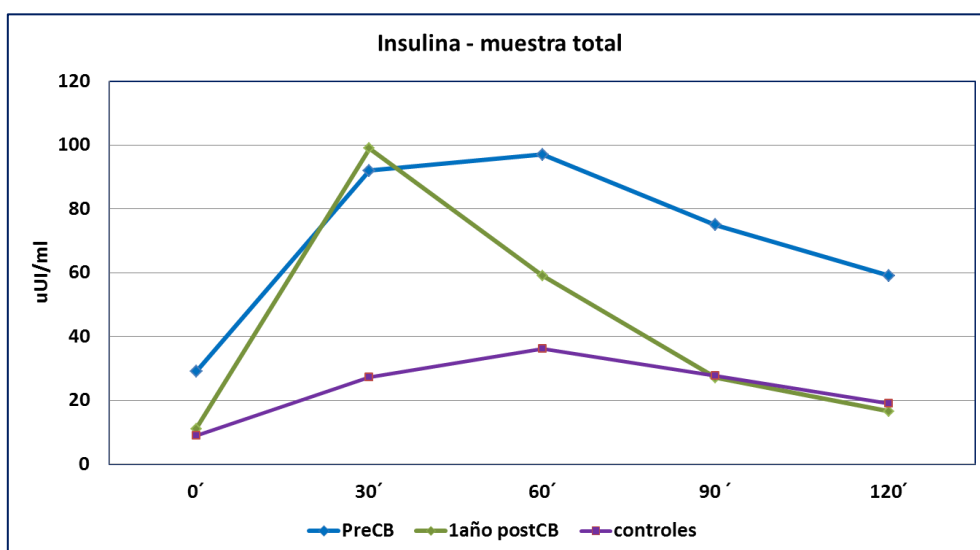


Figura 4.11: Respuesta de la insulina a la comida test antes y después de la cirugía bariátrica en el conjunto de obesos intervenidos respecto al grupo control.

Por tipos de cirugía y tal como puede objetivarse en las figuras 4.12-4.14, el comportamiento pre cirugía bariátrica es similar al del grupo control, pero con una respuesta a la ingesta atenuada (un incremento entre 2-3 veces menor), que cambia totalmente tras la cirugía bariátrica.

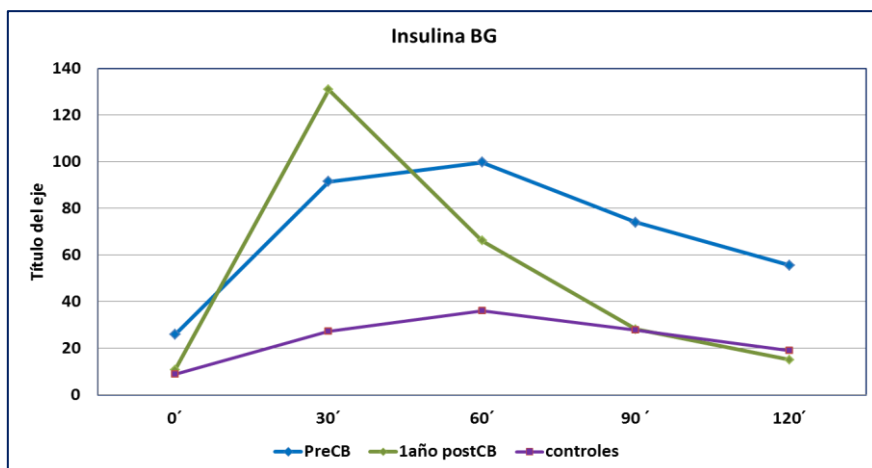


Figura 4.12: Respuesta de la insulina a la comida test antes y después de bypass gástrico (BG) respecto al grupo control.

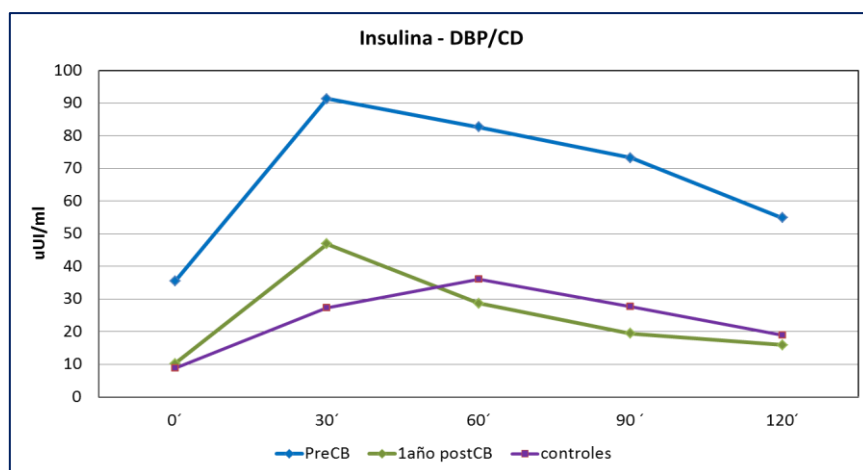


Figura 4.13: Respuesta de la insulina a la comida test antes y después de la derivación biliopancreática/cruce duodenal (DBP/CD) respecto al grupo control.

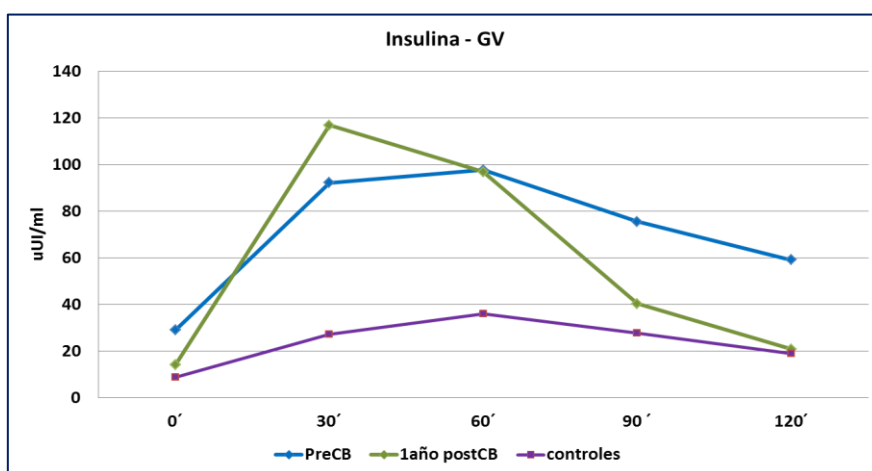


Figura 4.14: Respuesta de la insulina a la comida test antes y después de la gastrectomía vertical (GV) respecto al grupo control

Así, los pacientes sometidos a BG son los que mayores incremento de insulina presentan a los 30 min de la ingesta, con subidas de 12,4 veces, pasando de $10,6 \pm 4,2$ a $130,9 \pm 58,2$ $\mu\text{UI}/\text{mL}$; $p < 0.0001$; en la DBP/CD el incremento es de 4,6 veces ($10,2 \pm 2,9$ a $46,8 \pm 36,8$ $\mu\text{UI}/\text{mL}$; $p = 0,0003$), mientras que en la GV este aumento es de 8,3 veces ($14,1 \pm 3,9$ a $27,3 \pm 12,4$ $\mu\text{UI}/\text{mL}$; $p = 0,002$).

Área bajo la curva: las ABC tras las distintas cirugías experimentaron un descenso del 15,3% ($p = 0,043$); 64 % ($p = 0,002$) y 28,9 % ($p = 0,139$) para bypass gástrico, derivación biliopancreática/cruce duodenal y gastrectomía vertical, respectivamente (figura 4.15). Solo los pacientes con DBP/CD muestran un ABC tras la cirugía similar al del grupo control ($p = 0,937$) y diferente a las otras dos técnicas quirúrgicas (tabla 4.7).

Tabla 4.7: Área bajo la curva (ABC) insulina($\mu\text{UI} \times \text{mL}^{-1} \times \text{min}$)

		Media	DE	Mediana	P25	P75	p
Controles	ABC	3.146	1.627,3	2.730,6	2.029,3	3.741,4	<0,000*
	pre	8.034,2	6.257,3	6.997,9	3.559,3	10.701,3	<0,000**
Total	1 año	6.014,7	3.781,6	5.794,4	3.033,7	8.051,7	
	pre	9.323,3	4.164,5	8.130,6	6.353,8	13.713,4	0,043**
BG	1 año	7.140,2	3.369,6	6.883,5	5.655,3	8.961,6	<0,000#
	pre	9.585,3	7.924,0	7.358,2	5.750,1	10.869,3	0,002**
DBP-CD	1 año	3.235,1	2.409,6	2.657,1	1.574,5	4.086	
	pre	12.324,8	7.479,6	9.649,7	8.009,5	13.439,5	n.s**
GV	1 año	8.150,9	4.108,5	6.856,8	4.904,2	13.464,9	0,001¥

*diferencias obesos controles;** diferencias entre pre y post cirugía; #diferencias entre DBP-CD y BG, ¥ diferencias entre DBP/CD y GV

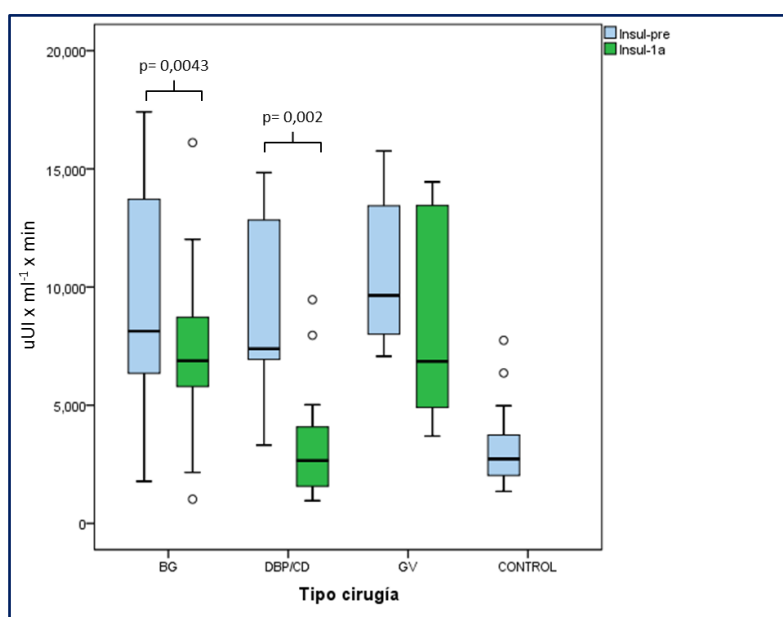


Figura 4.15: Respuesta del área bajo la curva de la insulina obtenida tras una comida mixta antes y después de la cirugía bariátrica.

Concentraciones de Glucosa: Los pacientes incluidos en esta serie no eran diabéticos, por tanto, las curvas de glucemia no son patológicas durante el estudio aunque si presentan concentraciones basales superiores al grupo con normopeso ($97,5 \pm 12,7$ vs $76,9 \pm 8,7$ mg/dl; $p < 0,000$) (tabla 4.8). En las gráficas 4.16-4.18 se muestran las excursiones glucémicas para cada técnica quirúrgica. En los pacientes a los que se les realizaron un BG se aprecia una mayor y precoz respuesta glucémica en el tiempo 30 min, para declinar rápidamente hacia niveles de normalidad. La morfología de esta curva está más atenuada en los pacientes con DBP/CD y GV, siendo similares entre ellas.

Tabla 4.8 Concentraciones basales glucosa (mg/dl)

		Media	DE	Mediana	P25	P75	p
Controles		76,9	8,7	77,5	70,7	81	<0,000*
Total	pre	97,5	12,7	98	91,5	105	<0,000**
	1 año	85,9	14,7	82	78	94	
BG	pre	98,5	15,4	101	90	105,5	<0,000**
	año	89,0	11,0	88	81	98	
DBP-CD	pre	97,6	8,6	99	94,5	103,5	<0,000**
	1 año	82,4	19,9	79	75	84	
GV	pre	94,8	9,6	98	91,5	105	<0,000**
	1 año	84,2	10,9	82	78	94	

*diferencias obesos controles; ** diferencias entre pre y post cirugía; + diferencias entre DBP-CD y BG, ++ diferencias entre BG y GV; +++ diferencias entre DBP/CD y GV

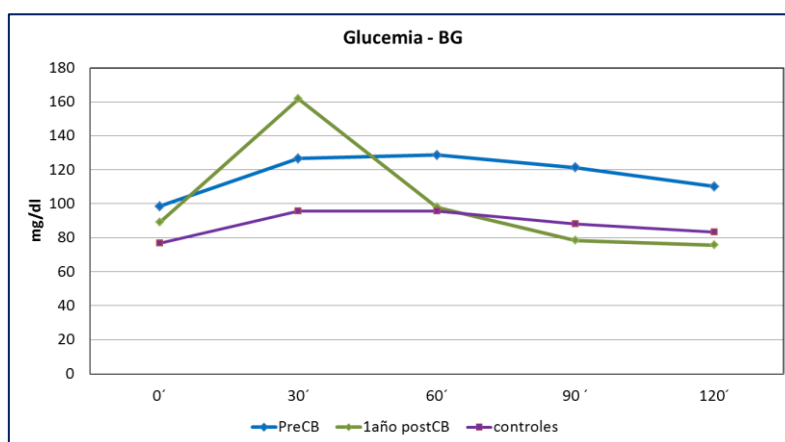


Figura 4.16: Respuesta de la glucemia a la comida test antes y después de bypass gástrico (BG) respecto al grupo control.

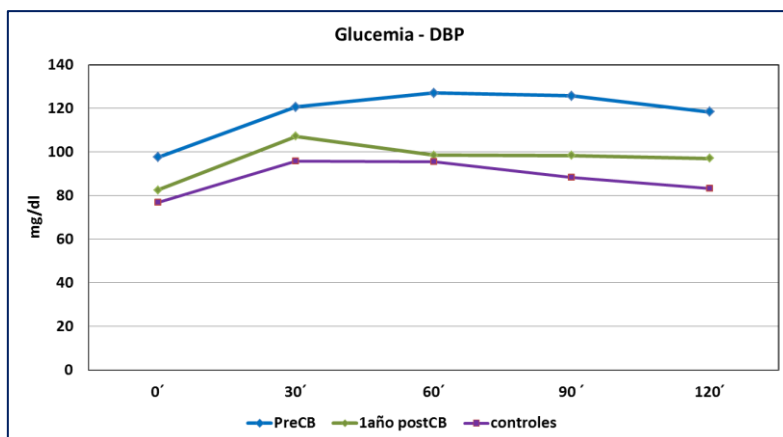


Figura 4.17: Respuesta de la glucemia a la comida test antes y después de la derivación biliopancreática/cruce duodenal (DBP/CD) respecto al grupo control.

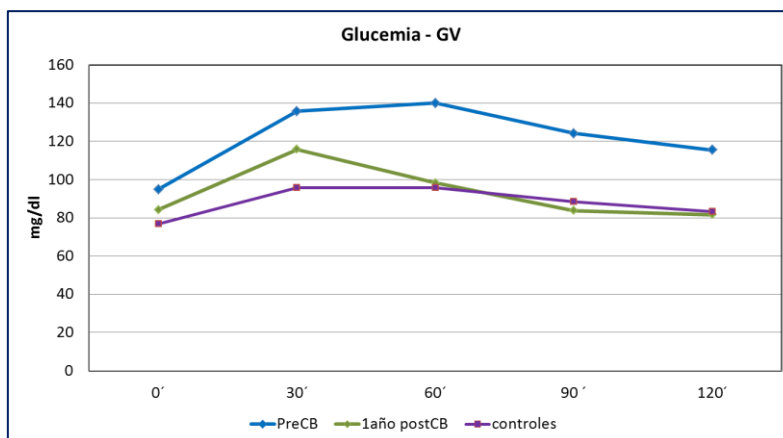


Figura 4.18: Respuesta de la glucemia a la comida test antes y después de la gastrectomía vertical (GV) respecto al grupo control.

Estimación del HOMA-IR y HOMA-β: En la tabla 4.10 se exponen los resultados de los valores HOMA-IR y HOMA-β en el grupo de obesos antes y después de la cirugía respecto al grupo control. En todos los grupos quirúrgicos los valores disminuyen significativamente tras la cirugía, pero sin llegar a conseguir los niveles de HOMA-IR del grupo control. Por el contrario, al año de la cirugía si consiguen igualar el HOMA β con los controles (p: 0,42).

Tabla 4.10: Medias \pm DE de las estimaciones de HOMA-IR y HOMA- β en el grupo de obesos antes y después de la cirugía bariátrica respecto al grupo control.

Grupo de estudio	Pre-cirugía	Post-cirugía	P
HOMA-IR (mg/dl)			
Control	1,7 \pm 0,8		
Muestra total	6,9 \pm 3,5	2,3 \pm 0,98	0,0001
BG	6,2 \pm 2,3	2,3 \pm 0,97	0,0001
DBP/CD	8,6 \pm 5,5	1,92 \pm 0,7	0,002
GV	6,9 \pm 3,04	3,02 \pm 1,02	0,014
HOMA-β (%)			
Control	26,2 \pm 24,7		
Muestra total	11,6 \pm 6,1	22,8 \pm 23,1	0,004
BG	12,1 \pm 7,4	16,9 \pm 10,8	0,046
DBP/CD	10,2 \pm 3,6	31,4 \pm 30,3	0,062
GV	11,8 \pm 5,2	28,4 \pm 33,7	0,190

Amilina:

Concentraciones basales: el grupo de pacientes obesos y los controles, presentan concentraciones basales similares de amilina antes de la intervención (106,9 \pm 75,3 vs 73,7 \pm 60,2 pg/ml; p = 0,08) y sin cambios perceptibles tras la cirugía bariátrica (100,9 \pm 89,9 pg/ml) (figura 4.19) (tabla 4.11).

Respuesta a la comida test: tanto en sujetos con normopeso como obesidad antes de la cirugía, se produce una respuesta de las concentraciones de amilina tras la comida mixta en torno a un 25 % de incremento en el minuto 30 que se mantiene estable a lo largo de la prueba. Tras la cirugía el perfil cambia para mostrar un pico de respuesta en el minuto 30, seguida de un retorno hacia concentraciones basales de manera más rápida que antes de la cirugía. En el caso de los pacientes sometidos a GV ambas curvas pre y postprandial son superponibles (figuras 4.20-4.22).

Tabla 4.11: Concentraciones basales amilina (pg/ml)

		Media	DE	Mediana	P25	P75	p
Controles		73,6	60,1	51	41,8	96,7	n.s*
Total	pre	106,9	75,3	100,1	47,8	142,9	n.s**
	1 año	100,9	89,9	66,4	52,7	126,6	
BG	pre	98	49,8	99,2	47,2	137,8	n.s**
	1 año	99,2	110,6	66,4	54,8	76	
DBP-CD	pre	131,3	75,6	118,2	77,5	145	n.s**
	1 año	122,8	66,8	125,8	59	174,4	
GV	pre	94,5	107,4	54,7	21	104,9	n.s**
	1 año	77,3	74,4	50,5	34,1	68,4	

*diferencias obesos controles;** diferencias entre pre y post cirugía.

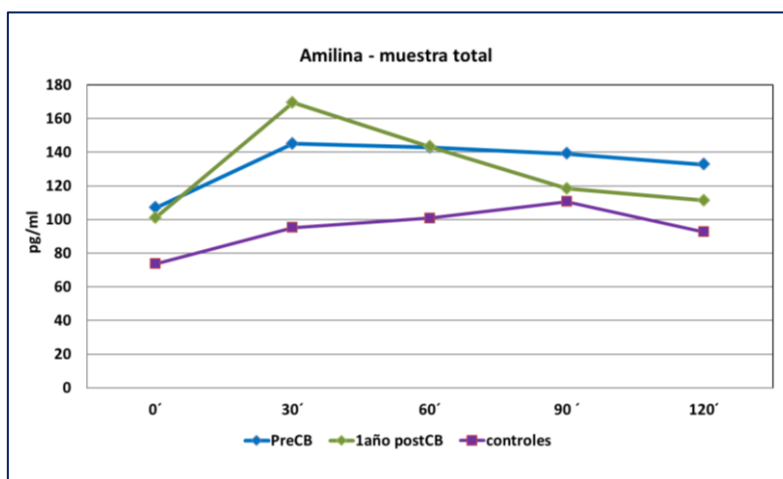


Figura 4.19: Respuesta de la amilina a la comida test antes y después de la cirugía bariátrica en el conjunto de obesos intervenidos respecto al grupo control.

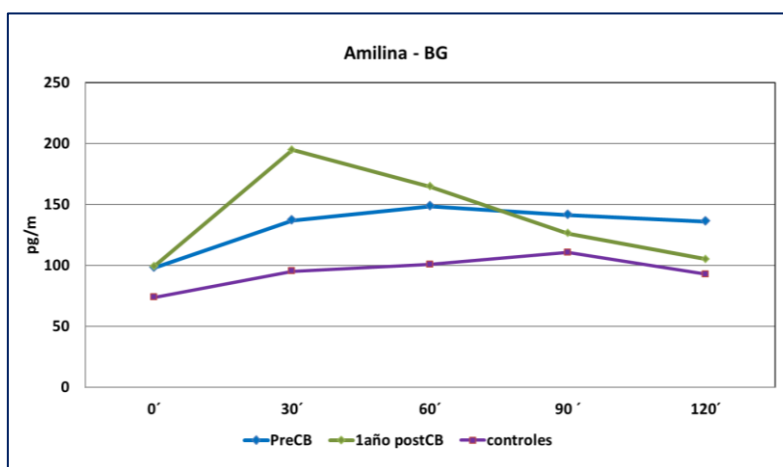


Figura 4.20: Respuesta de la amilina a la comida test antes y después de bypass gástrico (BG) respecto al grupo control.

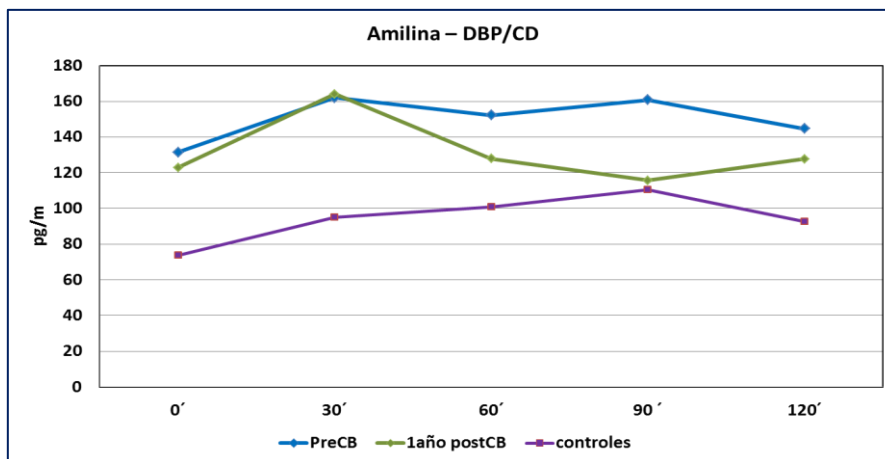


Figura 4.21: Respuesta de la amilina a la comida test antes y después de la derivación biliopancreática/cruce duodenal (DBP/CD) respecto al grupo control.

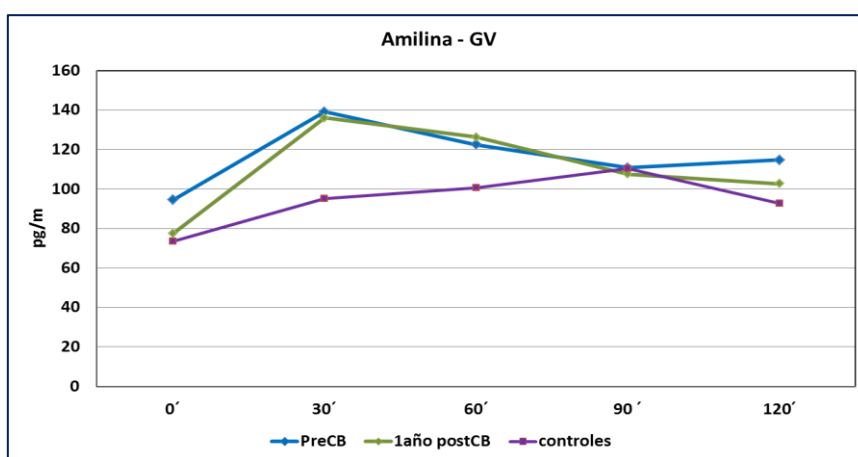


Figura 4.22: Respuesta de la amilina a la comida test antes y después de la gastrectomía vertical (GV) respecto al grupo control.

Área bajo la curva: las ABC de los obesos no presentan diferencias respecto a los controles. No se observan cambios con la cirugía en las ABC de amilina en ninguno de los grupos quirúrgicos ni diferencias significativas entre los diferentes tipos de cirugía (tabla 4.12 y figura 4.23)

Tabla 4.12: Área bajo la curva (ABC) amilina ($\text{pg} \times \text{ml}^{-1} \times \text{min}$)

		Media	DE	Mediana	P25	P75	p
Controles	ABC	10.727,2	5.239,3	8.750	7.313,5	14.599,2	n.s.*
	pre	18.575,7	14.324,0	15.927,4	7.410,6	24.578,8	n.s.**
Total	1 año	16.333,7	7.999,1	14.326,5	10.494,4	20.578	
	pre	18.173,3	9.059,3	19.888,2	14.238,4	25.023,7	n.s.**
BG	1 año	17.707,1	10.285,9	15.225,6	10.761,9	20.230,2	
	pre	30.089,5	18.536,1	25.948	15.039,9	42.393,1	n.s.**
DBP-CD	1 año	16.617,4	6.153,4	18.009,1	10.351,9	22.499,5	
	pre	15.300,2	14.280,2	9.623,3	4.612	24.078,4	n.s.**
GV	1 año	13.724,4	6.829	11.836,5	9.248,1	14.318,2	

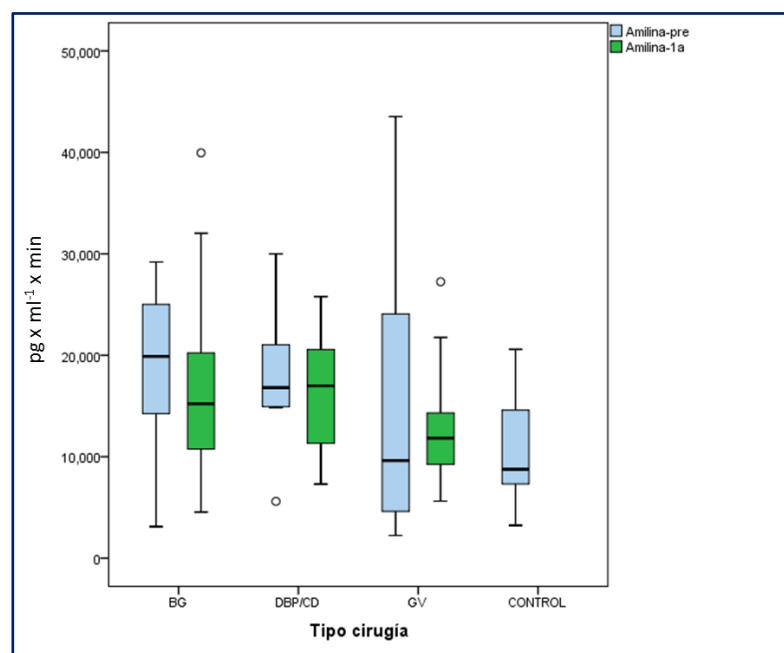


Figura 4.23: Respuesta del área bajo la curva de la amilina obtenida tras una comida mixta antes y después de la cirugía bariátrica.

Glucagón:

Concentraciones basales: Las concentraciones de glucagón son muy heterogéneas y por ello no encontramos diferencias significativas entre el grupo de obesos antes de la cirugía y los sujetos con normopeso de nuestra muestra ($84,2 \pm 54,8$ vs $53,6 \pm 93,1$ pg/ml; $p = 0,189$), ni tampoco tras la cirugía ($107,1 \pm 127,5$ pg/ml; $p = 0,123$). Si observamos estas concentraciones basales según la técnica quirúrgica, se aprecia que en los pacientes con DBP/CD las concentraciones basales post quirúrgicas son más elevadas ($182,1 \pm 190,6$ pg/ml) respecto al resto de pacientes con otras cirugías que tienden a disminuir (figuras 4.25-4.27).

Tabla 4.13: Concentraciones basales de glucagón (pg/ml)

		Media	DE	Mediana	P25	P75	p
Controles	pre	53,6	93,1	22	13	43,1	n.s*
	1 año	107,1	127,5	68,2	44,8	113,1	n.s**
BG	pre	77,3	43,9	73,8	44,	109,8	n.s**
	año	71	56,6	54,3	33,8	81,9	
DBP-CD	pre	85,3	59,1	97,9	25,9	141,6	n.s**
	1 año	182	190,6	113,9	69,9	185,7	0,05#

GV	pre	97,9	77,1	128	18,8	158,7	n.s**
	1 año	60,4	26,6	69	51,4	83,1	

*diferencias obesos controles;** diferencias entre pre y post cirugía; # diferencias entre DBP-CD y BG.

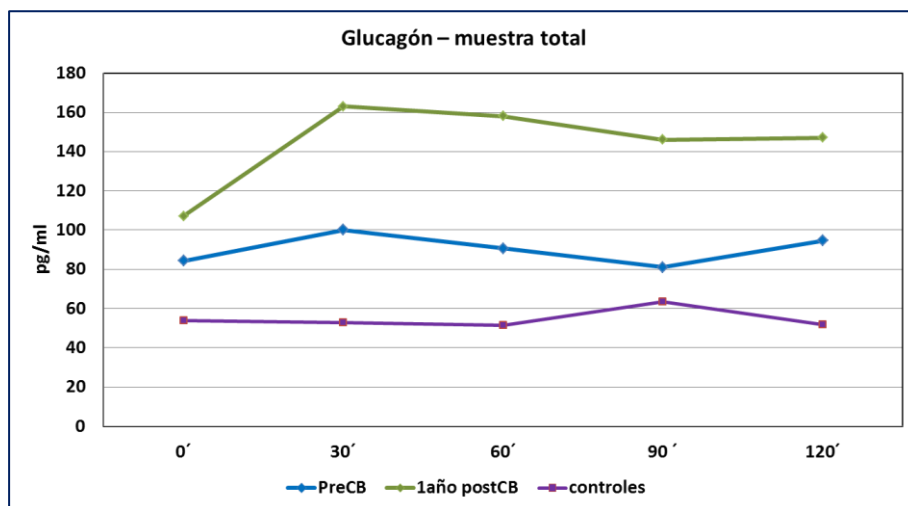


Figura 4.24: Respuesta del glucagón a la comida test antes y después de la cirugía bariátrica en el conjunto de obesos intervenidos respecto al grupo control.

Respuesta a la comida test: Todas las modalidades quirúrgicas presentan incrementos postprandiales no significativos, superiores a las observadas antes de la cirugía, con un mayor pico de secreción más acentuado en el min-30 en los pacientes de BG y la GV (figuras 4.25-4.27).

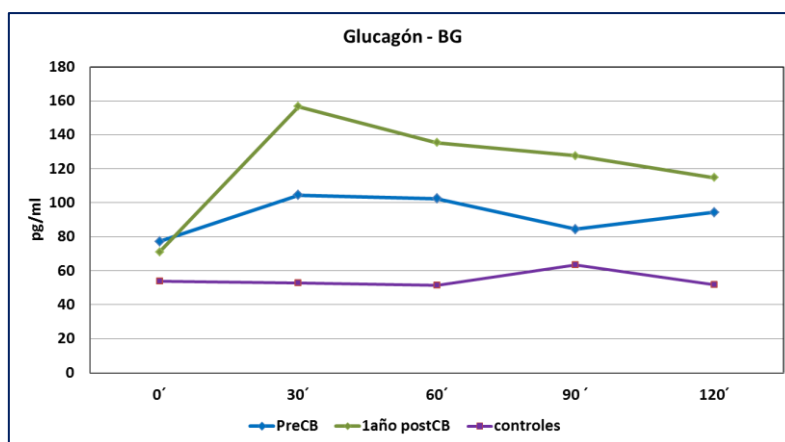


Figura 4.25: Respuesta del glucagón a la comida test antes y después de bypass gástrico (BG) respecto al grupo control.

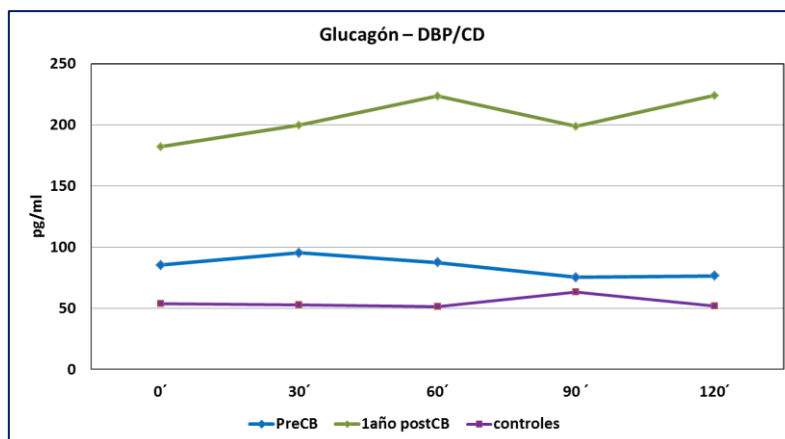


Figura 4.26: Respuesta del glucagón a la comida test antes y después de la derivación biliopancreática/cruce duodenal (DBP/CD) respecto al grupo control.

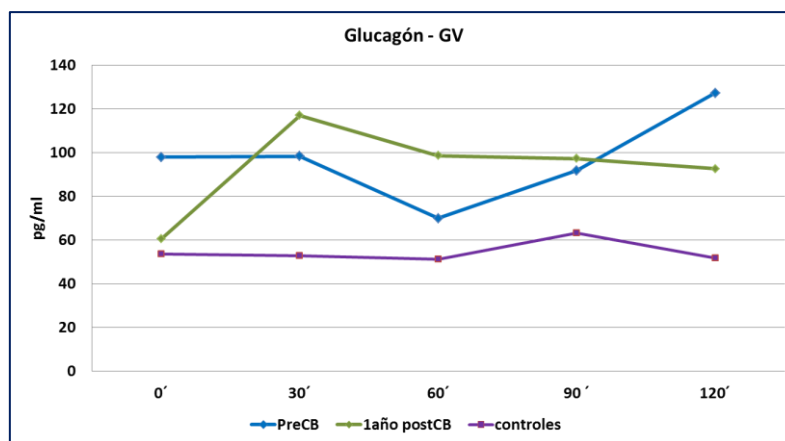


Figura 4.27: Respuesta del glucagón a la comida test antes y después de la gastrectomía vertical (GV) respecto al grupo control.

Área bajo la curva: No se objetivan cambios significativos en las diferentes técnicas quirúrgicas (figura 4.28). Aunque se aprecia un tendencia no significativa a mayores ABC sobre todo en el grupo de DBP/CD (tabla 4.14).

Tabla 4.14: Área bajo la curva (ABC) glucagón (pg x ml⁻¹ x min)

		Media	DE	Mediana	P25	P75	p
Controles	ABC	5.614	6.139,1	2.537,8	1.632	7.107,3	n.s*
	pre	11.922,9	10.618,7	9.769	2.973,9	16.988,2	n.s**
Total	1 año	19.154,1	14.543,5	1.5797,3	8.275,7	27.215	
	pre	11.547,6	7.176,7	9.539,5	7.892,5	12.634,9	n.s**
BG	1 año	15.941,1	11.464,4	11.190,3	7.225,7	27.961,1	
	pre	19.74,2	12.977,8	17.419,3	11.145,6	25.600,6	n.s**
DBP-CD	1 año	25.109,5	17.517,6	20.353,9	15.050,4	31.643,5	
	pre	12.282,4	7.509,6	11.649,8	7.126,2	17.438,7	n.s**
GV	1 año	11.684,3	5.774,2	12.125,3	7.275,7	16.025,8	

*diferencias obesos controles;** diferencias entre pre y post cirugía

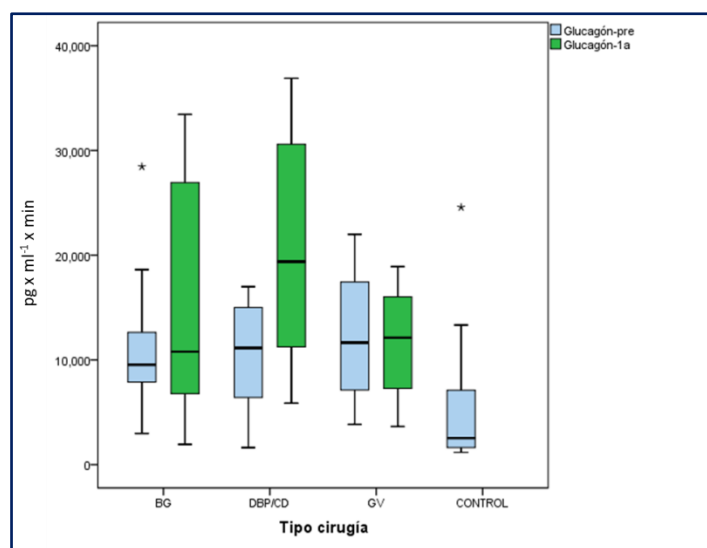


Figura 4.28: Respuesta del área bajo la curva del glucagón obtenida tras una comida mixta antes y después de la cirugía bariátrica.

Polipéptido pancreático (PP):

Características basales: el grupo de pacientes obesos presentan concentraciones superiores de PP antes de la intervención respecto al grupo control ($118,3 \pm 83,8$ vs $63,8 \pm 76,9$ pg/ml), disminuyendo levemente tras la cirugía ($91,6 \pm 66,2$ pg/ml) (tabla 4.15; figura 4.29).

Respuesta a la comida test: Observando la morfología de la respuesta del PP a la comida test, se aprecia que tanto en los sujetos con normopeso como en los tres tipos de cirugía se produce un incremento de 2-3 veces el valor basal en el tiempo 30 min, para luego ir descendiendo paulatinamente a lo largo de la prueba (figuras 4.30-4.32). Tras la cirugía, y salvo en la GV donde se mantiene la misma morfología de la curva que pre cirugía, en el BG y la DBP/CD la respuesta se aplana y alcanzan concentraciones inferiores al año de la cirugía.

Tabla 4.15: Concentraciones basales PP (pg/ml)

		Media	DE	Mediana	P25	P75	p
Controles	pre	63,8	76,9	41,8	28,2	77,6	0,02*
	1 año	91,6	66,2	67,8	37,1	139,7	
Total	pre	118,3	83,8	98	62,1	172,7	n.s**
	1 año	91,6	66,2	67,8	37,1	139,7	
BG	pre	117,5	83,2	116,8	39,9	182,8	n.s**
	año	94,8	71,6	72,6	32,5	155,2	
DBP-CD	pre	161,2	84	143,3	98,8	187,2	0,05**
	1 año	102,2	70,2	102,2	48,8	113	

GV	pre	118,3	83,8	51,6	29	82,1	n.s**
	1 año	66,9	46,9	55,7	36,7	84,7	

*diferencias obesos controles;** diferencias entre pre y post cirugía.

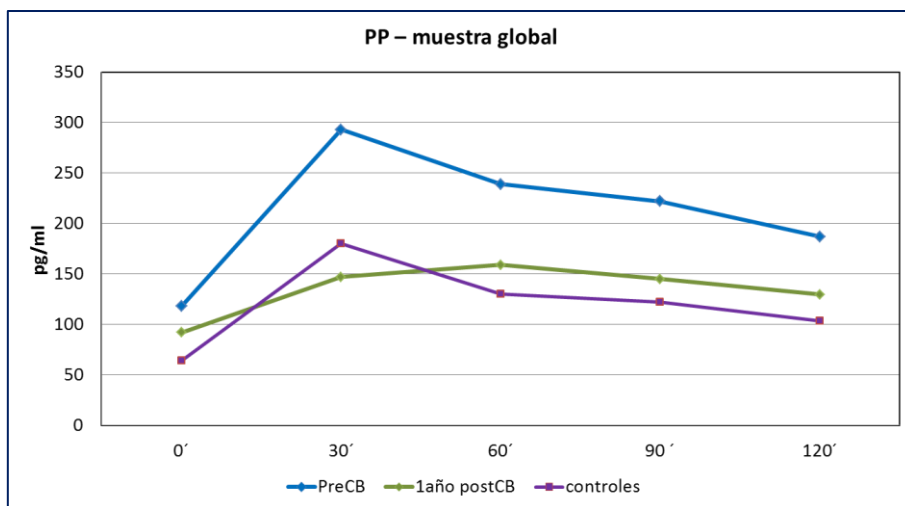


Figura 4.29: Respuesta del polipéptido pancreático a la comida test antes y después de la cirugía bariátrica en el conjunto de obesos intervenidos respecto al grupo control.

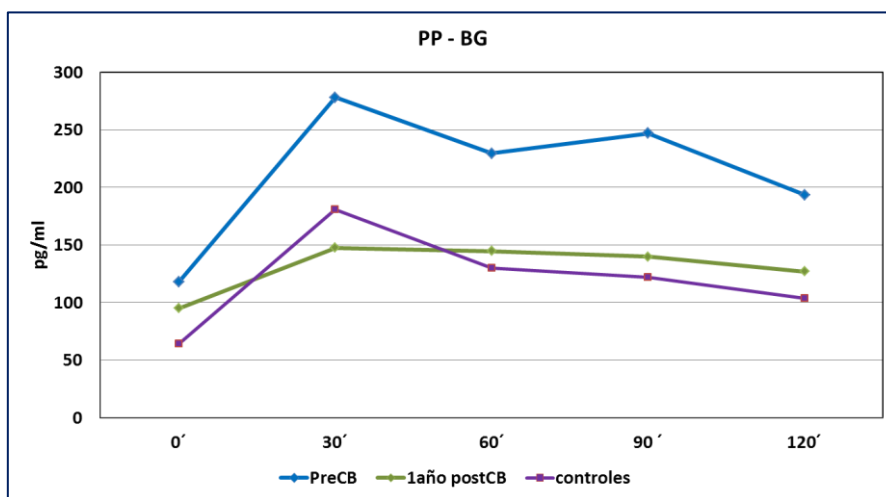


Figura 4.30: Respuesta del polipéptido pancreático a la comida test antes y después de bypass gástrico (BG) respecto al grupo control.

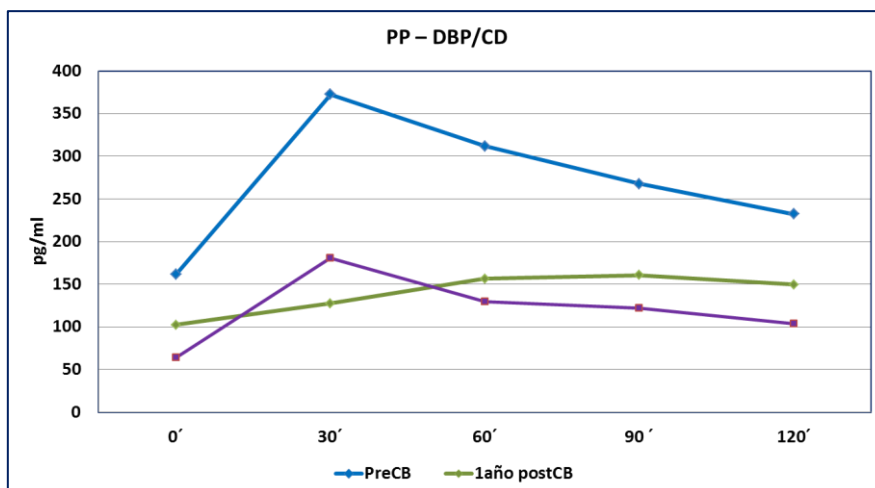


Figura 4.31: Respuesta del polipéptido pancreático a la comida test antes y después de la derivación biliopancreática/cruce duodenal (DBP/CD) respecto al grupo control.

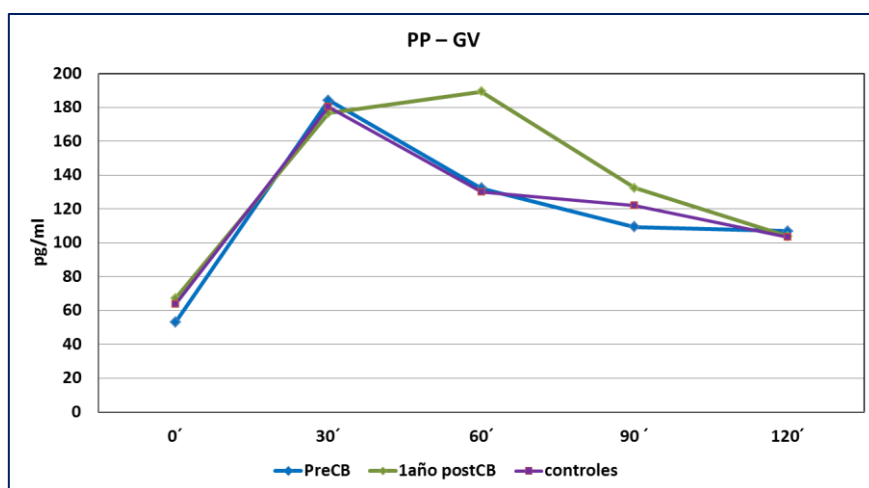


Figura 4.32: Respuesta del polipéptido pancreático a la comida test antes y después de la gastrectomía vertical (GV) respecto al grupo control.

Área bajo la curva: La secreción integrada del PP en el ABC decrece significativamente tras BG y DBP-CD mientras que permanece inalterable en aquellos con GV (tabla 4.16; figura 4.33).

Tabla 4.16: Área bajo la curva (ABC) PP (pg x ml⁻¹ x min)

		Media	DE	Mediana	P25	P75	P
Controles	ABC	16 455,8	16.360,8	14.606,4	6.040,5	18.812,4	n.s*
	pre	27.152,3	20.578,7	20.889,6	11.798,5	36.612,5	n.s**
Total	1 año	27.255,8	42.789,5	16.269,8	10.090,3	28.564	
	pre	32.082,3	22.351,6	26.983,2	15.964,6	43.453,6	0,016**
BG	1 año	34.593,6	66.748,1	14.271,3	8.659,3	28.564	
	pre	41.537,4	18.225,9	37.470,0	32.024,2	49.861,9	0,008**
DBP-CD	1 año	24.928,7	23.347,9	16.836,9	8.266,8	40.052,8	
	pre	15.164,5	9.061,2	13.303,2	8.651,1	14.497,9	n.s**
GV	1 año	19.068,6	6.237,6	18.815,4	14.346,8	22.412,5	

*diferencias obesos controles;** diferencias entre pre y post cirugía.

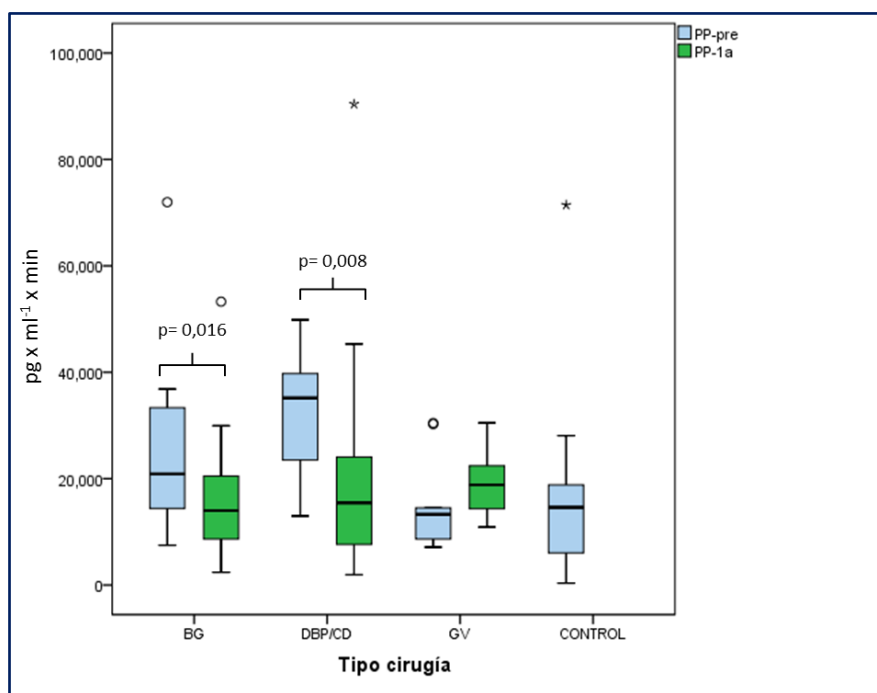


Figura 4.33: Respuesta del área bajo la curva (ABC) del polipéptido pancreático obtenida tras una comida mixta antes y después de la cirugía bariátrica.

Glucose-dependent insulinotropic peptide (GIP):

Características basales: Los pacientes obesos presentaron concentraciones superiores de GIP antes de la intervención respecto al grupo control ($72,7 \pm 66,2$ vs $43,8 \pm 17,1$ pg/ml; $p = 0,01$), aproximándose a valores similares a los sujetos con normopeso tras la cirugía ($37,5 \pm 17,8$ pg/ml) (tabla 4.17; figura 4.34).

Tabla 4.17: Concentraciones basales GIP(pg/ml)

		Media	DE	Mediana	P25	P75	P
Controles	pre	43,8	17,1	41	30,7	54	0,01*
	1 año	37,5	17,8	35,2	23,1	50	
Total	pre	72,7	66,	53	34,7	92,8	0,003**
	1 año	37,5	17,8	35,2	23,1	50	
BG	pre	62	42,7	54	29,7	81,9	0,001**
	año	33,2	13,5	34,2	24,7	40,4	
DBP-CD	pre	109,8	96,8	59	49,7	115,8	0,04**
	1 año	40,5	22,2	35,3	25,5	52,8	
GV	pre	45,3	27,6	43,6	28,9	62	n.s.**
	1 año	41,7	19,5	50,3	25,6	54,1	

*diferencias obesos controles;** diferencias entre pre y post cirugía.

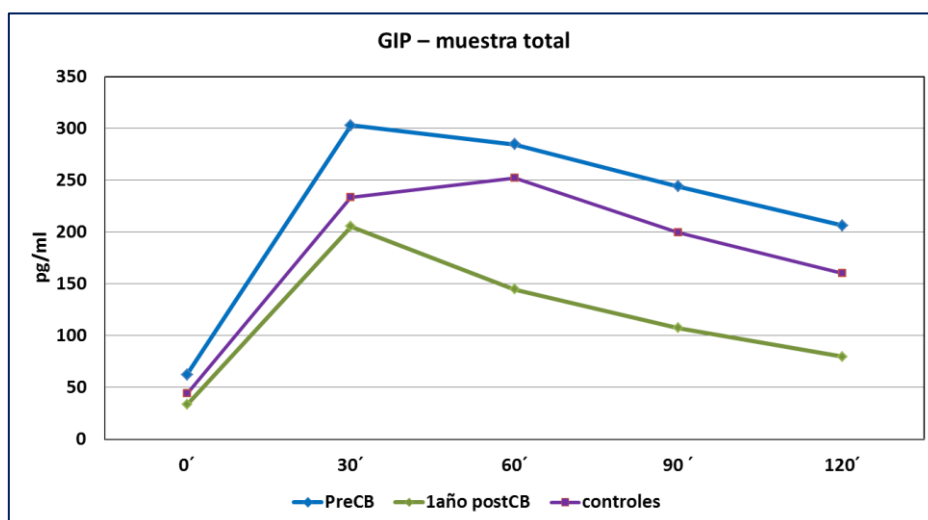


Figura 4.34: Respuesta del GIP a la comida test antes y después de la cirugía bariátrica en el conjunto de obesos intervenidos respecto al grupo control.

Respuesta a la comida test: Se produce una respuesta brusca de las concentraciones de GIP en el minuto 30, tanto en los controles como en los obesos antes y después de la cirugía (Figuras 4.35-4.37). En los pacientes tras

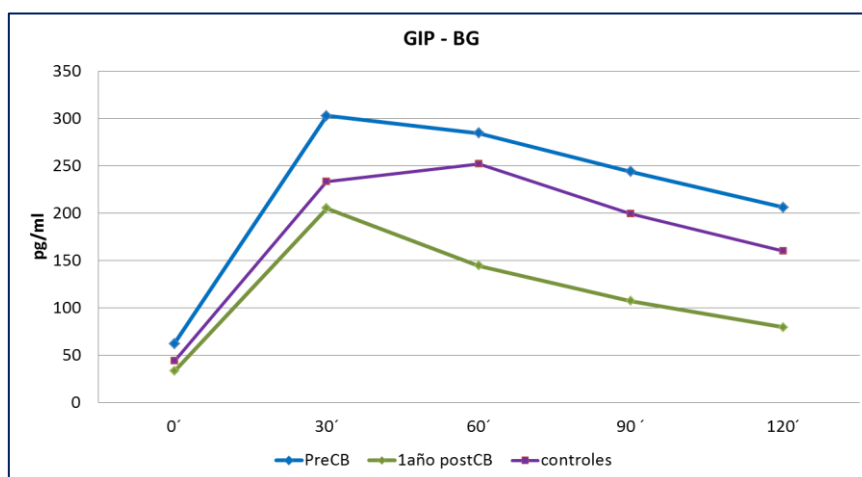


Figura 4.35: Respuesta del GIP a la comida test antes y después de bypass gástrico (BG) respecto al grupo control.

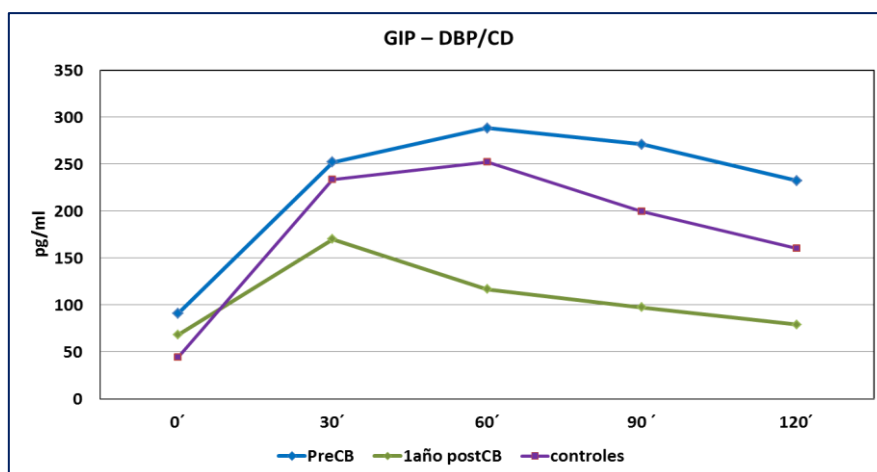


Figura 4.36: Respuesta del GIP a la comida test antes y después de la derivación biliopancreática/cruce duodenal (DBP-CD) respecto al grupo control.

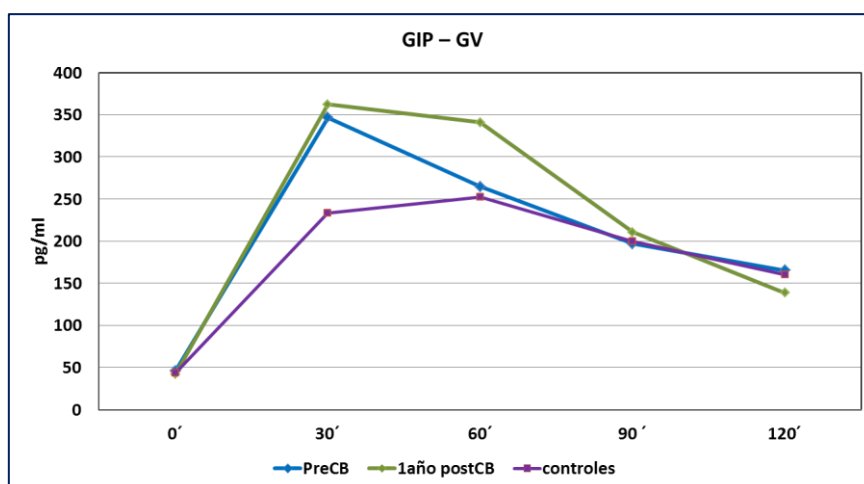


Figura 4.37: Respuesta del GIP a la comida test antes y después de la gastrectomía vertical (GV) respecto al grupo control.

BG y DBP-CD se observa una reducción de las concentraciones de GIP tras la cirugía a lo largo de toda la prueba, aunque mantienen el perfil similar previo. Cuando se comparan las curvas pre y postcirugía las diferencias son significativas en el BG a lo largo de toda la curva postprandial ($p < 0,001$), mientras que en la DBP/CD lo es entre los min 60-120 ($p < 0,001$).

Área bajo la curva: el ABC disminuye significativamente tras la cirugía en el grupo de pacientes con BG 47,6 % y DBP/CD - 68,1%; $p = 0,0001$, (figura 4.38), existiendo una diferencia significativa del ABC en ambas cirugías frente al grupo de GV o los sujetos control (tabla 4.18).

Tabla 4.18: Área bajo la curva (ABC) GIP (pg x ml⁻¹ x min)

		Media	DE	Mediana	P25	P75	p
Controles	ABC	23.057,6	9.904,4	21.131,8	17.813,8	25.686,1	n.s*
Total	pre	27.439,4	10.626	25.061,1	20.357,7	32.639,1	<0,000**
	1 año	18.027	11.062,3	15.513,3	10.373,4	24.722,9	
BG	pre	30.535,4	8.879	31.019,7	24.134,1	34.555,3	<0,000**
	1 año	15.391,3	5.893,3	14.702,0	10.869	19.604,3	0,006#
DBP-CD	pre	29.759,9	10.647,7	25.522,5	20.999,1	39.241,4	<0,000**
	1 año	13.592,4	9.085,9	11.665,8	5.179,6	19.314	0,001‡
GV	pre	27.407,7	13.153,1	26.953,2	19.307,2	30.322,2	n.s**
	1 año	30.103,7	13.120,2	29.690,5	21.550,3	37.629,6	<0,000¥

*diferencias obesos controles;** diferencias entre pre y post cirugía; # diferencias entre DBP-CD y BG, ‡ diferencias entre BG y GV; ¥ diferencias entre DBP/CD y GV.

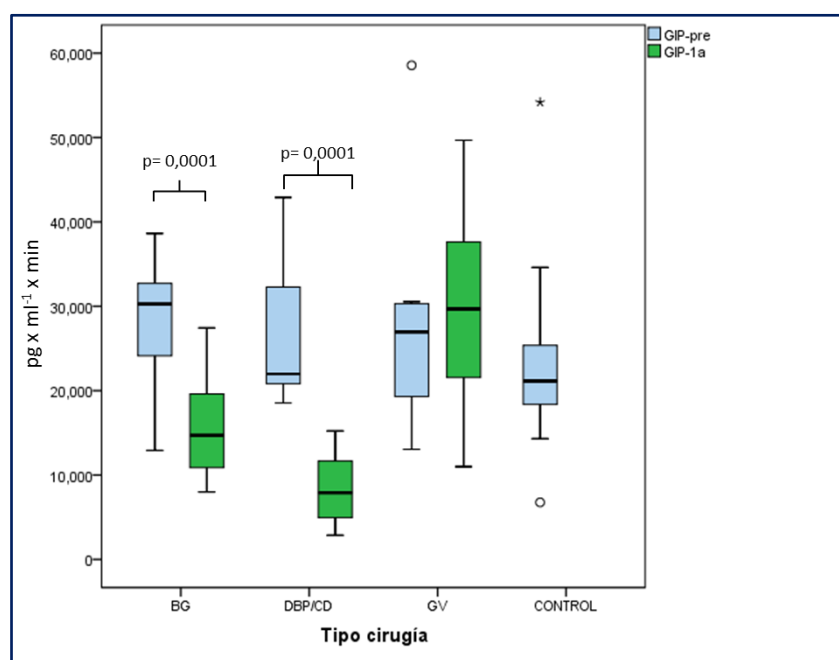


Figura 4.38: Respuesta del área bajo la curva del GIP obtenida tras una comida mixta antes y después de la cirugía bariátrica.

Glucagon-like-peptide 1 total (GLP1):

Características basales: el grupo de los obesos presenta niveles superiores de GLP-1 total pre intervención respecto al grupo control (31,9 ± 14,7

pg/ml vs $18,6 \pm 7,4$ pg/ml; $p < 0,001$) mientras que sus concentraciones al año de la cirugía son superponibles a las del grupo de referencia con normopeso ($19,3 \pm 9,7$ pg/ml; $p = 0,75$) (tabla 4.19; figura 4.39;). Este comportamiento es similar para los tres tipos de cirugía bariátrica (tabla 4.19).

Tabla 4.19: Concentraciones basales GLP1 (pg/ml)

		Media	DE	Mediana	P25	P75	P
Controles	pre	18,6	7,4	19,3	13,9	24,5	<0,000*
	1 año	19,2	9,7	17,6	11,4	25,8	
Total	pre	31,9	14,7	29,9	20,4	38,5	<0,000**
	1 año	19,2	9,7	17,6	11,4	25,8	
BG	pre	31	14,6	30,1	20,4	36,1	<0,000**
	año	15,6	8	14,9	10,4	19	0,001#
DBP-CD	pre	33,9	13,8	30	22,1	43	0,049**
	1 año	25,5	9,1	25,5	20,3	30,2	
GV	pre	30,3	17,5	29,3	15,2	41,4	0,07**
	1 año	16,8	9,3	15,3	8,9	25	0,04¥

*diferencias obesos controles; ** diferencias entre pre y post cirugía; # diferencias entre DBP-CD y BG, ¥ diferencias entre DBP-CD y GV

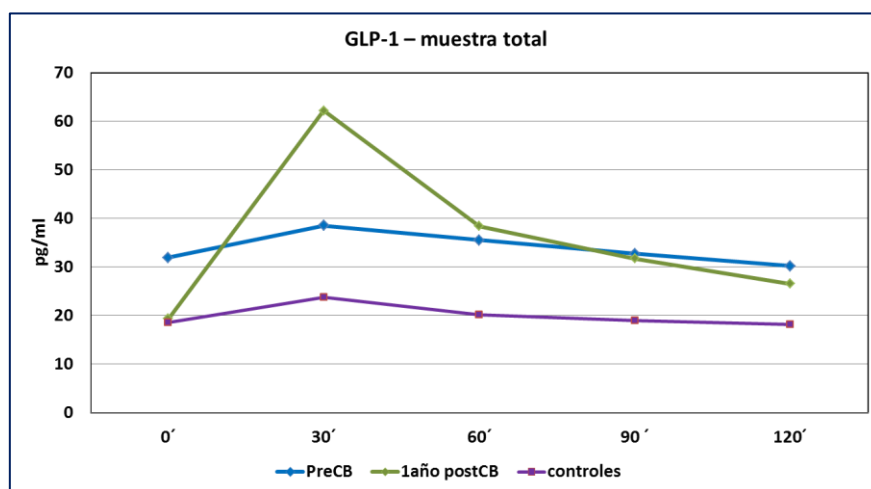


Figura 4.39: Respuesta del GIP a la comida test antes y después de la cirugía bariátrica en el conjunto de obesos intervenidos respecto al grupo control.

Respuesta a la comida test: el patrón de respuesta de la hormona GLP-1 total a la comida-test antes de la cirugía es prácticamente plano, en concordancia a los individuos con normopeso. Tras la cirugía bariátrica, la respuesta de GLP-1 se triplica alcanzando un pico máximo a los 30 min para luego ir descendiendo paulatinamente. Aunque hay una clara respuesta significativa del GLP-1 con los tres tipos de cirugías al año de la intervención, el incremento hormonal es más acusado en el bypass gástrico que en las otras

dos modalidades quirúrgicas ($p = 0,0012$) (figuras 4.40-4.42). En concreto para el bypass gástrico las concentraciones son: $15,6 \pm 8,1$ (min 0) y $81,3 \pm 37,4$ (min 30) unidades; $p < 0,0001$; en la DBP/CD: $25,5 \pm 9,2$ (min 0) frente a $48,1 \pm 23,3$ (min 30) pg/ml; $p = 0,0003$; y en la GV: $16,9 \pm 9,4$ (min 0) y $41,8 \pm 15,5$ (min 30) pg/ml; $p = 0,006$.

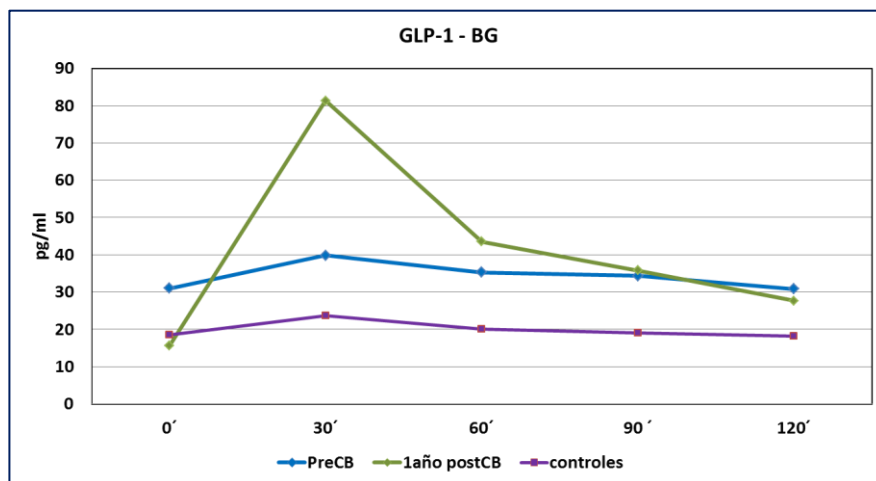


Figura 4.40: Respuesta del GLP-1 a la comida test antes y después de bypass gástrico (BG) respecto al grupo control.

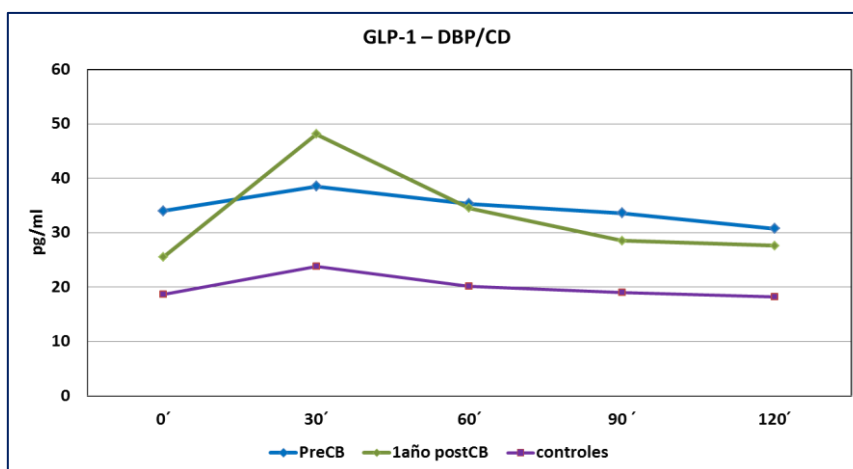


Figura 4.41: Respuesta del GLP-1 a la comida test antes y después de la derivación biliopancreática/cruce duodenal (DBP-CD) respecto al grupo control.

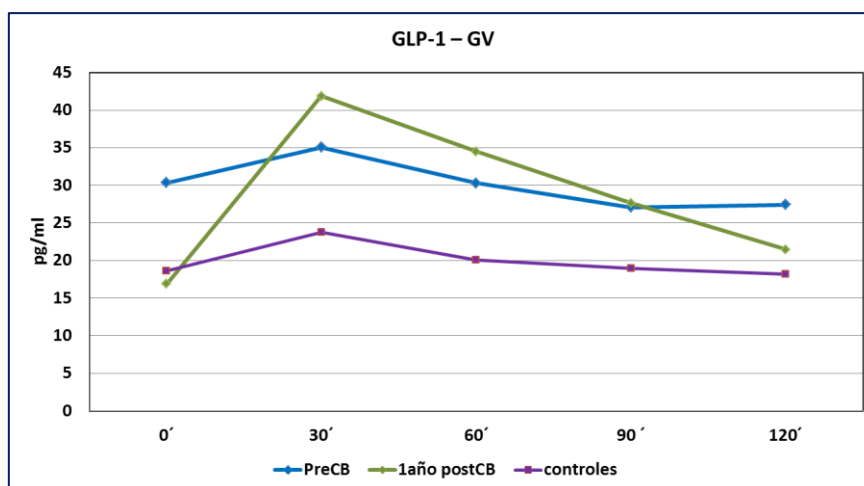


Figura 4.42: Respuesta del GLP-1 a la comida test antes y después de la gastrectomía vertical (GV) respecto al grupo control.

Área bajo la curva: El ABC precirugía es similar en las tres técnicas quirúrgicas y no hay mayor secreción hormonal que el los sujetos controles (tabla 4.20; figura 4.43). Tras la cirugía, sólo el BG incrementa significativamente su ABC en un 30 % de promedio ($p= 0,021$).

Tabla 4.20: Área bajo la curva (ABC) GLP-1 ($\text{pg} \times \text{ml}^{-1} \times \text{min}$)

		Media	DE	Mediana	P25	P75	p
Controles	ABC	2.425,7	876,4	2430	1.846,5	2907,4	n.s*
Total	pre	3.679,2	1.589,5	3.345,2	2.542,4	4.465,3	n.s**
	1 año	4.807,2	2.039,5	4.468,5	3.303,7	5.906,1	
BG	pre	4.211,3	1.615,1	4.170,9	2.841,0	4.704,4	0,021**
	1 año	5.543,7	2.495,8	5.769,3	3.998,4	6.298,5	
DBP-CD	pre	4.191,9	1.494,9	3.972,4	3.275,5	4.828,5	n.s**
	1 año	4.310,5	1.380,8	4.301,4	3.241,0	5.323,5	
GV	pre	3.638,6	1.630,1	3.505,8	2.429,7	4.770,3	n.s**
	1 año	3.867,5	1.030,5	3.950,7	3.024,7	4.334,9	

*diferencias obesos controles;** diferencias entre pre y post cirugía.

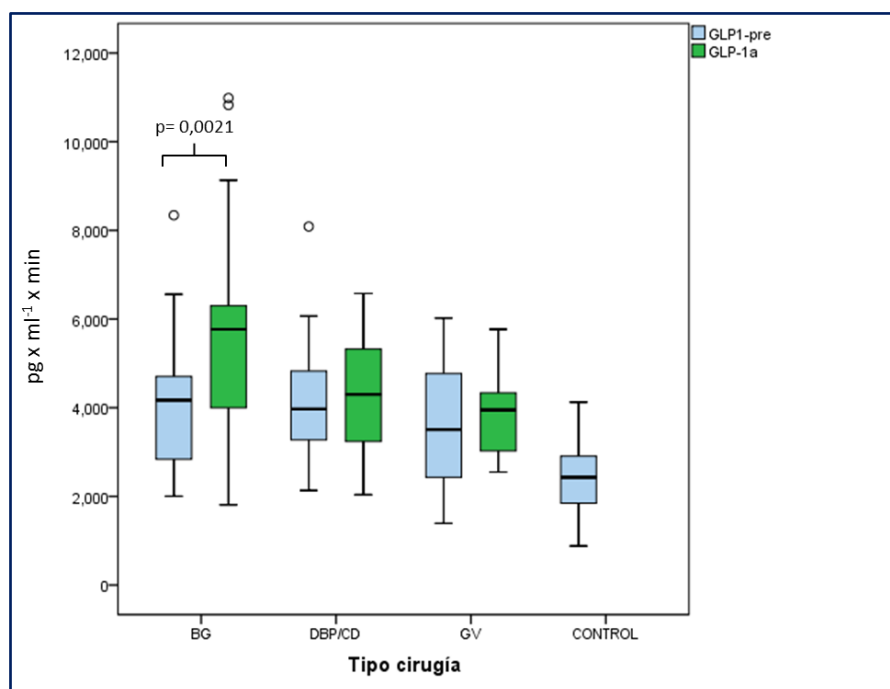


Figura 4.43: Respuesta del área bajo la curva del GLP-1 obtenida tras una comida mixta antes y después de la cirugía bariátrica.

Polipéptido tirosina-tirosina 3-36 (PYY₃₋₃₆)

Características basales: En el grupo de pacientes con obesidad encontramos concentraciones basales de PYY₃₋₃₆ superiores respecto a los sujetos con normopeso, tanto antes de la cirugía ($94,4 \pm 43,05$ vs $69,2 \pm 37,9$ pg/ml del grupo control; $p= 0,002$) como tras la CB ($126,7 \pm 51,6$ pg/ml; $p= 0,0001$) (figura 4.44) (tabla 4.21). Por técnicas quirúrgicas y tal como se aprecia en las figuras 4.45-4.47, no hay diferencias significativas en las concentraciones basales (min-0) antes y después de la cirugía en los pacientes sometidos a BG y GV, mientras que en los que se realizaron una DBP-CD se produce un incremento del 83 % en las concentraciones basales, pasando de $96,01 \pm 38,2$ antes de la cirugía a $176,2 \pm 35,6$ pg/ml al año de la cirugía ($p= 0,0001$) (figuras 4.45-4.47).

Tabla 4.21 Concentraciones basales PYY₃₋₃₆ (pg/ml)

		Media	DE	Mediana	P25	P75	p
Controles	Pre	69,2	37,9	65,7	37,3	94,3	0,002*
	1 año	126,7	51,5	112,1	86,2	168,1	
Total	pre	94,3	43	83,8	68,5	113,5	0,001**
	año	126,7	51,5	112,1	86,2	168,1	
BG	pre	83,4	42,9	79,7	56,7	96,4	n.s**
	año	100	40,4	97,2	76,8	113,5	<0,000#
DBP-CD	pre	96	38,2	80,3	71,7	113,5	<0,000**
	1 año	176,2	35,6	174,4	159,2	193,5	
GV	pre	116,2	46,1	108,9	86,2	129,8	n.s**
	1 año	104	35	91,6	80,8	123,2	<0,000¥

*diferencias obesos controles;** diferencias entre pre y post cirugía; # diferencias entre DBP-CD y BG; ¥ diferencias entre DBP/CD y GV.

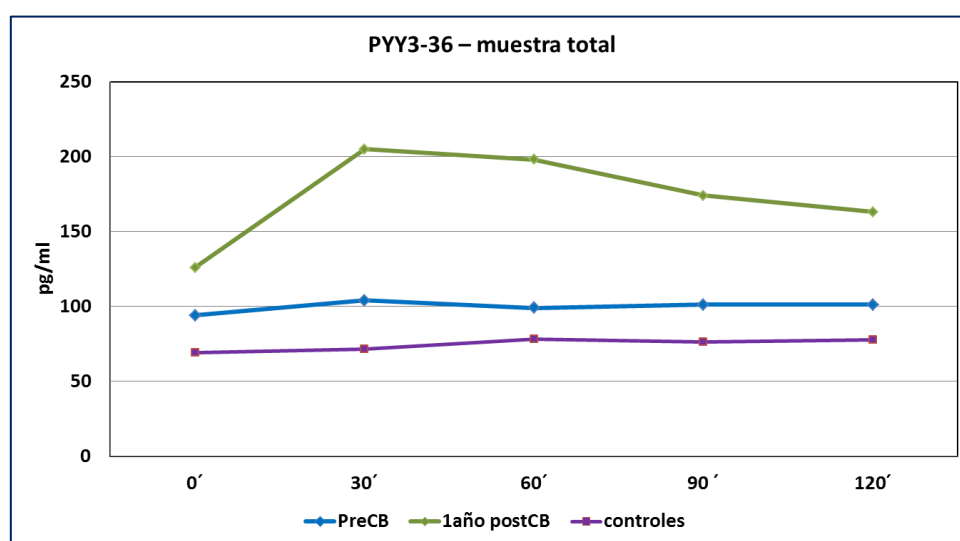


Figura 4.44: Respuesta del PYY₃₋₃₆ a la comida test antes y después de la cirugía bariátrica en el conjunto de obesos intervenidos respecto al grupo control.

Respuesta a la comida test: Tanto los sujetos con normopeso como los obesos antes de la cirugía presentan una respuesta pobre tras la administración de la comida de prueba, en torno a un incremento del 10-12 % en las concentraciones máximas del PYY₃₋₃₆. Sin embargo, tras la cirugía se objetiva un aumento precoz y significativo en el min-30 en el BG (de $100,1 \pm 40,5$ a $210,5 \pm 58,3$ pg/ml; $p = 0,0001$); en la DBP/CD (de $176,2 \pm 35,6$ a $221,4 \pm 45,7$ pg/ml; $p = 0,003$) y en el min 60 en la GV (de $104,1 \pm 35,01$ a $177,1 \pm 73,1$ pg/ml; $p = 0,005$ (figuras 4.45-4.47) que se mantiene durante toda la curva.

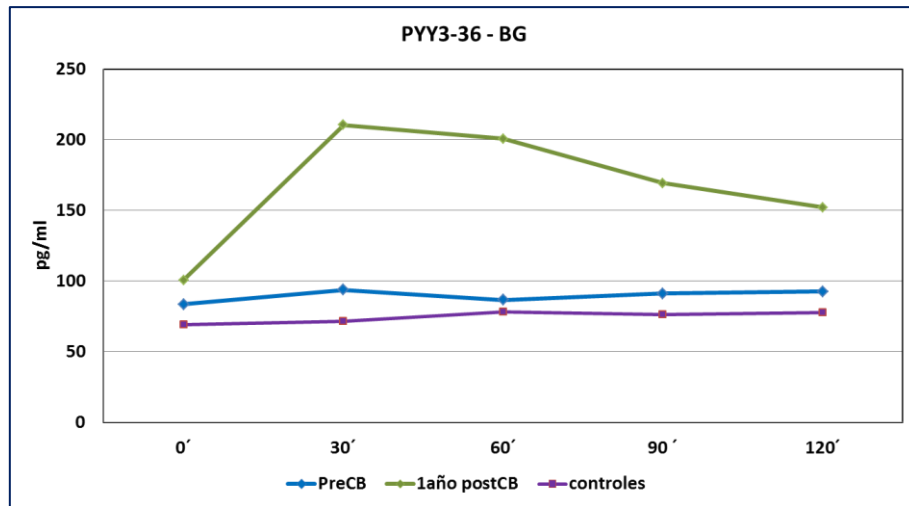


Figura 4.45: Respuesta del PYY₃₋₃₆ a la comida test antes y después de bypass gástrico (BG) respecto al grupo control.

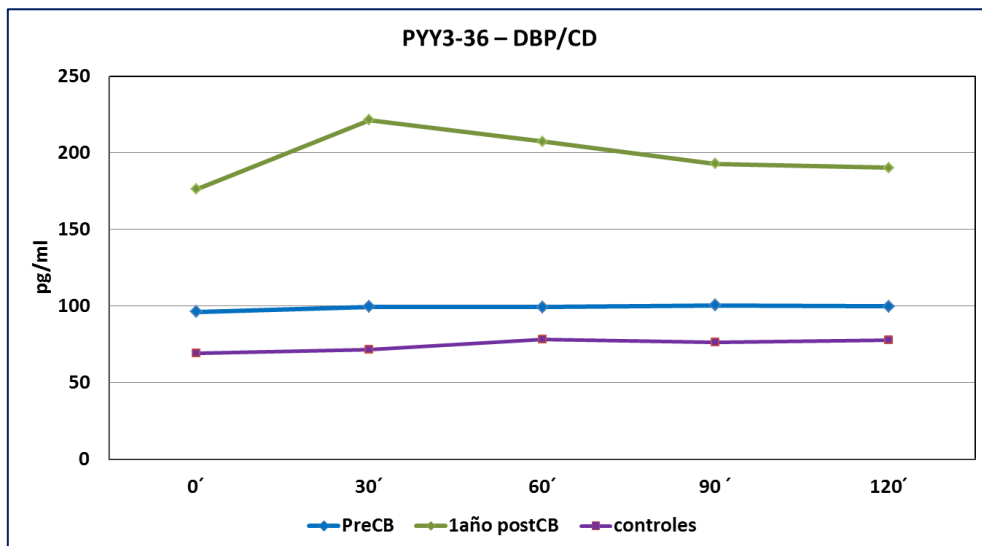


Figura 4.46: Respuesta del PYY₃₋₃₆ a la comida test antes y después de la derivación biliopancreática/cruce duodenal (DBP/CD) respecto al grupo control.

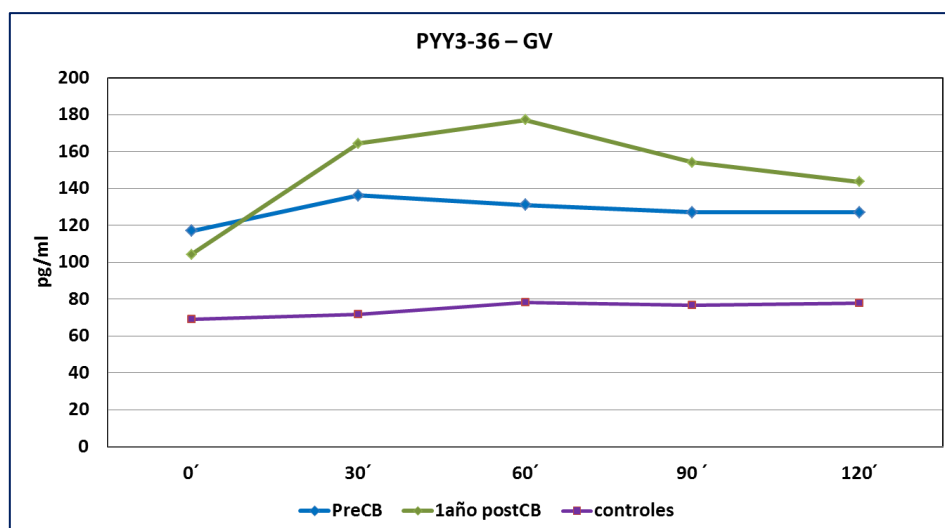


Figura 4.47: Respuesta del PYY₃₋₃₆ a la comida test antes y después de la gastrectomía vertical (GV) respecto al grupo control.

Área bajo la curva: El estudio del ABC refleja los cambios apreciados en las concentraciones del PYY₃₋₃₆ a lo largo de la comida test, con incrementos del 95 % ($p < 0,0001$) en el BG, del 135 % ($p < 0,000$) en la DBP-CD y en menor medida en la GV, con cambios no significativos en el ABC del 35 % (tabla 4.22; figura 4.48).

Tabla 4.22 Área bajo la curva (ABC) PYY₃₋₃₆ (pg \times ml⁻¹ \times min)

		Media	DE	Mediana	P25	P75	p
Controles	ABC	8.988,9	4.397,2	8.768,7	4.662,9	12.754,5	0,001*
	pre	11.215,4	5.024,7	10.581,7	7.953,7	13.777,8	<0,000**
Total	1 año	21.674	5.644,2	21.501,9	18.982,2	25.026	
	pre	10.781	4.817,6	10.354,2	7.467,4	13.067,4	<0,000**
BG	1 año	21.193,1	5.023,4	20.256,7	19.070,7	24.146,4	
	pre	11.913,2	4.633,5	10.160,8	9.323,8	13.915,6	<0,000**
DBP-CD	1 año	24.146,4	5.058,8	23.963,7	21.634,0	25.441,6	
	pre	15.481,1	5.021,1	13.564,8	11.595,6	20.876,7	n.s**
GV	1 año	18.577,1	6.593,1	18.432,6	12.426,3	20.833,9	0,02 ¥

*diferencias obesos controles;** diferencias entre pre y post cirugía; ¥ diferencias entre DBP/CD y GV.

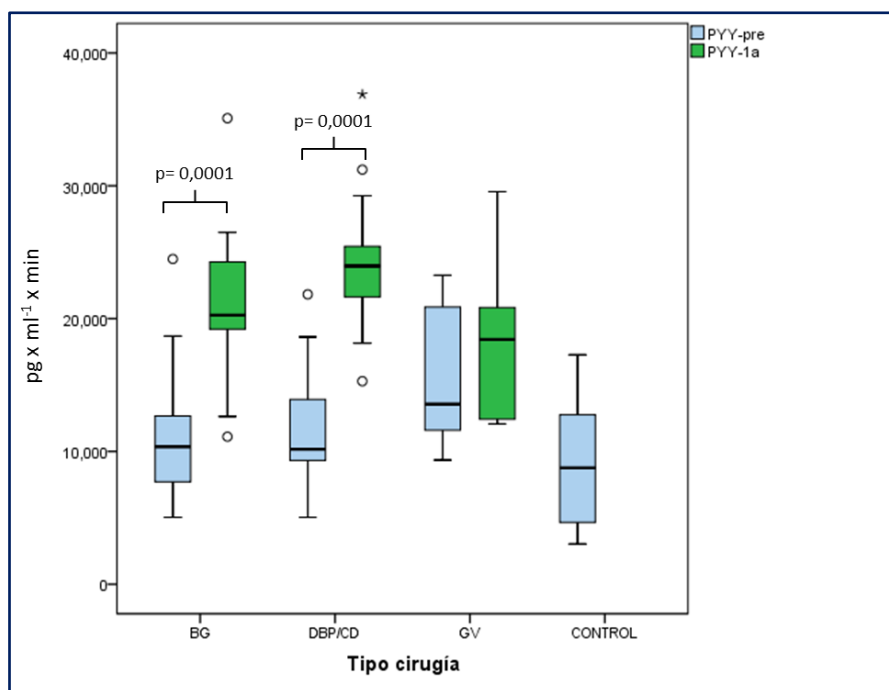


Figura 4.48: Respuesta del área bajo la curva del PYY₃₋₃₆ obtenida tras una comida mixta antes y después de la cirugía bariátrica.

Oxintomodulina (OXM):

Características basales: El grupo de pacientes con obesidad presentan unas concentraciones basales de OXM superiores respecto a los sujetos con normopeso, tanto antes de la cirugía ($2,5 \pm 1,2$ vs $1,5 \pm 0,7$ ng/ml del grupo control; $p= 0,0001$) como tras la cirugía bariátrica ($2,8 \pm 1,6$ ng/ml; $p= 0,0001$, (figura 4.49). Por técnicas quirúrgicas y tal como se aprecia en la tabla 4.23, no hay diferencias significativas en las concentraciones basales antes y después de la cirugía.

Tabla 4.23: Concentraciones basales OXM(ng/ml)

		Media	DE	Mediana	P25	P75	p
Controles		1,5	0,7	1,2	1,1	1,8	<0,000*
Total	pre	2,5	1,2	2,4	1,4	3	n.s**
	1 año	2,8	1,6	2	1,4	3,9	
BG	pre	2,3	1,0	1,9	1,4	2,8	n.s**
	año	2,2	1,1	1,9	1,4	2,3	0,001#
DBP-CD	pre	2,9	1,2	3	2,4	3,6	n.s**
	1 año	3,9	1,8	3,9	2	5,4	
GV	pre	1,9	1,3	1,3	1	2,4	n.s**
	1 año	1,9	1,2	1,4	1,3	1,9	0,006¥

*diferencias obesos controles; ** diferencias entre pre y post cirugía; # diferencias entre DBP-CD y BG, ¥ diferencias entre DBP-CD y GV.

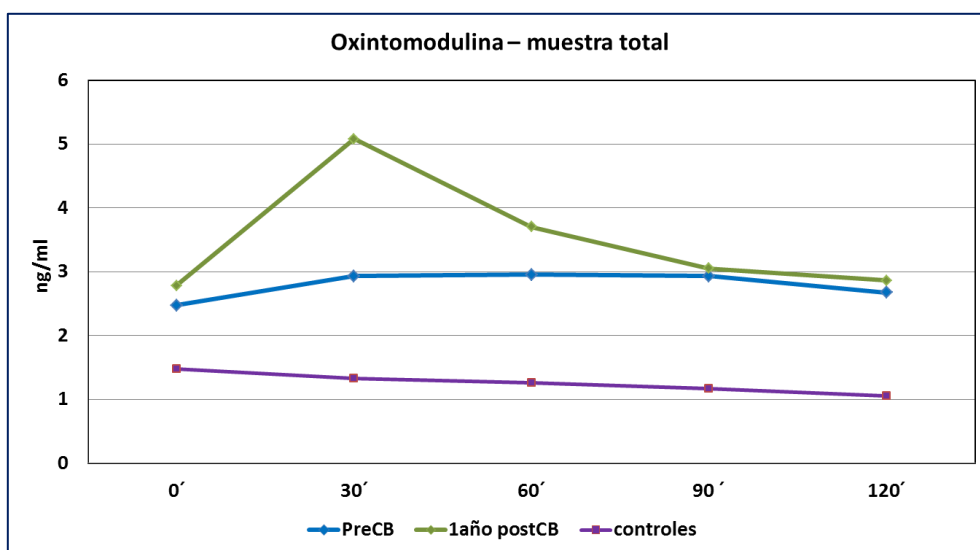


Figura 4.49: Respuesta de la oxintomodulina a la comida test antes y después de la cirugía bariátrica en el conjunto de obesos intervenidos respecto al grupo control.

Respuesta a la comida test: Tanto en los sujetos con normopeso como en los obesos antes de la cirugía presentan una respuesta tenue tras la administración de la comida de prueba, algo mayor en obesos (en torno a un incremento promedio del 18 %). Tras un año de la cirugía bariátrica se aprecia un pico hormonal mayor en el min-30 comparado con precirugía en el BG ($5,2 \pm 4,6$ vs $2,2 \pm 1,2$ ng/ml del min-0; $p = 0,005$), en la DBP/CD ($5,9 \pm 3,8$ vs $3,9 \pm 1,8$ ng/ml del min-0; $p = 0,05$) y en la GV ($3,1 \pm 1,3$ vs $1,9 \pm 1,2$ ng/ml; $p = 0,03$).

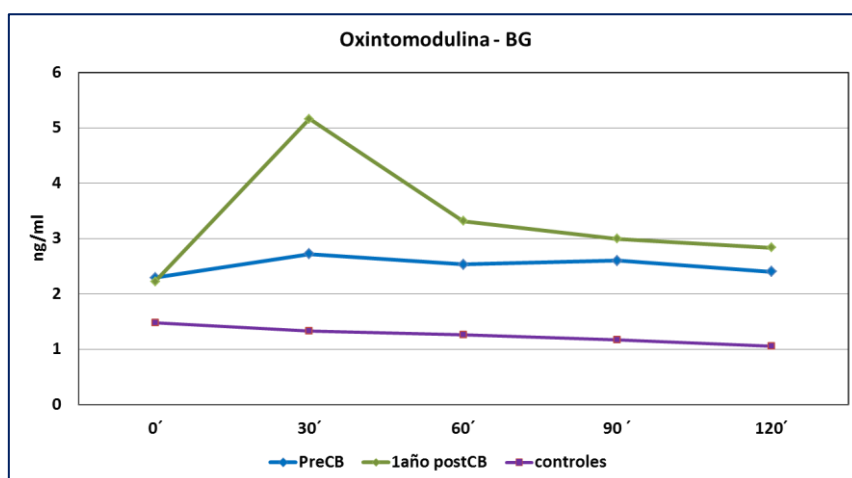


Figura 4.50: Respuesta de la oxintomodulina a la comida test antes y después de bypass gástrico (BG) respecto al grupo control.

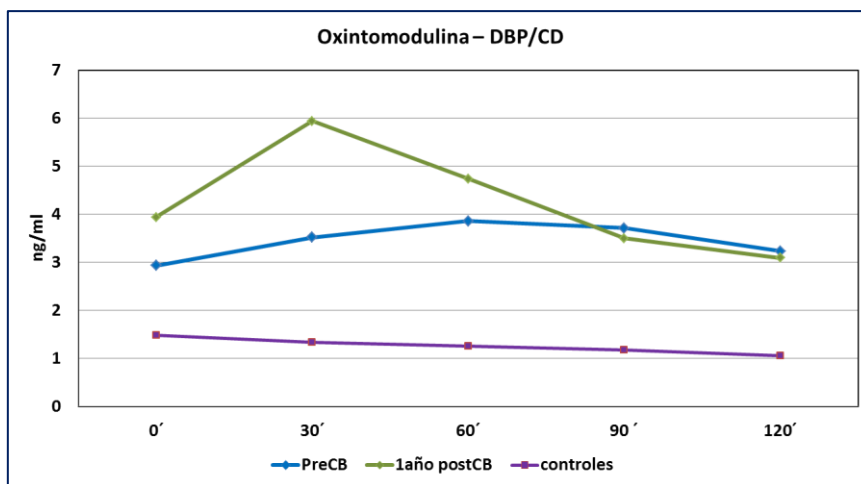


Figura 4.51: Respuesta de la oxintomodulina a la comida test antes y después de la derivación biliopancreática/cruce duodenal (DBP-CD) respecto al grupo control.

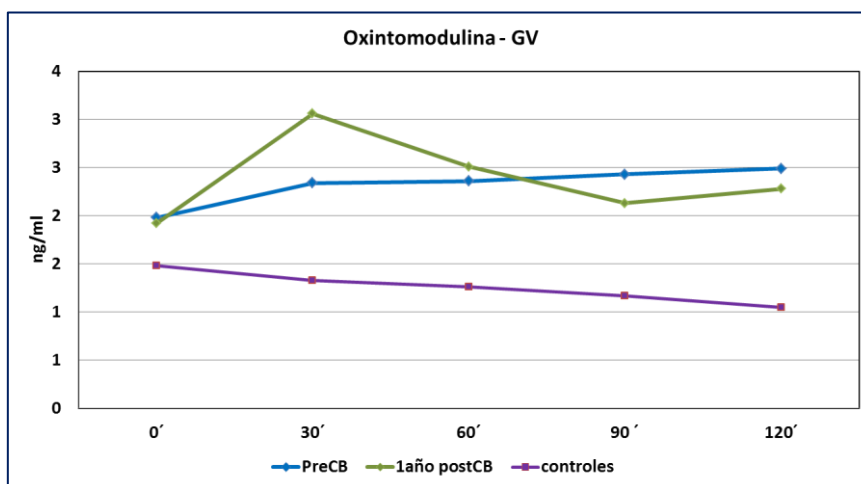


Figura 4.52: Respuesta de la oxintomodulina a la comida test antes y después de la gastrectomía vertical (GV) respecto al grupo control.

Área bajo la curva: al igual que en los casos anteriores existe mayor secreción integrada de OXM en los pacientes obesos respecto a los individuos con normopeso ($154,6 \pm 56,4$ vs $287,4 \pm 175,9$ $p=0,009$). Al año de la intervención quirúrgica se produce un incremento de OXM en los tres grupos de estudio, con un 42,5 %; y un 24 % en BG y DBP-CD, respectivamente, y un 4% en la GV. (tabla 4.24; figura 4.53).

Tabla 4.24: Área bajo la curva(ABC)OXM($\text{ng} \times \text{ml}^{-1} \times \text{min}$)

		Media	DE	Mediana	P25	P75	p
Controles	ABC	154,5	56,4	150,9	110,4	210,9	0,009*
	pre	287,3	175,9	222,3	151,2	398,1	0,02**
Total	1 año	441,4	252,1	403,6	271,3	534,8	
	pre	301,7	138,9	260,5	173,1	438	0,006**
BG	1 año	431,7	230,8	409,2	251,4	540,3	
	pre	428,7	204,9	388,9	309,3	588,6	0,044**
DBP-CD	1 año	531,5	296,8	503,1	310,9	599,7	
	pre	281,4	180,3	179,4	143,8	420,1	n.s**
GV	1 año	294,7	125,1	285	214,5	377,5	0,03¥

*diferencias obesos controles;** diferencias entre pre y post cirugía; ¥ diferencias entre DBP/CD y GV

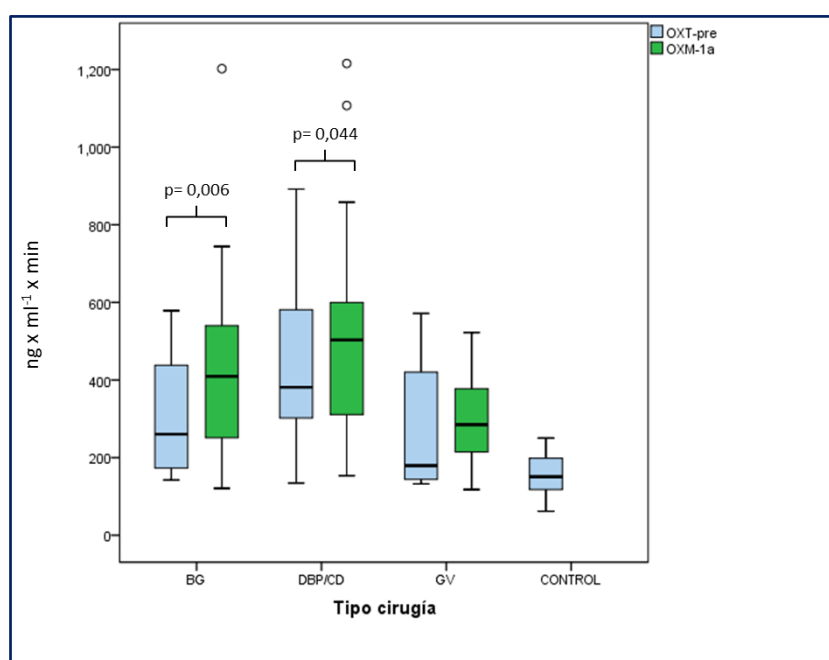


Figura 4.53: Respuesta del área bajo la curva (ABC) de la oxintomodulina obtenida tras una comida mixta antes y después de la cirugía bariátrica.

Leptina:

Características basales: Encontramos niveles basales de leptina mayores en los pacientes con obesidad ($47,5 \pm 16,7$ ng/ml) frente a grupo de controles con normopeso ($10,6 \pm 9,1$ ng/ml $p < 0,000$) disminuyendo significativamente ($p < 0,0001$) tras la intervención quirúrgica en los tres tipos de cirugía: $13,2 \pm 9,7$ ng/ml en el BG, $6,2 \pm 5,3$ ng/ml en la DBP/CD y $21,8 \pm 11,2$ ng/ml en la GV (tabla 4.25; figuras 4.54-4.57).

Tabla 4.25: Concentraciones basales leptina (ng/ml).

		Media	DE	Mediana	P25	P75	p
Controles	pre	10,6	9,1	7,1	3,1	15,4	<0,000*
	1 año	12,6	10,3	10,6	4,3	17,5	
Total	pre	47,5	16,7	44,5	35,4	55,9	<0,000**
	1 año	12,6	10,3	10,6	4,3	17,5	
BG	pre	46,4	14,2	43,7	37,1	48,3	<0,000**
	año	13,2	9,7	11,4	5,4	20,4	0,01#
DBP-CD	pre	43	15,3	45,8	33	53,4	<0,000**
	1 año	6,2	5,3	4,4	1,9	8,8	0,03‡
GV	pre	57,9	20,9	57,6	40,3	67,7	<0,000**
	1 año	21,8	11,2	18,4	14	30,66	<0,000¥

*diferencias obesos controles; ** diferencias entre pre y post cirugía; # diferencias entre DBP-CD y BG, ‡ diferencias entre BG y GV; ¥ diferencias entre DBP/CD y GV

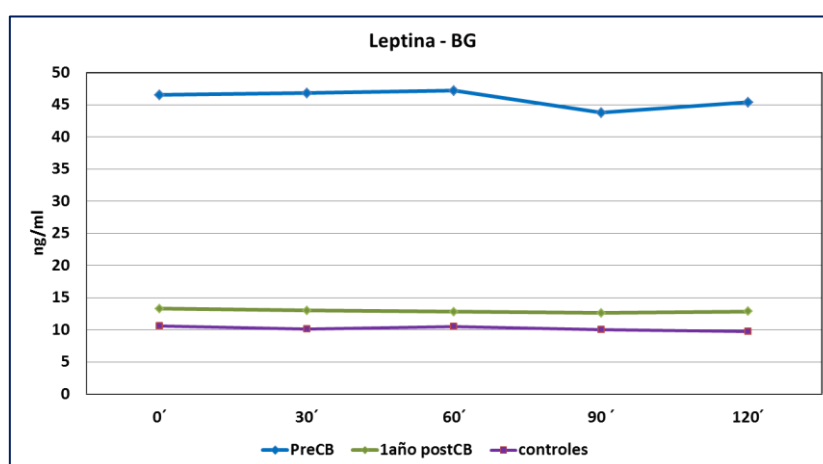


Figura 4.54: Respuesta de la leptina a la comida test antes y después de la cirugía bariátrica en el conjunto de obesos intervenidos respecto al grupo control.

Respuesta a la comida test. La morfología de la curva obtenida tras la comida-test tanto antes como después de la cirugía es plana, con el mismo patrón que en el grupo control, solo que las concentraciones de leptina son mayores antes de la cirugía y prácticamente superponible al grupo de normopeso al finalizar un año de la intervención quirúrgica (figuras 4.55-4.57).

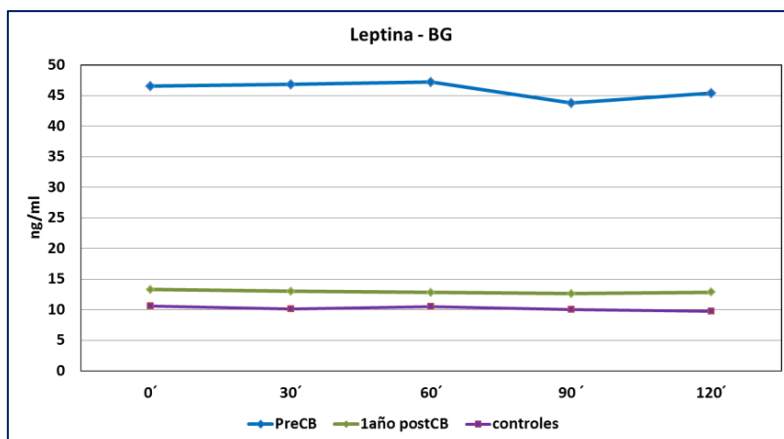


Figura 4.55: Respuesta de la leptina a la comida test antes y después de bypass gástrico (BG) respecto al grupo control.

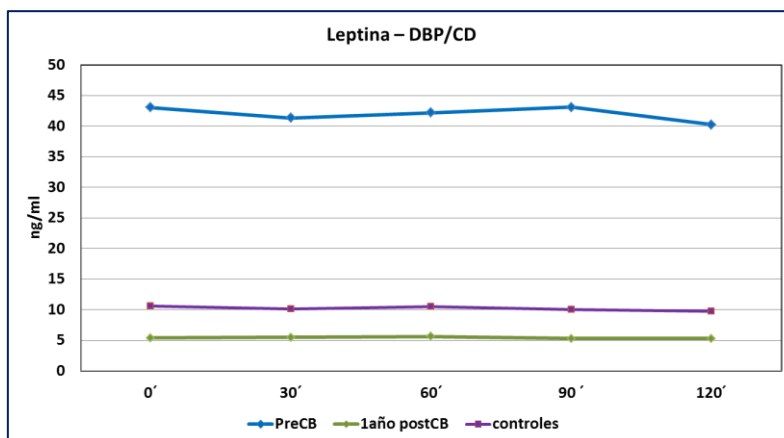


Figura 4.56: Respuesta de la leptina a la comida test antes y después de la derivación biliopancreática/cruce duodenal (DBP/CD) respecto al grupo control.

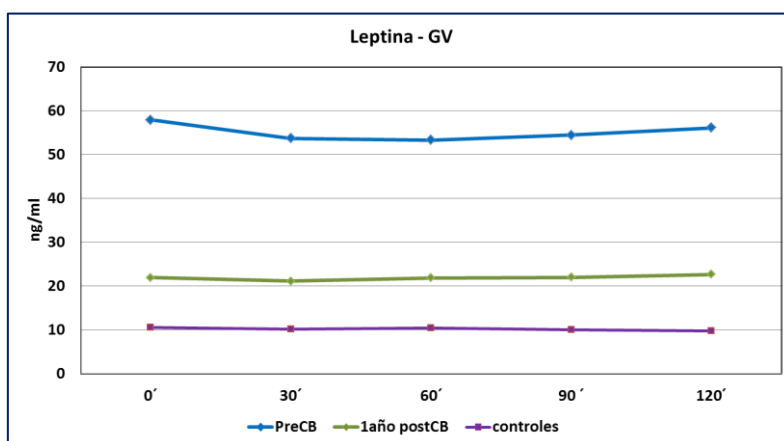


Figura 4.57: Respuesta de la leptina a la comida test antes y después de la gastrectomía vertical (GV) respecto al grupo control.

Área bajo la curva: Al año de la intervención las ABC de leptina en los tres grupos disminuye en un 72 % en el BG ($p < 0,000$), un 86 % en la DBP/CD ($p < 0,000$) y en un 65 % en GV ($p < 0,000$) (Figura 4. 58) (tabla 4.26).

Tabla 4.26: Área bajo la curva (ABC) leptina($\text{ng} \times \text{ml}^{-1} \times \text{min}$)

		Media	DE	Mediana	P25	P75	p
Controles	ABC	1.222,2	1.073,9	839,1	358,5	1924,8	<0,000*
	1 año	1.478	1.246,7	11.93,1	466,2	2.043,1	
Total	pre	4.267,1	2.533,8	4.259,4	2.311,5	6.052,8	<0,000**
	1 año	1.478	1.246,7	11.93,1	466,2	2.043,1	
BG	pre	5.392,2	1.320,9	5.360,5	4.169,8	5.727,3	<0,000**
	1 año	1.543	1.087,1	1305,3	609,3	2.486,7	0,009#
DBP-CD	pre	5.046	1.749,5	5.557,3	3.945,1	6.493,2	<0,000**
	1 año	720,7	646,6	468,7	237,3	873,9	0,028‡
GV	pre	6.557,4	2.427,3	6.652,2	4.497,3	7.981,2	<0,000**
	1 año	2616,1	1515,7	1974,8	1366,5	4296,9	0,000¥

*diferencias obesos controles; ** diferencias entre pre y post cirugía; # diferencias entre DBP-CD y BG, ‡diferencias entre BG y GV; ¥diferencias entre DBP/CD y GV

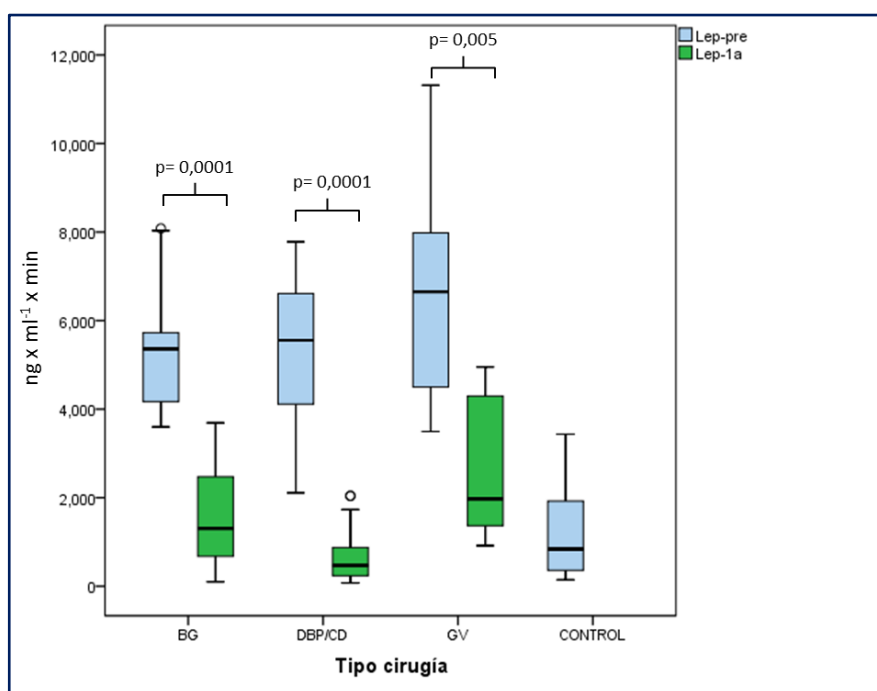


Figura 58: Respuesta del área bajo la curva (ABC) de la leptina obtenida tras una comida mixta antes y después de la cirugía bariátrica.

4.3. Cambios hormonales tras la cirugía bariátrica y su relación con la pérdida de peso.

Para analizar si existen diferencias en los cambios hormonales entre los pacientes que pierden más o menos peso, dividimos la muestra de los obesos en dos grupos: el grupo de los malos respondedores formado por aquellos pacientes que al año de la intervención se encuentran en el P25 de %PP, lo que equivale a un valor inferior al 32,6% y el grupo de los buenos respondedores, constituidos por los pacientes que se encuentran en el P75 del %PP, con un valor de > 43,1% al año de la intervención. No existen diferencias significativas en términos basales de edad, distribución por sexos o IMC inicial, por lo que ambos grupos son comparables desde el punto de vista demográfico.

En la tabla 4.27 se muestran los cambios hormonales más destacados en ambos grupos de pacientes que mostrasen diferencias estadísticas. Antes de la cirugía, las concentraciones basales de ghrelina y obestatina fueron superiores en el grupo de menor pérdida de peso. Por el contrario las concentraciones pre-cirugía de GIP y GLP1 fueron superiores en el grupo de mayor pérdida ponderal.

Tabla 4.27: Medias y DE de hormonas gastrointestinales (pg/ml) en pacientes con menor y mayor porcentaje de pérdida de peso

		%PP < 32,6 %		%PP > 43,1%		p
		Media	DE	Media	DE	
Ghrelina	pre	589,7	167,1	450,2	70,7	0,007
	1 año	659,2	261,4	493,1	227,2	0,11
Obestatina	pre	376,2	107,9	260,1	95,03	0,005
	1 año	424,1	213,2	259,0	87,7	0,011
Amilina	pre	63,1	46,1	104,9	41,9	0,09
	1 año	52,3	20,9	121,3	72,3	0,02
GIP	pre	33,5	20,3	97,8	80,9	0,043
	1 año	30,6	16,2	35,3	14,9	0,553
GLP1	Pre	28,4	19,8	39,5	9,6	0,015
	1 año	19,0	12,5	16,7	7,3	0,786
PYY₃₋₃₆	pre	73,1	28,2	96,7	51,6	0,157
	1 año	101,2	38,7	143,6	59,6	0,035

Analizando por grupos, tras la cirugía, se producen modificaciones significativas en el grupo de mayor pérdida de peso en el GIP ($p = 0,04$), GLP1 ($p = 0,0001$) y PYY₃₋₃₆ ($p = 0,035$). En el grupo de menor pérdida de peso, se

produce también una disminución en las concentraciones de GLP1 ($p = 0,001$) e incrementos en PYY₃₋₃₆ ($p = 0,045$), aunque menos acusado.

Al año de la cirugía las concentraciones de amilina ($p = 0,02$) y de PYY₃₋₃₆ ($p = 0,035$) son mucho mayores en el grupo de mayor pérdida de peso que en el otro grupo de comparación. Si nos atenemos a las ABC, las secreciones integradas son paralelas a los valores absolutos de hormonas. Así, las ABC son significativamente mayores para obestatina, ghrelina y GLP1 antes de la cirugía en el grupo de mayor pérdida ponderal, mientras que al cabo de un año, son significativas las de amilina, obestatina y PYY₃₋₃₆. Hay que anotar que pese a estos cambios en las concentraciones basales pre y post cirugía de las hormonas gastrointestinales, el análisis de la respuesta aguda (tomada como incremento 0-30 min) tras la comida mixta, no añade ningún dato adicional significativo.

Dado que este análisis previo incluye a todos los pacientes intervenidos, sin diferencias entre técnicas quirúrgicas, y ante la posibilidad de que algunas de estas diferencias sean más atribuibles a la técnica que a la mayor o menor pérdida ponderal, se ha realizado un estudio con los pacientes con BG y DBP/CD por separado, descartando los de GV por su escaso número de pacientes. En los casos del BG, se aplicaron los mismos puntos de corte de P25 y P75 del %PP. Los datos muestran datos similares a los globales, excepto que para el GIP que se mantiene más elevado en los pacientes con mayor %PP, tanto antes como después de la cirugía. Sin embargo no hay cambios en las concentraciones de GLP1 ni de PYY.

En los sujetos con DBP/CD se ha tenido que recurrir al análisis de la mediana de %PP (equivalente a 41,6 %), ya que solo hay 2 pacientes con %PP inferior al 33%PP y no nos permitiría realizar comparaciones. Únicamente las concentraciones basales de GLP-1 al año de la cirugía son significativamente inferiores en el grupo de mayor pérdida ponderal ($22,01 \pm 9,1$ vs $33,9 \pm 7,8$ pg/ml; $p = 0,025$).

4.4. Estudio de correlaciones

4.4.1. Correlaciones de la pérdida de peso y hormonas gastrointestinales

El peso, expresado como IMC, se correlaciona con algunas de las hormonas estudiadas de manera fisiológica. Así por ejemplo son bien conocidas las asociaciones del IMC con la insulina ($r = 0,600$; $p < 0,0001$), leptina ($r = 0,752$; $p < 0,0001$) y ghrelina ($r = -0,707$; $p < 0,0001$). Otras en cambio han sido menos analizadas como la correlación del IMC con el GIP ($r = 0,304$; $p = 0,024$); con el PP ($r = 0,424$; $p = 0,0013$), o con GLP1 ($r = 0,329$; $p = 0,0012$) y correlaciones más débiles para el mismo parámetro, en el límite de la significación para amilina ($r = 0,248$; $p = 0,070$) o PYY ($r = 0,221$; $p = 0,06$). De la interacción de estas hormonas también es conocida la asociación inversa entre ghrelina e insulina ($r = -0,50$; $p < 0,0001$).

En la tabla 4.28 se muestran las correlaciones de los cambios porcentuales de peso con los cambios en las concentraciones de hormonas analizadas, considerando el cambio porcentual de las ABC al año de la cirugía bariátrica. Globalmente la pérdida de peso se correlaciona en general con el cambio en el ABC de insulina y leptina, pero con matices en otras hormonas según la técnica quirúrgica empleada.

Tabla 4.28: correlación de Pearson entre el porcentaje de pérdida de peso a 1 año y los porcentajes de cambios de hormonas gastrointestinales más significativas (expresados como las ABC) para el total de la muestra evaluada y según técnica quirúrgica empleada.

Correlación significación	% cambio ABC de Amilina	% cambio ABC de GIP	% cambio ABC de Leptina	% cambio ABC Insulina
Muestra total	$r = 0,338$ $p = 0,058$	$r = 0,115$ $p = 0,490$	$r = 0,787$ $p = 0,0001$	$r = 0,466$ $p = 0,0001$
BG	$r = 0,494$ $p = 0,123$	$r = 0,548$ $p = 0,035$	$r = 0,819$ $p = 0,0001$	$r = 0,567$ $p = 0,0001$
DBP/CD	$r = -0,606$ $p = 0,028$	$r = 0,048$ $p = 0,872$	$r = 0,664$ $p = 0,004$	$r = 0,311$ $p = 0,224$
GV	$r = 0,304$ $p = 0,464$	$r = -0,382$ $p = 0,311$	$r = 0,869$ $p = 0,001$	$r = 0,461$ $p = 0,180$

En el estudio de correlaciones simples de manera global, entre los cambios en las concentraciones basales hormonales sufridos y el % de PP

únicamente hemos encontrado una asociación estadística significativa con las concentraciones basales de PYY₃₋₃₆ al año de la cirugía para el total de los pacientes evaluados ($r = 0,309$; $p = 0,03$).

Existen interacciones entre cambios hormonales que ayudan a explicar la relación de unos cambios con otros. Así por el ejemplo el cambio experimentado en el ABC de la insulina se asocia con los cambios del ABC de amilina ($r = 0,532$; $p = 0,002$), leptina ($r = 0,450$; $p = 0,001$), GLP1 ($r = 0,390$; $p = 0,006$); PYY ($r = 0,319$; $p = 0,026$) y OXM ($r = 0,525$; $p = 0,0001$).

DISCUSIÓN

Los resultados de este proyecto exponen la experiencia de más de 3 años de trabajo en el que se pretende conocer los cambios experimentados en varias hormonas gastrointestinales tras la cirugía bariátrica. Hemos asumido un reto, plenamente vigente, de intentar profundizar en la fisiopatología de las acciones de estas hormonas analizando de manera dinámica la respuesta a un estímulo fisiológico, como es la ingesta de una comida test de composición conocida, para que las respuestas fuesen lo más homogéneas posible y sirviese de comparación con otras publicaciones. Para que este proyecto haya sido posible ha sido necesario poner a punto diferentes métodos (ELISA, RIA, Luminex), realizar más de 7.000 determinaciones así como contar con una abultada financiación para poder asumir los elevados costes que conlleva este trabajo.

Los objetivos del presente estudio pretenden abordar, a grandes rasgos, dos aspectos hasta ahora no resueltos del todo. El primero, conocer la respuesta de varias hormonas gastrointestinales que abarque no solo aquellas secretadas por el estómago, intestino proximal y distal, sino también incluir las hormonas producidas por el páncreas endocrino más allá de la clásica determinación de insulina. En segundo lugar, analizar la relación que pueda tener la pérdida de peso con la dinámica de secreción hormonal. Para dar respuesta a estas dos incógnitas, hemos querido incluir 3 diferentes técnicas de cirugía bariátrica que puedan modificar las respuestas hormonales de acuerdo a los cambios anatómicos y funcionales que cada una de ellas conlleva. Para garantizar la homogeneidad de la muestra se han excluido los pacientes diabéticos con la finalidad de que alguna respuesta dependiente de la glucemia no introduzca un elemento de confusión en la interpretación de los resultados. Por último, la inclusión de un grupo control con normopeso es una práctica poco habitual en las publicaciones sobre hormonas gastrointestinales y cirugía bariátrica, pero consideramos que la participación de este grupo nos ayuda a discernir mejor los resultados en categorías distintas de IMC.

Es importante resaltar, tal y como nos hemos referido en varias ocasiones en la introducción, en la gran variabilidad de la respuesta hormonal que se encuentra en la literatura publicada al respecto. Tanto la diversidad de los diseños de los estudios, la selección de pacientes, las modificaciones en las

técnicas quirúrgicas realizadas según los grupos (incluyendo las acciones no controladas o descritas sobre el nervio vago que tanta influencia tienen en la señalización hormonal), hace que debamos ser muy cautelosos a la hora de generalizar los datos obtenidos y sacar conclusiones. Por ello, nos detendremos más a fondo en examinar aquellas hormonas con resultados más robustos y reproducibles a día de hoy frente a otros trabajos con una presencia muy limitada y/o resultados más heterogéneos en la literatura.

5.1. Evolución del peso.

Los pacientes con obesidad mórbida distribuidos en las tres técnicas quirúrgicas no muestran diferencias significativas en el IMC antes de la cirugía, si bien se aprecia que la adiposidad es algo mayor en la DBP-CD y en la GV frente a BG. Esto se debe a que el estudio no se planificó con la intención de aleatorizar los pacientes a las diferentes modalidades de cirugía bariátrica, sino que la selección se realizó en función de las condiciones clínicas del paciente. Así, en este trabajo, la inclusión de pacientes en el brazo de GV, en el espacio temporal en que se produjo el reclutamiento, incluyó a pacientes con mayor IMC, en general como cirugía de primer paso hacia la reconversión a otra técnica en un momento posterior si la pérdida de peso fuese insuficiente o se apreciase recuperación ponderal. A partir de 2010 la GV ha ganado popularidad por diferentes motivos (50) y este procedimiento poco a poco ha ido a situarse como una técnica electiva en muchos centros, casi para cualquier intervalo de IMC.

La evolución del peso, considerando el porcentaje de peso perdido o medido según el porcentaje de exceso de IMC, se puede apreciar que los sujetos sometidos a GV tienen una pérdida de peso inferior a las otras dos técnicas bariátricas únicamente perceptible a partir de los tres años. De hecho 3 pacientes requirieron reconversión de la técnica a DBP-CD (2 casos) o BG (1 caso). Si se incluyen estos pacientes en los análisis finales, se puede apreciar que a 5 años de evolución no existen diferencias significativas entre las tres técnicas: aproximadamente una pérdida porcentual de peso del 35%, 37% y 32% para BG, DBP-CD y GV. Estos resultados no indican que las tres técnicas

sean idénticas en lo concerniente a la pérdida de peso, sino que más bien traduce que los pacientes han sido bien seleccionados a cada una de las técnicas con la intención de que pierdan el porcentaje de peso corporal adecuado a cada caso. Dado que no es un objetivo de este trabajo realizar comparaciones de las pérdidas de peso obtenidas con las tres técnicas, tampoco se considera oportuno establecer comparaciones con resultados obtenidos en este aspecto respecto a otras series de casos de la literatura.

5.2. Hormonas gástricas

La **ghrelina**, es la única hormona orexígena periférica secretada principalmente en el fundus gástrico. Fisiológicamente sus concentraciones se incrementan abruptamente antes de la ingesta pero tras la misma se produce una disminución que impulsa el fin de la comida. Fue en 2001 cuando Cummings y colaboradores (72) expusieron cómo se modificaba la secreción de esta hormona tras un BG, describiendo que las concentraciones disminuyen tras la cirugía y permanecen en niveles muy bajos durante todo el día, perdiendo ese ritmo relacionado con la ingesta. Esta descripción apuntaba a que el BG era capaz de suprimir la zona de mayor secreción de ghrelina (fundus gástrico) y que al anular la capacidad orexígena de la hormona explicaría el mantenimiento del peso perdido al menos a medio plazo. A partir de ese momento se publican multitud de artículos valorando los cambios de ghrelina tras diferentes técnicas de cirugía bariátrica, no siempre consiguiendo reproducir los resultados presentados por Cummings. Esta discordancia en las observaciones motivó distintas hipótesis para justificar su posible explicación. Actualmente se sustenta la teoría de que tanto la técnica quirúrgica como la preservación o no del nervio vago son los factores principales que influyen en las concentraciones de ghrelina (97).

Los pacientes obesos de nuestro estudio, y conforme a lo descrito en la literatura (83)(84), presentan menores concentraciones basales de ghrelina que aquellos sujetos con normopeso. En nuestro estudio hemos ratificado esta asociación inversa entre ghrelina e IMC (correlación $r = - 0,708$). Del mismo modo hemos apreciado que la respuesta postprandial de la ghrelina es menos

acusada en obesos que en pacientes en normopeso (reducción de un 12,9 % en obesos frente a un 25 % en normopeso), lo que sugiere una menor capacidad para finalizar la ingesta.

*30Un año tras la intervención quirúrgica, observamos cómo los cambios en la ghrelina en los tres grupos quirúrgicos están íntimamente relacionados con el tipo de disección gástrica (+/- supuesta afectación de fibras del nervio vago) al que se sometieron los pacientes según la técnica utilizada. Las concentraciones basales de ghrelina tras la cirugía continúan siendo inferiores frente a los controles, excepto en el grupo de BG que se incrementan significativamente, aproximándose de alguna manera hacia el nivel de los sujetos con normopeso. Tras la ingesta de la comida mixta, únicamente tras el BG se restablece la respuesta fisiológica, paralela a la de los sujetos control, de tal manera que las concentraciones de ghrelina se reducen en un 27% superponibles al 25 % de disminución que habíamos observado en los voluntarios con normopeso. En contraposición, las respuestas a la comida de prueba de los pacientes sometidos a DBP-CD y GV son anodinas, mostrando un perfil de secreción similar al referido antes de la cirugía. El cruce duodenal conlleva realizar una gastrectomía vertical y por ello las respuestas de ghrelina entre las dos técnicas (DBP-CD y GV) son muy similares: menores concentraciones de ghrelina post cirugía y con un patrón de secreción plano.

Desde el punto de vista técnico, las tres modalidades de cirugía actúan sobre el fundus gástrico, teóricamente reseca una mayor o menor porción de esa zona, pero no podemos discriminar el impacto que haya tenido cada cirujano sobre la realización de cada modalidad quirúrgica sobre el fundus gástrico y la posible implicación de afectación de fibras del nervio vago durante la misma. Estas razones se pueden esgrimir precisamente para explicar los diferentes hallazgos encontrados en los pacientes intervenidos de cirugía bariátrica, en particular del BG.

Conviene destacar aquellos trabajos que han publicado las modificaciones de la ghrelina comparando las distintas técnicas bariátricas donde distinguimos elementos claros y bien definidos. Por ejemplo, las técnicas que no actúan sobre el fundus, como la banda gástrica ajustable o la

gastroplastia vertical bandeada no muestran cambios en las concentraciones de ghrelina tras la cirugía; en el otro extremo, la realización de una gastrectomía total produce concentraciones muy bajas de ghrelina tras la cirugía (224).

Analizando la literatura, aunque no hay estudios comparativos diseñados al respecto, los cambios en las concentraciones y patrón de secreción tras cirugía bariátrica son similares entre poblaciones diabéticas y no diabéticas. Estudios como los realizados por Bose y colaboradores (86), comparan las concentraciones de ghrelina tras BG y una técnica restrictiva como la BGA. Al mes de la intervención ya observan incrementos de la ghrelina en la BGA incluso en rangos superiores a pre-cirugía, mientras que en el grupo de BG se incrementaron las concentraciones hormonales de manera más progresiva entre 1 y 12 meses, especulándose una afectación temporal post quirúrgica de las fibras del vago en el BG que no se produce en BGA. En las comparaciones de GV vs BG, es interesante fijarse en aquellos que valoran la morfología de la curva de ghrelina tras la ingesta, para evaluar las diferencias entre ambas técnicas. Así, el grupo de Perterli (88), realizado en no diabéticos, y Ramón et al (91) en pacientes diabéticos obtienen los mismos resultados en relación a las técnicas y en línea con nuestros resultados, al mostrar un patrón de ghrelina similar antes y después de la cirugía de BG frente a un patrón plano y menores concentraciones a las pre quirúrgicas en la GV sin observarse diferencias entre grupo con o sin diabetes.

Más recientemente, se han estudiado las modificaciones post quirúrgica de las distintas isoformas de la ghrelina. Nannipieri y colaboradores (89), determinaron las concentraciones de Des-acyl ghelina en un grupo de diabéticos y observan los mismos cambios descritos para la ghrelina total en los patrones hormonales tras BG y GV. También el grupo de Yousseif et al (105), en un estudio en no diabéticos, comparando BG y GV a las 12 semanas de la cirugía, no observaron cambios en las concentraciones basales de la isoforma acyl-ghrelina, manteniendo un patrón de secreción similar al pre quirúrgico en el BG, pero con disminuciones en las concentraciones basales y el ABC de la isoforma de ghrelina tras GV (perdiendo el patrón de secreción). Estas modificaciones en los valores basales, ABC y en el patrón de secreción, se

mantienen en el tiempo tanto para la Des-acyl ghrelina como acyl-ghrelina tal y como encontramos en un estudio a dos años tras la cirugía realizado por Lee y colaboradores en una población de diabéticos (104).

Las comparaciones en los perfiles de ghrelina también se han estudiado en la DBP, pero de manera muy reducida. En 2013, Tsoli et al (95) encontraron concentraciones de ghrelina menores en aquellos pacientes intervenidos de GV frente a los intervenidos de DBP. Hay que recordar que la gastrectomía de la DBP clásica, tipo Scopinaro, no elimina totalmente el fundus, a diferencia de la DBP-CD que excluye esta porción gástrica y por eso en el trabajo de Kotidis et al, en 2006, observaron disminuciones de las concentraciones basales ghrelina tras esta técnica.

Estas diferencias tanto en las concentraciones basales como en los patrones de secreción entre estas tres técnicas, han sido objeto de estudio respecto a su asociación con la pérdida de peso. De tal manera, que de los estudios realizados en BG se han encontrado asociaciones con una mayor pérdida de peso en aquellos pacientes que tras la intervención quirúrgica presentaban concentraciones de ghrelina basales mayores, pero con una mayor capacidad de supresión postprandial (66) (203). Esta relación ghrelina/eficacia parece que no se mantiene en técnicas donde se anula la secreción y el patrón fisiológico, aunque por otra parte parece asociarse en estos pacientes intervenidos de GV o DBP-CD, con un mayor nivel de saciedad mantenido cuando se comparan con BG (102) (222).

La relación de la **obestatina** con la obesidad y la ingesta no ha estado libre de controversia desde su descubrimiento en 2005 (115). Péptido derivado del proceso post traslacional del gen de la ghrelina, se secreta por tanto desde las mismas células. Descrita en un inicio como antagonista funcional de la ghrelina, los estudios recientes indican que este péptido tiene otras funciones pero no parece ser un antagonista endógeno de la ghrelina (113). Actualmente no se conoce cuál es el receptor endógeno de este péptido; por tanto, están por descubrir sus principales funciones (113). Las publicaciones sobre los cambios de la obestatina tras cirugía bariátrica están limitadas al BG y sus resultados no son homogéneos. Nuestro estudio coincide con lo

publicado por Roth y colaboradores (101) que no encuentran diferencias entre obesos y controles, ni tampoco son estadísticamente significativos los cambios de la hormona tras la intervención quirúrgica con ninguna de las tres técnicas bariátricas. No existen estudios que hayan estudiado las modificaciones de la obestatina en tres técnicas bariátricas diferentes y aunque las diferencias en nuestra serie de casos no sean significativas, la secreción de esta hormona adopta un patrón similar a la ghrelina tras la ingesta, con una supresión postprandial tanto antes como un año después de la cirugía. Al igual que sucede con la ghrelina, las concentraciones de obestatina tras BG son más elevadas al año de la cirugía respecto a la de los pacientes con DBP-CD y GV. Esto se refleja de forma similar en el ABC que es menor en estas dos modalidades de técnicas frente al BG.

5.3. Hormonas pancreáticas.

Encontrar explicación y dar sentido a las modificaciones de las hormonas de origen pancreático tras la intervención bariátrica es mucho más difícil. Por una parte por la limitada información publicada hasta el momento de muchas de estas hormonas y básicamente reducida a los pacientes que se han sometido a un BG. Por otro lado, porque su estudio se ha centrado, en la mayor parte de las veces, en pacientes con diabetes mellitus debido a la importancia que suponen sus cambios en la mejora de esta patología y por ello dichos resultados no siempre son plenamente comparables a nuestra muestra.

De las cuatro hormonas que hemos estudiado, tres de ellas: insulina, amilina y glucagón influyen en la homeostasis de la glucosa. Las dos primeras, sintetizadas por las células β y el glucagón por las células α del páncreas endocrino. El PP por otra parte, secretado principalmente por las células F, localizadas en la periférica del páncreas endocrino, presenta funciones similares a los otros miembros de la familia de polipéptidos (NPY y PYY), con disminución de la motilidad intestinal y efecto central saciante, siendo muy dependiente de la integridad del nervio vago.

Para entender los cambios que se producen en estas hormonas es importante conocer las modificaciones que se producen en la homeostasis de la glucosa con la obesidad. Las alteraciones en la función normal del tejido adiposo que se producen en personas con exceso de grasa corporal repercuten sobre los determinantes de la homeostasis de la glucosa y facilitan, en determinados individuos cuando se produce fallos en la secreción de insulina, la aparición de hiperglucemia. El mantenimiento del equilibrio normal de la glucosa depende de una relación adecuada entre la secreción de la insulina y su efecto sobre los tejidos periféricos (sensibilidad a la insulina y resistencia a la insulina). La obesidad, como acumulación de grasa a nivel visceral y periférica, se asocia a la aparición de resistencia a la acción de la insulina, que precede en algunos casos al diagnóstico de diabetes mellitus. Las consecuencias del desarrollo de la resistencia a la insulina implica desde el punto de vista de las hormonas pancreáticas una adaptación de las mismas a esa situación, con incrementos en la secreción de insulina, amilina y glucagón en los obesos, (106) (124). Con la obesidad, además, los patrones de secreción de insulina y amilina se atenúan, produciéndose una pérdida del pico de secreción inicial de insulina.

Los cambios de estas dos hormonas, **insulina** y **amilina**, tras la intervención quirúrgica están en relación con la mejora en la sensibilidad y la disminución de la resistencia a la insulina. Al año de la intervención quirúrgica, encontramos cómo en nuestros resultados hay disminución de la resistencia a la insulina (HOMA-IR) aunque no consigue igualarse a los controles. Al contrario, la sensibilidad a la insulina medida por HOMA β sí consigue en nuestros pacientes igualarse con los niveles de sensibilidad a la insulina observados en el grupo control. Junto a la mejoría de los parámetros periféricos, encontramos descensos significativos en la secreción (ABC) de insulina en las tres técnicas y más moderados de amilina, como consecuencia de esa menor resistencia. Respecto al patrón de secreción, merece la pena destacar que la ausencia de control pilórico al paso de los alimentos, propios del BG, genera una respuesta mucho más rápida y aguda de la glucemia, de la insulina, de la amilina y glucagón por ejemplo en comparación con la DBP-CD. La respuesta de la insulina en los pacientes sometidos a GV y DBP-CD sigue

un patrón similar, pero menos acusado al del BG, seguramente condicionado por un rápido paso de los nutrientes al duodeno-yeyuno (y pese a la presencia esfinteriana del píloro).

Las modificaciones del **glucagón** tras la cirugía bariátrica, tal y como exponemos en la introducción, han sido muy controvertidas, pero encontramos un consenso en la literatura y también en consonancia con nuestros resultados sobre el hecho de que sus concentraciones se encuentran elevadas en los primeros momentos tras la intervención bariátrica tanto en población diabética como no diabética, situación que no se produce cuando la pérdida de peso se realiza con dieta (127). Estas elevaciones se producen independientemente del incremento de GLP1 y la mejora del estímulo insulínico (137), ambas hormonas ejercen una acción supresora sobre el glucagón. A partir de los 3-6 meses post quirúrgicos, esos valores comienzan a descender a niveles pre-quirúrgicos (87)(131)(135) o incluso inferiores si se trata de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (95). En línea con nuestros resultados no se observan en la literatura modificaciones en el patrón de secreción de glucagón en relación con la técnica quirúrgica, conservando el mismo perfil en aquellos que se interviene de BG frente a BGA(141), GV(89) o DBP(95)(136). Los incrementos tras la ingesta, parece que están en relación, por una parte, con el estímulo parasimpático que se encuentra incrementado post quirúrgicamente y por otra por el incremento del enteroglucagón secretado por las células L, precursor de OXM que puede incrementar la secreción de glucagón en ese lugar no específico.

Las modificaciones del **polipéptido pancreático**, no han sido tan estudiadas. En nuestra población y en la misma dirección que el resto de las hormonas pancreáticas, observamos mayores concentraciones basales de PP en la población obesa, a pesar de los estudios más recientes (89) que no encuentran diferencias entre ambos grupos. Desde el punto de vista estadístico, hemos apreciado disminuciones significativas en el ABC de los pacientes con BG y DBP-CD, pero no en los de GV. Estos resultados son discrepantes con los de Ramón y colaboradores (91) que no encuentran diferencias en las concentraciones de PP cuando compara BG con GV. En cambio, en el estudio de Nannipieri y colaboradores (89) encuentran

concentraciones inferiores de PP tanto basalmente como en la secreción integral medida como ABC en el BG frente a la GV. En otro trabajo aislado, Campos y colaboradores describen un descenso en las concentraciones de PP tras un BG que sin embargo, no se produce tras la dieta (127).

En nuestro estudio sí hemos encontrado cambios respecto a la morfología pre cirugía del PP. Como el resto de las hormonas de origen pancreático, basalmente se observa un estímulo postprandial con un pico de secreción a los 30 min de la ingesta. Tras la intervención quirúrgica esta respuesta se preserva únicamente tras la GV, frente a un perfil plano que se produce en los pacientes de DBP-CD y de BG. Esto se traduce en una tendencia a menor secreción en el análisis del ABC tanto en BG como en DBP-CD, igualándose con la población control a diferencia de GV que tiende a incrementarse. Hasta la fecha no hay estudios sobre el cambio de PP tras una DBP-CD; nosotros observamos en esta técnica cambios similares a los encontrados en BG. Se publicó en 2011 un estudio en BGA donde aún sin encontrar diferencias en las concentraciones de PP tras la intervención, los autores describieron una asociación pre y post cirugía entre un menor pico de secreción de PP y una mayor pérdida de peso. Aparentemente, estos resultados contradictorios, de alguna manera están avalados por otros autores que han descrito concentraciones de PP elevadas en anorexia nerviosa, ha servido para especular acerca de una posible asociación entre la respuesta de PP, la función vagal y una mayor susceptibilidad al cambio de peso (157).

Por tanto, la manipulación intestinal y neural producida por técnicas como BG y DBP-CD induce cambios hormonales que no encontramos en aquellas intervenciones donde se preserva el tracto intestinal fisiológicamente íntegro, como es el caso de GV. La hipótesis que se plantea ante la diferencia de secreción de PP sería la hipotética preservación de las terminaciones de nervio vago a nivel del duodeno en la GV conserva la secreción de PP por parte del páncreas.

5.4. Hormonas intestinales

Las modificaciones de las hormonas intestinales han sido el núcleo de multitud de estudios en el campo de la cirugía bariátrica tal y como hemos reflejado en la introducción. Su función anorexígena así como las importantes modificaciones que sufren tras la intervención, suscitaron interés por conocer su papel en la pérdida de peso así como por su participación en la mejora de comorbilidades metabólicas como la diabetes.

De las cuatro principales hormonas anorexígenas secretadas desde el intestino, dos de ellas, GLP1/GIP son las responsables de más del 50% de la secreción de insulina tras la ingesta, por lo que son consideradas hormonas incretinas (158). Además de este papel sobre la secreción de insulina, también tienen otras dianas de acción a nivel central o periférico, potenciando la saciedad y disminuyendo la motilidad gastrointestinal (56) (160) (178). La fisiología de OXM ha sido menos estudiada, presenta una leve acción incretina por su unión al receptor GLP1R pero predominan otros efectos periféricos reforzando la sensación de saciedad por sus efectos en la motilidad intestinal e incremento de metabolismo energético por su unión al receptor de glucagón (186). Por último, el PYY no presenta función incretina pero sí una relevante función saciante tanto periférica a nivel gastrointestinal, como central.

Estas hormonas se secretan a lo largo de todo el tracto intestinal pero principalmente localizamos el GIP en duodeno y yeyuno, secretado por las células K, mientras que GLP1, OXM y PYY se secretan simultáneamente por las células L, principalmente en el íleon terminal.

Con estas premisas en la función y localización de la secreción de estas hormonas, observamos cómo nuestros resultados están íntimamente relacionados con los cambios anatómicos que se producen en cada técnica. Todas ellas se encuentran elevadas en nuestra población con obesidad frente a la población con normopeso, posiblemente como un reflejo de la resistencia a la insulina o el hiperinsulinismo; de ahí que las correlaciones entre insulina e incretinas tenga una asociación estadísticamente significativa. El cambio en el patrón de secreción que sufren estas hormonas tras cualquiera de las tres cirugías bariátricas es similar entre sí, con ligeras matizaciones en cada una de las técnicas. Comenzando con la técnica más sencilla de las tres, la GV,

donde únicamente se realiza una sección longitudinal del 80% del estómago, convirtiéndolo en un reservorio tubular de baja distensibilidad, mantiene el trayecto fisiológico del alimento. Tras la cirugía se induce un incremento en la velocidad del vaciado gástrico y un mayor tránsito intestinal que provoca un contacto precoz de los nutrientes con todo el tracto intestinal incluido duodeno (origen de secreción de GIP) y el íleon distal, contribuyendo, además, con un retardo en el tiempo de llenado cecal ("freno ileal") (65). Es decir, más tiempo de contacto del bolo alimentario con las células K y L, consiguiendo incrementos supra fisiológicos de las hormonas postprandiales GIP, GLP1, PYY y OXM.

Las dos características diferenciadoras que observamos en nuestro estudio entre las tres técnicas quirúrgicas, desde el punto de vista de estas hormonas se basan en el bypass intestinal de la DBP-CD y el BG. Por un lado, el duodeno queda excluido del asa alimentaria y por tanto no se produce estímulo de la células K; en segundo lugar, la reducción de la longitud asa alimentaria reduce aún más el tiempo de tránsito hasta el íleon distal. Estos cambios anatómicos se traducen en una secreción integral de **GIP** post cirugía en BG y DBP-CD, significativamente inferiores respecto a la GV, aunque ciertamente preservan cierta estimulación en los primeros 30 min tras la comida de prueba. Esta descripción ha sido ampliamente documentada en la literatura y aunque GIP se ha estudiado con preferencia en poblaciones diabéticas (171)(177), los patrones de secreción antes y después de la cirugía son similares en la población no diabética (87)(129)(141)(170), excepto en algún trabajo que encuentran mayores ABC en los diabéticos (165). Existe evidencia de que esta secreción se mantiene a lo largo del tiempo, encontrando incrementos de GIP incluso 20 años tras una cirugía de bypass yeyunoileal (226). Algunos autores especulan que la ausencia de incremento de GIP tras BG o DBP-CD potenciaría la pérdida de peso (aun perdiendo el componente saciante), ya que no se produce el estímulo de GIP sobre la lipoproteín lipasa, disminuyendo el almacenamiento de grasa ni el estímulo sobre el glucagón, mejorando la hiperglucagonemia, característica de los obesos por la resistencia hepática (160).

Las concentraciones de **GLP1** en nuestro estudio son significativamente más elevadas en obesos que en la población control antes de la cirugía, pero preserva una respuesta positiva similar a la de sujetos con normopeso (estímulo ligero en los primeros 30 min de la prueba). Tras la cirugía las concentraciones basales tienden a igualarse a la población con normopeso, pero tras la ingesta, y en particular en los sujetos con BG, se genera una respuesta aguda y estadísticamente significativa a los 30 min de la administración de la comida-test, que también se produce - aunque de manera menos llamativa- en las otras dos técnicas. Esta respuesta es muy superior a la presentada por los sujetos con normopeso y según datos de la literatura estos incrementos en el patrón hormonal no se reproducen cuando la pérdida de peso es secundaria a un tratamiento solo con dieta (181). Como ya hemos comentado, la ausencia del paso de los alimentos a través del píloro en el BG es lo que favorece la llegada rápida de nutrientes hacia el íleon distal. El estímulo de GLP1 tras la cirugía de DBP-CD y GV también es claro y llamativo cuando se compara con la situación previa a la cirugía. Y es que, a pesar de que el píloro pueda producir un vaciado gástrico controlado de los nutrientes, el menor trayecto yeyunal recorrido en el caso del DBP-CD hacia el íleon distal o la mayor presión intraluminal en el tubular gástrico de la GV favorece un paso rápido de nutrientes hacia el íleon terminal, que van a generar una mayor respuesta de GLP1. Es elevación de GLP1 junto a la de GIP son las que caracterizan la excursión incretínica que se esgrime con más frecuencia para explicar la mejoría o resolución de la diabetes a medio-largo plazo. Conviene resaltar que, aunque nuestra muestra de pacientes no incluye a sujetos con diabetes mellitus tipo 2, se aprecia una respuesta llamativa tras la comida-test a los 30 min de la prueba, tal como se describen en otros trabajos (90) y no únicamente de manera inmediata a la cirugía sino que se mantiene esta respuesta más de 2 años tras la intervención(141)(184)(185). Como era de esperar la respuesta de GLP1 es más llamativa en BG frente a otras técnicas como en la BGA (141), o la GV(88)(105). En la DBP, los estudios publicados se limitan a poblaciones con diabetes (95) pero parece que presentan unos patrones de secreción y concentraciones similares a nuestros resultados en sujetos no diabéticos.

Este incremento supra fisiológico, puede aportar efectos beneficiosos extra pancreáticos, de cara a favorecer la pérdida de peso, generando una reducción del apetito debido a las acciones de GLP1 tanto a nivel central como periférico.

El análisis de las modificaciones de **PYY₃₋₃₆** tras la cirugía bariátrica revela una hormona muy activa en este contexto. La dinámica fisiológica de esta hormona debería incrementarse tras la ingesta con la finalidad de ejercer su acción anorexígena y contribuir a finalizar la ingesta. Como podemos apreciar en las gráficas, el patrón de secreción en los sujetos con normopeso y con obesidad antes de la cirugía, muestra un perfil semejante, con un leve incremento tras la comida test. El cambio real se produce tras la cirugía, donde se aprecia un aumento significativo de la respuesta del PYY₃₋₃₆ a los 30 min de la ingesta y que se mantiene elevado durante toda la prueba. Estas modificaciones típicamente post-quirúrgicas no se han observado en otros estudios que analizan los cambios en los patrones de secreción de PYY tras una dieta (199), lo que confirma la importancia de la rápida estimulación de las células L. Este incremento, presente en las tres técnicas, es estadísticamente diferente para el BG y la DBP-CD, mientras que en la GV el aumento es menor y no alcanza en la secreción integrada (ABC) de la hormona una significación matemática.

En nuestros resultados destaca un hecho primordial que se produce en los pacientes con DBP-CD y es que es el único grupo cuyas concentraciones basales de PYY₃₋₃₆ tras la cirugía están significativamente elevadas respecto a las previas de la intervención, un aspecto reconocido en otras publicaciones tanto en BG como GV(92) (89) (102) como en DBP(95) y DBP-CD (202). Por tanto, aunque el incremento de esta hormona tras la comida de prueba en nuestros resultados es menor que en los pacientes de BG, si nos fijamos en las concentraciones hormonales alcanzadas, en su punto más elevado, podemos advertir que en ambas técnicas superan los 200 pg/ml, con la diferencia añadida que el grupo de DBP-CD esa elevación esta mantenida en el tiempo.

Para el total de los sujetos de este estudio existe una correlación ($r = 0,309$; $p = 0,03$) entre el porcentaje de peso perdido al año de la cirugía y las

concentraciones basales post quirúrgicas de PYY₃₋₃₆. Esta asociación sugiere que unas concentraciones persistentemente elevadas mantendría una actividad anorexígena sostenida que contribuiría a una mayor pérdida de peso. La asociación entre las concentraciones de PYY y la pérdida de peso conseguida ha sido el eje de muchos estudios que certifican a esta hormona como pieza fundamental en la fisiología para la pérdida de peso tras la cirugía bariátrica. Ya Le Roux y colaboradores en 2007, encontraron una peor evolución en el peso en aquellos pacientes que tras un BG tenían menores incrementos de PYY post ingesta (90). Los trabajos publicados por los grupos de Morínigo (103), Garcia Fuentes (92), y Valderas (181) encuentran también una asociación entre mayores incrementos de PYY post-cirugía y una mayor pérdida de peso. En la misma dirección Yousseif y colaboradores en 2014, refirieron mayor sensación de saciedad en relación a las concentraciones de PYY en el grupo de BG(105).

La **oxintomodulina** es la tercera hormona que se secreta de manera sincrónica con GLP1 y PYY en las células L y por tanto cabe esperar que su respuesta sea superponible al de las hormonas previamente analizadas. Al igual que las otras dos hormonas, la OXM se encuentra elevada en la población con obesidad y esa diferencia se mantiene tras la cirugía. Tras la cirugía, los patrones de secreción tras la ingesta son similares a los experimentadas con el PYY₃₋₃₆ y GLP1, con un pico de secreción a los 30 minutos, siendo más acusado en el BG; única técnica que consiguen diferencias significativas en el ABC respecto a la situación anterior a la cirugía.

En suma, previsiblemente la acción conjunta, más que tomadas de manera individual, de las hormonas anorexígenas GLP1, PYY y OXM tras la cirugía bariátrica, contribuyen de alguna manera al control del apetito y por tanto al peso corporal a medio y largo plazo, al menos para los sujetos sometidos a BG y DBP-CD de nuestro estudio. Respecto a la GV, los resultados similares en la pérdida de peso entre BG y GV que se han publicado recientemente(227), ha llevado a sugerir que se pueda casi intercambiar ambas técnicas. Aunque el resultado en la pérdida de peso puede llegar a ser similar, desde el punto de vista hormonal, los estudios son contradictorios. Hay grupos que encuentran secreciones de GLP1 y PYY similar entre GV y BG (89)

(177), mientras que en otros, ya sea en una o en las dos hormonas, encuentran mayor estímulo en BG o DBP frente a GV (88) (104) (105). Otros autores defienden la postura de una mayor sensación de saciedad tras GV y por tanto extrapolable a DBP-CD a esa elevación mantenida, más que de gran magnitud en los niveles de hormonas anorexígenas como GIP, GLP1, OXM y PYY frente a BG (95) (102) (222).

5.5. Hormonas periféricas: Leptina

Las concentraciones de leptina están íntimamente relacionadas con la adiposidad del individuo y su secreción es proporcional a los depósitos grasos. Prueba de ello es que en nuestro estudio encontramos una clara asociación entre el IMC y las concentraciones basales de leptina ($r = 0,752$). Por tanto la pérdida de peso ya sea a través de dieta o a través de intervención quirúrgica induce una caída en su secreción. Esto comporta una disminución en las señales de saciedad que influye en incremento de la sensación de hambre y, en teoría, de un mayor riesgo de ganancia de peso. Este fenómeno es relevante solo en aquellos casos donde la pérdida de peso se ha conseguido mediante la dieta incluso hay estudios que han intentado mitigar el riesgo de recuperación de peso tras dieta a través de administración de leptina recombinante (220). Por otra parte hay estudios que señalan que menores cambios en las concentraciones de leptina tras una dieta es un factor de riesgo para recuperar peso más fácilmente. Aspectos ligados a la resistencia a la leptina pueden estar involucrados en esta ausencia de efectividad anorexígena de la hormona (228).

Tras la cirugía bariátrica, se produce una disminución de leptina llegando a niveles incluso menores a los que presentan individuos no intervenidos con mismo peso (220). Esta disminución es constante en los tres tipos quirúrgicos como exponemos en nuestros resultados, sin encontrar diferencias achacables a las distintas técnicas. Esta disminución en una hormona con un papel anorexígeno importante se ve superada por las grandes elevaciones en otras hormonas gastrointestinales anorexígenas (221).

5.6. Papel de las hormonas gastrointestinales en la pérdida de peso.

Hasta no hace mucho, se consideraba a la cirugía bariátrica como una técnica para perder peso, basada en la restricción del volumen y creación de malabsorción alimentaria. Aunque estas premisas siguen siendo ciertas, los avances en el conocimiento de estas intervenciones hacen que haya que establecer ciertos matices, introduciendo también los cambios neurales y hormonales en la consecución de la pérdida de peso

El intento de establecer una predicción de origen hormonal para una mayor pérdida de peso o para prever el fracaso de la cirugía está presente en la literatura más reciente. Todas las hormonas gastrointestinales han sido, de una manera u otra, objeto de estudio para intentar establecer su papel en la pérdida de peso, pero los resultados publicados hasta este momento son ciertamente heterogéneos. Ninguna de las asociaciones presentadas más adelante se ha conseguido reproducir en el 100% de los estudios que las han evaluado, de tal manera que a lo largo de estos últimos años vamos observando ciertas hormonas que, de alguna manera, están siempre presentes en los estudios de asociación mientras que otras aparecen anecdóticamente en los resultados publicados, no confirmándose en muchas ocasiones por otros autores. Añadir a lo expuesto, la diversidad de los métodos de análisis de cada una de las hormonas (principalmente los estudios de asociación) se han realizado con las concentraciones basales pre y post-quirúrgicas, con las secreciones integradas (ABC) pre y post-quirúrgicas, así como evaluando los puntos de la curva tras la ingesta y/o el % de variación de la misma. De la misma manera, la evaluación del peso perdido también cambia entre los estudios, valorando diferentes formas de medida: %PP, %EPP, peso (kg), respondedores vs no respondedores, etc.

Probablemente, basándonos en la literatura disponible, básicamente centradas en los estudios de BG, las incretinas distales (y más concretamente el PYY), así como la ghrelina, son las hormonas que tienen un papel más relevante en la pérdida de peso tras la intervención quirúrgica. Un estudio reciente fracasó al intentar encontrar relación entre las concentraciones

hormonales antes de la cirugía (229) y el éxito de peso posterior. Parece, por tanto, que son las concentraciones post quirúrgicas las que actualmente se correlacionan mejor con un mayor o menor éxito de la cirugía. La capacidad de supresión de la ghrelina post prandial y no tanto su concentración basal (66) (203) así como los grandes incrementos de las hormonas procedentes de las células L mucho más llamativas que otras hormonas también saciantes, son las que se han asociado con las mayores pérdidas de peso. En la literatura encontramos algunos estudios realizados en BG que encuentran asociación entre las concentraciones postprandiales de GLP1 y una mayor pérdida de peso. Así, en el trabajo de Hollanda y colaboradores, encuentran asociación entre una menor respuesta de GLP1 tras la comida mixta junto con una menor supresión de ghrelina postprandial y una peor respuesta sobre el porcentaje de sobrepeso perdido(203). Por otra parte Dickens y colaboradores, en un estudio metodológicamente diferente, teniendo en cuenta múltiples comidas, encuentran que los pacientes que refieren una mayor saciedad y menor sensación de hambre a lo largo del ensayo son los que pierden más peso. En este mismo grupo, al año de la cirugía, mostraban mayores concentraciones de GLP1 y mayor supresión de ghrelina (66). Por otra parte, Le Roux y colaboradores, evaluaron las diferencias entre las concentraciones (ABC) de las hormonas incretínicas en relación a una mayor pérdida de peso a los dos años de un BG, encontrando diferencias significativas en las concentraciones tanto de PYY y GLP1 entre los pacientes con mejores resultados, aunque no se constató asociación entre la sensación de hambre y saciedad con una mayor pérdida de peso(90).

En nuestra población de obesos en conjunto, no encontramos asociación alguna entre cambios de peso (%PP) y cambios en las hormonas gastrointestinales (% de cambio hormonal) analizadas, excepto las fisiológicas entre ellas y/o el peso. Tampoco encontramos asociación entre la secreción integrada de la hormonas (ABC) tras la cirugía y la pérdida de peso Únicamente podemos destacar una asociación positiva y significativa entre la secreción de PYY al año de la cirugía y el %PP en ese mismo periodo. Estos resultados nos hace inferir, al igual que otros autores (95) (102)(222) en la

importancia de mantener en el tiempo, unas concentraciones de hormonas anorexígenas elevadas.

Podemos observar en nuestros resultados cómo los tiempos en las secreciones hormonales postquirúrgicas se unifican tras la cirugía, consecuencia probablemente de los cambios anatómicos e influenciados por la consistencia líquida de la comida test utilizada. Los picos postprandiales en las hormonas que se estimulan tras la cirugía, más o menos acusados, los observamos en casi todas las hormonas aproximadamente a los 30 min de la ingesta. Únicamente el PYY₃₋₃₆ y en menor medida la OXM, mantienen las concentraciones elevadas a los 60 y 90 min, un aspecto que, en nuestra opinión, puede contribuir a guardar más relación con la sensación de saciedad. En nuestro estudio también encontramos secreciones mantenidas de GIP y PP en la GV, aunque no hay datos en la literatura al respecto. Podemos inferir que esta técnica se puede beneficiar de estos cambios hormonales aunque no hayamos encontrado diferencias estadísticas posiblemente debido al menor número de sujetos incluidos en este grupo y quizás también debido a las características basales de la población a los que se les realizó esta técnica

Hemos querido profundizar en el análisis de la importancia de la pérdida de peso y los cambios hormonales, realizando una prospección entre los sujetos que perdieron un mayor porcentaje de peso corporal frente a aquellos que perdieron menos. Aunque no se ha descrito en la literatura un punto de corte que defina éxito de fracaso, nos ha parecido más relevante recurrir a una medición matemática estableciendo el punto de corte del percentil 25 para los que menos peso perdieron y el percentil 75 para los que perdieron más kilos. De alguna manera se asemeja a otras aproximaciones de la literatura; en nuestro caso hemos comparado aquellos con un %PP < 32,6% frente a los pacientes con un %PP > 43,1 %. Del análisis pormenorizado nos llama la atención que antes de la cirugía las concentraciones de ghrelina y obestatina son más elevadas en el grupo que pierde poco peso. La influencia de los niveles de ghrelina y la importancia de su supresión tras la cirugía bariátrica se ha descrito de diferente manera en la literatura. De tal manera que estudios, realizados en BG, encuentran asociaciones con niveles de

ghrelina basales mayores, pero con una mayor capacidad de supresión postprandial (203) (66), situación que suele asociarse con una mayor pérdida de peso. Del mismo modo, se puede tener una mayor sensación de saciedad en aquellas técnicas quirúrgicas donde se anula la secreción y el patrón fisiológico de la ghrelina (GV o DBP-CD) (102) (222).

Pero como lo que evaluamos realmente es el mayor o menor éxito al año de la cirugía, los cambios más importantes se repiten de igual manera que al estudiar al total de la población: los pacientes con mayor %PP tienen unas concentraciones de PYY significativamente más elevadas que los que han perdido menos peso.

Como algunos de los cambios observados pueden estar influenciados por las respuestas más o menos acusada de las técnicas quirúrgicas, cuando fraccionamos el estudio por sujetos sometidos a BG y DBP-CD, se pierde esta relación con el PYY, posiblemente porque se reduce el tamaño muestral y no permite alcanzar una significación estadística.

Estos resultados, desglosados por sujetos con mayor o menor pérdida de peso, vienen a ratificar el resto de datos que hemos venido presentando a lo largo de este denso trabajo. Nos atreveríamos a afirmar que las modificaciones de las hormonas gastrointestinales que hemos descrito parecen ser secundarias a los cambios anatómicos que se producen con las diferentes técnicas de cirugía bariátrica y que estos cambios no son los principales actores en la consecución de la pérdida de peso a corto y medio plazo (1 y 3 años). Es factible que, principalmente las concentraciones de PYY₃₋₃₆ puedan jugar un papel relevante en el mantenimiento del peso perdido por su potencial capacidad anorexígena. Es posible que la implicación combinada de otras hormonas (GLP1, GIP, OXM, ghrelina...) en la regulación del apetito y peso corporal tras la cirugía bariátrica pueda tener un efecto sumatorio, pero es un aspecto que no hemos podido discernir en este trabajo. Por tanto sigue siendo una asignatura pendiente que requiere de otro tipo de estudios.

En resumen, nuestros resultados han ayudado a ofrecer algunas respuestas a las incógnitas planteadas en la hipótesis de trabajo. Sin duda hay elementos de mejora para el futuro, profundizando en aspectos

complementarios del estudio hormonal sobre otras acciones fisiológicas de las hormonas en el metabolismo intermediario o analizando las respuestas en función de la influencia genética que regula sus acciones a nivel de los receptores.

CONCLUSIONES:

1) Un 76 % y 72 % de pacientes pierden más del 30% de pérdida de peso (o 92 y 90 % PEIMC) a 1 y 3 años de la cirugía.

2) Las concentraciones de ghrelina están disminuidas en obesos tanto antes como después de la cirugía. El BG restablece la supresión fisiológica de la secreción de ghrelina tras la cirugía pero mantiene concentraciones más elevadas que los pacientes de DBP-CD o GV.

3) De las hormonas pancreáticas analizadas, la insulina y amilina tienen un comportamiento similar, recuperando una respuesta precoz e intensificada a los 30 min de la ingesta.

4) El polipéptido pancreático preserva la morfología pre quirúrgica en la GV, mientras que se aplana y disminuyen sus concentraciones tras BG y DBP-CD. El glucagón presenta ligeras elevaciones postprandiales tras las tres técnicas quirúrgicas, pero sin significación estadística,

5) La secreción de GIP está mejor preservada en los pacientes con GV frente a las otras dos técnicas quirúrgicas que realizan un cortocircuito duodenal.

6) Las incretinas GLP1, PYY₃₋₃₆ y oxintomodulina se incrementan precozmente tras la ingesta en el periodo post quirúrgico, siendo las técnicas de BG y DBP-CD las que significativamente destacan en la respuesta integral, como área bajo la curva, frente a la GV.

7) Las concentraciones basales de PYY₃₋₃₆ son significativamente más elevadas tras la cirugía bariátrica únicamente en el grupo de DBP-CD.

8) Las concentraciones de PYY₃₋₃₆, un año tras la cirugía bariátrica, se correlacionan positivamente con el porcentaje de peso corporal en el mismo periodo de tiempo para el total de la muestra estudiada.

9) Las concentraciones de Leptina e insulina disminuyen de manera proporcional a la pérdida de peso.

10) No hemos encontrado asociaciones significativas entre los perfiles de secreción de hormonas gastrointestinales en los pacientes que perdieron mayor o menor porcentaje de peso corporal al año de la cirugía bariátrica, que sean diferentes a los referidos para el total de la muestra analizada.

BIBLIOGRAFÍA

Bibliografía

1. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of WHO consultation. Technical report series 311. 2015.
2. Sociedad española para el estudio de la obesidad (SEEDO) consenso SEEDO 2000 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica.. Med Clin(Barc). 2000; 115(587-597).
3. Lim S, Vos T, Flaxman A, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor cluster in 21 regions. 1990-2010: a systematic analysis for the Global burden of disease study.2010. Lancet. 2012; 380(2224-2260).
4. Flegal K, Kit B, Orpana H, Graunard B. association of all-cause mortality with overweight and obesity using standad body mass index categories. A systematic review and meta-analysis. JAMA. 2013 Jan; 309(1)(71-82).
5. Global, regional and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for de global Burden of Disease Study. Lancet. 2014; 384(9945)(766).
6. Aranceta Bartrina J, Serra Majem L, Perez Rodrigo C, Foz Sala M, B ME, SEEDO Gc. Prevalencia de la obesidad en España. Med Clin(Barc). 2005; 125(460-466).
7. Gutierrez- Fisac L, Guallar-Castillón P, Leon-Muñoz L, Graciani A, Banegas J, Rodríguez-Artalejo F. Prevalence of general and abdominal obesity in de adult population of Spain, 2008-2010: the ENRICA study. Obes Rev. 2012; 13(388-392).
8. Flegal K, Carroll M, Kit B, Ogden C. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999-2010. JAMA. 2012; 307(491-497).
9. Berghöfer A, Pischon T, Reinhold T, Apovian C, Sharma A, Willich S. Obesity prevalence from a European perspective: a systematic review. BMC Public Health. 2008; 8(200.doi: 10.1186/1471-2458-8-200).
10. Do Carmo I, Dos Santos O, Camolas J, Vieira J, Carreira M, Medina L, et al. Overweight and obesity in Portugal: national prevanlence in 2003-2005. Obes Rev. 2008; 9(11-19).
11. Mokdad A, Ford E, Bowman B, Dietz W, Vinicor F, Bales V. Prevalence of obesity, diabetes and obesity-related health risk factors. JAMA. 2003; 289(76-79).
12. Berrinton de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan J, Flint A, Hannan L, Maclnnis R, et al. Body-mass index and mortality among 1,46 million white adults. N Engl Med. 2010;

- 363(23)(2211).
13. Calle E, Rodriguez C, Walter-Thumbond K, Thun M. Overweight, obesity and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of US adults. *N Engl J Med.* 2003; 138(24-32).
 14. Peeters A, Barengredt J, Willekens F, Mackenbach J, Al Mamun A, Bonneaux L. Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy: a life-table analysis. *Ann Inter Med.* 2003; 138(24-32).
 15. Fontaine K, Redden D, Wang C, Westfall A, Allison D. Years of life lost due to obesity. *JAMA.* 2003; 289(187-193).
 16. Prospective Studies Collaboration. Body mass index and cause-specific mortality in 900.000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *lancet.* 2009; 373(1083-1096).
 17. Johansson K, Neovius M, Hemmingsson E. Effects of anti-obesity drugs, diet and exercise on weight-loss maintenance after a very low calorie diet or low calorie diet: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2014; 99(14-23).
 18. The LOOK AHEAD research group. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2013 369;(145-154).
 19. Sjöström L. Review of the key results from de Swedish Obese Subject (SOS) trial- a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med.* 2013; 273(219-234).
 20. Adams T, Gress R, Smith C, Halverson R, Rosamond W, Lamonte M, et al. Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med.* 2007; 357(753-761).
 21. Scott J, Johnson B, Blackhurst D, Bour E. Does bariatric surgery reduce the risk of mayor cardiovascular events?A restrospective cohort study of morbidly obese surgical patient. *Surg Obes Relat Dis.* 2013; 9(32-41).
 22. Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, Sjöström D, Karason K, Wedel H, et al. Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. *JAMA.* 2012; 307(56-65).
 23. Carlsson L, Peltonen M, Ahlin S, Anveden A, Bouchard C, Carlsson B, et al. Bariatric surgery and prevention of type 2 diabetes in Swedish obese subjects. *N Engl J Med.* 2012 367;(695-704).
 24. Mechanick J, Youdim A, Jones D, Timothy Garvey W, Hurley D, Molly McMahon M, et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient-2013 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, the obesity society, and American Society fo. *Surg Obes Relat Dis.* 2013; 9(59-191).

25. Consensus Development Conference Panel. NIH conference. Gastrointestinal surgery for severe obesity. *Ann Intern Med.* 1991; 115(956-961).
26. Dixon J, Zimmet P, Alberti K, Rubino F. Bariatric surgery: an IDF statement for obese type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2011; 28(628-642).
27. Fried M, Yumuk V, Oppert J, Scopinaro N, Torres A, Weiner R, et al. Interdisciplinary European guidelines on metabolic and bariatric surgery. *Obes Facts.* 2013; 9(49-68).
28. SMBS statements/guidelines. Bariatric surgery in class I obesity (body mass index 30-35 kg/m²). *Surg Obes Relat Dis.* 2013; 9(e1-e10).
29. Busetto L, Dixon J, De Luca M, Shikora S, Pories W, Angrisani L. Bariatric Surgery in Class I Obesity. A Position Statement from the International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO). *Obes Surg.* 2014; 24(487-519).
30. O'Brien P, McDonald L, Anderson M, Brennan L, Brown W. Long-term outcomes after bariatric surgery: fifteen-year follow-up of adjustable gastric banding and a systematic review of the bariatric surgical literature. *Ann Surg.* 2013; 257(87-94).
31. Morino M, Toppino M, Forestieri P, Angrisani L, Allaix M, Scopinaro N. Mortality after bariatric surgery: analysis of 13,871 morbidly obese patients from a national registry. *Ann Surg.* 2007; 246(1002-1007).
32. Hess D, Hess D. Biliopancreatic diversion with a duodenal switch. *Obes Surg.* 1998; 8(267-282).
33. Marceau P, Hould F, Simard S, Lebel S, Bourque R, Potvin M, et al. Biliopancreatic diversion with duodenal switch. *World J Surg.* 1998; 22(947-954).
34. Almgoy G, Crookes P, Anthone G. Longitudinal gastrectomy as a treatment for the high-risk super-obese patient. *Obes Surg.* 2004; 14(492-497).
35. Gagner M, Gumbs A, Milone L, Yung E, Goldenberg L, Pomp A. Laparoscopic sleeve gastrectomy for the super-super-obese (Body mass index >60 kg/m²). *Surg Today.* 2008; 38(399-403).
36. Baltasar A, Serra C, Pérez N, Bou R, Bengochea M, Ferri L. Laparoscopic sleeve gastrectomy: a multi-purpose bariatric operation. *Obes Surg.* 2005; 15(1124-1128).
37. Gagner M, Deitel M, Erickson A, Crosby R. Survey on laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG) at the Fourth International Consensus Summit on Sleeve Gastrectomy. *Obes Surg.* 2013; 23(2013-2017).
38. Diamantis T, Apostolou K, Alexandrou A, Griniatsos J, Felekouras E, Tsidris C. Review of long-term weight loss results after laparoscopic sleeve gastrectomy. *Surg Obes Relat Dis.* 2014; 10(177-183).

39. Sanchez-Santos R. Registro español de gastrectomía vertical. In Rubio M, Ballesteros M, Sánchez- Pernaute A, Torres A. Manual de obesidad morbida (2ª edición). Madrid: Medica Panamericana; 2015. p. 191-195.
40. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen M, Pories W, Fahrbach K, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2004; 292(1724-1737).
41. Edholm D, Svensson F, Näslund I, Karlsson F, Rask E, Sundbom M. Long-term results 11 years after primary gastric bypass in 384 patients. *Surg Obes Relat Dis*. 2013; 9(708-713).
42. Sjöström L, Lindroos A, Peltonen M, Bouchard C, Carlsson B, Dahlgren S, et al. Swedish Obese Subjects Study Scientific Group. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl Med*. 2004; 351(2683-2693).
43. Scopinaro N, Marinari G, Camerini G, Papadia F. Biliopancreatic diversion for obesity: State of the art. *Surg Obes Rel Dis*. 2005; 1(317-328).
44. Larrad-Jiménez A, Diaz-guerra C, de Cuadros Borrajo P, Lesmes I, Esteban B. Short-, mid- and long-term results of Larrad biliopancreatic diversion. *Obes Surg*. 2007; 17(202-210).
45. Resa J, Solano J, Fatás J, Blas J, Monzón A, García A, et al. Laparoscopic biliopancreatic diversion: technical aspects and results of our protocol. *Obes Surg*. 2004; 14(329-333).
46. Marceau P, Biron S, Hould F, Lebel S, Marceau S, Lescelleur O, et al. Duodenal Switch: Long-Term Results. *Obes Surg*. 2007; 17(1421-1430).
47. Sanchez-Pernaute A, Rubio-Herrera M, Pérez-Aguirre M, Garcia Pérez J, Cabrerizo L, Díez-Valladares L, et al. Proximal duodeno-ileal end-to-side bypass with sleeve gastrectomy: proposed technique. *Obes Surg*. 2007; 20(1614-1618).
48. Sanchez-Pernaute A, Rubio M, Pérez-Aguirre M, Talavera P, Cabrerizo L, Matía P, et al.. Single anastomosis duodeno-ileal bypass with sleeve gastrectomy (SADI-S). One to three-year follow-up. *Obes surg*. 2012; 20(1720-1726).
49. Sánchez-Pernaute A, Rubio M, Pérez-Aguirre E, Barabash A, Cabrerizo L, Torres A. Single-anastomosis duodenoileal bypass with sleeve gastrectomy: metabolic improvement and weight loss in first 100 patients. *Surg Obes Relat Dis*. 2013; 9(731-735).
50. Angrisani L, Santonicola A, Lovino P, Formisano G, Buchwald H, Scopinaro N. Bariatric surgery worldwide. *Obes Surg*. 2015 Apr.
51. Chaudrhri O, Small C, Bloom S. Gut hormones regulating appetite. *Philos.Trans R soc Lond B Bio Sci*. 2006; 29(361)(1187-209).

52. Morton G, Cummings D, Baskin D, Barsh G, Schwartz M. Central nervous system control of food intake and body weight.. *Nature*. 2006; 443(289-295).
53. Anini Y, Brubaker PL. Role of leptine in regulation of glucagon like peptide-1 secretion. *Diabetes*. 2003 52;(252-259).
54. Schwartz G. The role of gastrointestinal vagal afferents in the control of food intake: current prospects. *Nutrition*. 2000; 6(866-873).
55. South E, Ritter R. Capsaicin application to central or peripheral vagal fibers attenuates CCK satiety. *Peptides*. 1988; 9(601-612).
56. Spiller R, Trotman I, Higgins B. The ileal-brake- inhibition of jejunal motility after ileal fat perfusion in man. *Gut*. 1984; 25(4)(365-374).
57. Polonsky K, Given E, Carter T. Twenty-four-hour profiles and pulsatile patens of insulin secretion in normal and obese subjects. *J Clin Invest*. 1988; 81(442-448).
58. Chambers A, Jessen I, Ryan K, Sisley S, Wilson-Perez H, Stefater M, et al. Weight-independent changes in blood glucose homeostasis after gastric bypass or vertical sleeve gastrectomy in rats. *Gastroenterology*. 2011 Sep; 141(3)(950-958).
59. Miras A, Le Roux C. Mechanism underlying weight loss after bariatric surgery. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2013; 10(575-584).
60. Gribble F. The gut endocrine system as a coordinator of postprandial nutrient homoestasis. *Proc. Nutr. Soc*. 2012; 71(456-462).
61. Björklund P, Laurenus A, Een E, Olbers T, Lönroth H, Fändriks L. Is the roux limb a determinant for meal size after gastric bypass surgery? *Obes Surg*. 2010; 20(1408-1414).
62. Topart P, Becouarn G, Ritz P. Pouch size after gastric bypass does not correlate with weight loss outcome. *Obes. Surg*. 2011; 21(1350-1354).
63. Heneghan H, Yimcharoen P, Brethauer S, Kroh M, Chand B. Influence of pouch and stoma size on weight loss after gastric bypass. *Surg. Obes. Relat. Dis*. 2012; 8(408-415).
64. Deguines J, Verhaeghe P, Yzet T, Robert B, Cosse C, Regimbeau J. Is the residual volume after laparoscopic sleeve gastrectomy an objective criterion for adapting the treatment strategy after failure. *Sug.Obes. Relat. Disea*. 2013; 9(660-666).
65. Melissas J, Leventi A, Klinaki I, Perisinakis K, Koukouraki S, de Bree E, et al. Alterations of global gastrointestinal motility after sleeve gastrectomy. A prospective study. *Ann. Surg*. 2013; 258(976-982).
66. Dirksen C, Jørgensen N, Bojsen-Mølle K, Kielgast U, Jacobsen S, Clausen T, et al. Gut hormones , early dumping and resting energy expenditure in patients with good

- and poor weight loss response after Roux-en-Y gastric bypass. *Int. J. Obes.(Lond)*. 2013; 37(1452-1459).
67. Romero A, Kirchner H, Heppner K, Pfluger P, Tschöp M, Nogueiras R. GOAT: the master switch for the ghrelin system? *Eur J Endocrinol*. 2010; 168(1-8).
68. Perboni S, Inui A. Appetite and gastrointestinal motility: role of ghrelin-family peptides. *Clin Nutr*. 2010 Apr; 29(2)(227-234).
69. Klok M, Jakobsdottir S, Drent M. The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review. *Obesity Reviews*. 2007; 8(21-34).
70. Le Roux C, Neary M, Halsey T. Ghrelin does not stimulate food intake in patients with surgical procedures involving vagotomy. *J Clin Metabol*. 2005; 90(8)(4521-4524).
71. Chen H, Trumbauer M, Chen A, Weingarh D, Adams J, Frazier E, et al. Orexigenic action of peripheral ghrelin is mediated by NPY and agouti-related protein. *Endocrinology*. 2004 Jun; 145(6)(2607-2612).
72. Cummings D, Purnell J, Frayo R, Schidova K, Wisse B, Weigle D. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggest a role in meal initiation in humans. *Diabetes*. 2001; 50(8)(1714-1719).
73. Goel N, Stunkard A, Rogers N, Van Dongen H, Allison K, O'Reardon , et al. Circadian rhythm profiles in women with night eating syndrome. *J Biol Rhythms*. 2009; 24(85-94).
74. Otto B, Cuntz U, Fruehauf E, Wawarta R, Folwaczny C, Riepl R, et al. Weight gain decreases elevated plasma ghrelin concentrations of patients with anorexia nervosa. *Eu J Endocrinol*. 2001 nov; 145(5)(669-673).
75. Paik K, Jin D, Song S, Lee J, Ko S, Song S, et al. Correlation between fasting plasma ghrelin levels and age, body mass index (BMI), BMI percentiles, and 24-hour plasma ghrelin profiles in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89(3885-3889).
76. Nonogaki K. Ghrelin and feedback systems. *Vitam horm*. 2008; 77(149-170).
77. Garin M, Burns C, Kaul S, Cappola A. The human experience with ghrelin administration. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 May; 98(5)(1826-1837).
78. Fukushima N, Hanada R, Teranishi H, Fukue Y, Tachibana T, Ishikawa H, et al. Ghrelin directly regulates bone formation. *J Bone Miner Res*. 2005; 20(5)(790).
79. Akamizu T, Kangawa K. Ghrelin for cachexia. *J Cachexia sarcopenia Muscle*. 2010; 1(169).

80. Lundholm K, Gunnebo L, Körner U, Iresjö B, Engström C, Hyltander A, et al. Effects by daily long term provision of ghrelin to unselected weight-losing cancer patients. A randomized double-blind study. *Cancer*. 2010; 116(8)(2044-2052).
81. Jeffery P, McDonald V, Tippet E, McGuckin M. Ghrelin in gastrointestinal disease. *Mol Cell Endocrinol*. 2011; 340(35).
82. Camilleri M, Acosta A. A ghrelin agonist fails to show benefit in patients with diabetic gastroparesis: let's not throw the baby out with the bath water. *Neurogastroentero Motil*. 2013; 25(859).
83. English P, Ghatei M, Malik I, Bloom S, Wilding J. Food fails to suppress ghrelin levels in obese humans. 2002 Jun;87(6):2984. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Jun; 87(6)(2984-2994).
84. Le Roux C, Patterson M, Vincent R, Hunt C, Ghatei M, Bloom S. Postprandial plasma ghrelin is suppressed proportional to meal calorie content in normal-weight but not obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Feb; 90(2)(1068-1071).
85. Sundbom M, Holdstock C, Engström B, Karlsson F. Early changes in ghrelin following Roux-en-Y gastric bypass: influence of vagal nerve functionality? *Obes Surg*. 2007 Mar; 17(3)(304-310).
86. Bose M, Machineni S, Olivan B, Teixeira J, McGinty JJ, Bawa B, et al. Superior appetite hormone profile after equivalent weight loss by gastric bypass compared to gastric banding. *Obesity*. 2010 June; 18(6)(1085-1091).
87. Falken Y, Hellström P, Holst J, Näslund E. Changes in glucose homeostasis after Roux-en-y gastric bypass surgery for obesity at day three, two months and one year after surgery: role of gut peptides. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(7)(2227-2235).
88. Peterli R, Steinert R, Woelnerhanssen B, Peters T, Christoffel-Courtin C, Gass M, et al. Metabolic and hormonal changes after laparoscopic Roux-en-y gastric bypass and sleeve gastrectomy: a randomized, prospective trial. *Obes Surg*. 2012; 22(740-748).
89. Nannipieri M, Baldi S, Mari A, Colligiani D, Guarino D, Camastra S, et al. Roux-en-y gastric bypass and sleeve gastrectomy mechanisms of diabetes remission and role of gut hormones. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Nov; 98(11)(4391-4399).
90. Le Roux C, Welbourn R, Werling M, Osborne A, Kokkinos A, Laurenus A, et al. Gut hormones as mediators of appetite and weight loss after Roux-en-Y bypass. *Ann Surg*. 2007; 246(780-785).
91. Ramón J, Salvans S, Crous X, Puig S, Goday A, Benaiges D, et al. Effect of roux-en-y gastric bypass vs sleeve gastrectomy on glucose and gut hormones: a prospective randomized trial. *J Gastrointest Surg*. 2012; 16(1116-1122).

92. García-Fuentes E, Garrido- Sanchez L, Garcia-Almeida J, Gallego-Perales J, Rivas-Marin J, Morcillo S, et al. Different effect of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and open biliopancreatic diversion of Scopinaro on serum PYY and ghrelin levels. *Obes surg.* 2008 Nov; 18(11)(1424-1429).
93. Pournaras D, Le Roux C. Ghrelin and metabolic surgery. *Int J Pep.* 2010.
94. McLaughlin T, Abbasi F, Lamendola C, Frayo R, Cummings D. Plasma ghrelin concentrations are decreased in insulin-resistant obese adults relative to equally obese insuli-sensitive controls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 April; 89(4)(1930-1635).
95. Tsoli M, Chronaiou A, Kehagias I, Kalfarentzos F, Alexandrides T. Hormone changes and diabetes resolution after biliopancreatic diversion and laparoscopic sleeve gastrectomy: a comparative prospective study. *Surg Obes Relat Dis.* 2013; 9(5)(667-677).
96. Kotidis E, Koliakos G, Papavramidis T, Papvramidis S. The effect of biliopancreatic diversion with pylorus-preserving sleeve gastrectomy and duodenal switch on fasting serum ghrelin, leptin and adiponectin levels: is there a hormonal contribution to the weight-reducing effect of this procedure? *Obes Surg.* 2006; 16(554-559).
97. Frübeck G, Diez-Caballero A, Gil M, Montero I, Gómez-Ambrosi J, Salvador J, et al. The decrease in plasma ghrelin concentrations following bariatric surgery depends on the functional integrity of the fundus. *Obes Surg.* 2004; 14(5)(606-612).
98. Valera Mora M, Manco M, Capristo E, Guidone C, Iaconelli A, Gniuli D, et al. Growth hormone and ghrelin secretion in severely obese women before and after bariatric surgery. *Obesity.* 2007 Aug; 15(8)(2012-2018).
99. Adami G, Cordera R, Andraghetti G, Camerini G, Marinari G, Scopinaro N. Changes in serum ghrelin concentration following biliopancreatic diversion for obesity. *Obes Res.* 2004; 12(684-687).
100. García- Unzueta M, Fernandez-Santiago R, Dominguez-Diez A, Vazquez-Salvi L, Fernandez-Escalante J, Amado J. Fasting plasma ghrelin levels increase progressively after biliopancreatic diversion: one year follow up. *Obes Surg.* 2005; 15(2)(187-190).
101. Roth C, Reinehr T, Schernthaner G. Ghrelin and obestatin levels in severely obese women before and after weight loss after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Obes Surg.* 2009; 19(29-35).
102. Karamanakos S, Vanegas K, Kalfarentzos F, Alexandrides T. Weight loss, appetite suppression, and changes in fasting and postprandial ghrelin and PYY levels after roux-en-y gastric bypass and sleeve gastrectomy. *Ann Surg.* 2008; 247(3401-407).
103. Morínigo R, Vidal J, Lacy A, Delgado S, Casamitjana R, Gomis R. Circulating peptide YY, weight loss, and glucose homeostasis after gastric bypass surgery in

- morbidly obese subjects. *Ann Surg.* 2008; 247(240-275).
104. Lee W, Chen C, Chong K, Lee Y, Chen S, Lee S. Changes in postprandial gut hormones after metabolic surgery: a comparison of gastric bypass and sleeve gastrectomy. *Surg Obes Relat Dis.* 2011; 7(683-690).
105. Yousseif A, Emmanuel J, Karra E, Millet Q, Elkalaawy M, Jenkinson A, et al. Differential effects of laparoscopic sleeve gastrectomy and laparoscopic gastric bypass on appetite circulating acyl-ghrelin, peptide YY and active GLP1 levels in non-diabetic humans. *Obes Surg.* 2014; 24(241-252).
106. Dimitriadis E, Daskalakis M, Kampa M, Peppe A, Papadakis J, Melissas J. Alteration in gut hormones after laparoscopic sleeve gastrectomy. *Ann Surg.* 2013; 257(647-654).
107. Basso N, Capoccia D, Rizzello M, Abbatini F, Mariani P, Maglio C, et al. First-phase insulin secretion, insulin sensitivity, ghrelin, GLP1 and PYY changes 72h after sleeve gastrectomy in obese diabetic patients: the gastric hypothesis. *Surg Endosc.* 2011; 25(3540-3550).
108. Bohdjalian A, Langer F, Shakeri-Leidenmuhler S. Sleeve gastrectomy as sole and definitive bariatric procedure: 5 years results for weight loss and ghrelin. *Obes Surg.* 2010; 20(535-540).
109. Shak J, Roper J, Perez-Perez I. The effect of laparoscopic gastric banding surgery on plasma levels of appetite-control, insulinotropic, and digestive hormones. *Obes Surg.* 2008; 18(9)(1089-1096).
110. Wang Y, Liu J. Plasma ghrelin modulation in gastric band operation and sleeve gastrectomy. *Obes Surg.* 2009; 19(3)(357-362).
111. Nijhuis J, van Dielen F, Buurman W, Greve J. Ghrelin, leptin and insulin levels after restrictive surgery: a 2 year follow-up study. *Obes Surg.* 2004; 14(6)(783-787).
112. Van Dijck A, van Dam D, Vergote V, De Spiegeleer B, Walter L, Schoofs L, et al. Central administration of obesatin fails to show inhibitory effects on food and water intake in mice. *Regul Pept.* 2009 Aug; 153(77-82).
113. Seim I, Walpole C, Amorim L, Josh P, Herington A, Chopin L. The expanding roles of the ghrelin-gene derived peptide obestatin in health and disease. *Mol Cell Endocrinol.* 2011; 340(1)(111-115).
114. Lippl F, Erdmann J, Lichter N, Tholl S, Wagenpfeil S, Adam O, et al. Relation of plasma obestatin levels to BMI, gender, age and insulin. *Horm Metab Res.* 2008; 40(806-812).
115. Huda M, Durham B, Wong S. Plasma obestatin levels are lower in obese and postgastrectomy subjects, but do not change in response to a meal. *Int J Obes.*

- 2008; 32(128-135).
116. Vicennati V, Genghini S, de Lasio R, Pasqui F, Pagotto U, Pasquali R. Circulating obestatin levels and the ghrelin/ obestatin ratio in obese women. *Eu J Endocrinol*. 2007 Sep; 157(3)(295-301).
117. Guo Z, Zheng X, Qin Y, Hu J, Chen S, Zhang Z. Circulating preprandial ghrelin to obestatin ratio is increased in human obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92(1875-1880).
118. Martins C, Kjelstrup L, Mostad I, Kuseng B. Impact of sustaine weight loss achived through Roux-en-Y Gastric bypass or a lifestyle intervention on ghrelin, obestatin and ghrelin/obestatin ratio in morbidly obese patients. *Obes Surg*. 2011; 21 (751-758).
119. Reinehr T, de Sousa G, Roth C. Obestatin and ghrelin levels in obese children and adolescents before and after reduction of overweight. *Clin Endocrinol(Oxf)*. 2008; 68(304-310).
120. Koska J, Stefan N, Permana P, Weyer C, Sonoda M, Bogardus C, et al. : Increased fat accumulation in liver may link insulin resistance with subcutaneous abdominal adipocyte enlargement, visceral adiposity, and hypoadiponectinemia in obese individuals. *Am J Clin Nutr*. 2008; 87(295-302).
121. Rodieux F, Giusti V, D'Alessio D, Suter M, Tappy L. Effects of gastric bypass and gastric banding on glucose kinetics and gut hormone release. *Obesity*. 2008 Feb; 16(2)(298-305).
122. Air E, Benoit S, Blake Smith K, Clegg D, Woods S. Acute third ventricular administration of insulin decreases food intake in two paradigms. *Phar. Bioch. Beha*. 2002; 72(423-429).
123. Suzuki K, Jayasena C, Bloom S. Obesity and appetite control. *Exp Diabetes Res*. 2012; 2012(824305).
124. Bradley D, Magkos F, Klein S. Effects of bariatric surgery on glucose homeostasis and type 2 diabetes. *Gastroenterology*. 2012 Oct; 43(4)(897-912).
125. Guidone C, Manco M, Valera-Mora E. Mechanisms of recovery from type2 diabetes after malabsorptive bariatric surgery. *Diabetes*. 2006; 55(2025-2031).
126. Roslin M, Dudiy Y, Weiskopf J, Damani T, Shah P. Comparison between RYGB, DS, and VSG effect on glucose homeostasis. *Obes Surg*. 2012; 22(1281-1286).
127. Campos G, Rabl C, Havel P, Rao M, Schwarz J, Schambelan M, et al. Changes in post-prandial glucose and pancreatic hormones, a steady-state insulin and free fatty acids after gastric bypass surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2014; 10(1-8).

128. Jacobsen S, Olesen S, Dirksen C, Jorgensen N, Bojsen-Moller K, Kielgast U, et al. Changes in gastrointestinal hormones responses, insulin sensitivity, and beta-cell function within 2 weeks after gastric bypass in non-diabetic subjects. *Obes Surg*. 2012; 22(1084-1096).
129. Mallipedhi A, Prieo S, Barry J, Caplin S, Baxter J, Stephens J. Temporal changes in glucose homeostasis and incretine hormone response at 1 and 6 months after laparoscopic sleeve gastrectomy. *Surg Obes Relat Dis*. 2014; 10(860-870).
130. Aronne L, Fujioka K, Aroda V, Chen K, Halseth A, Kesty N, et al. Progressive reduction in body weight after treatment with the amylin analog Pramlintide in obese subjects: a phase 2 randomized, placebo-controlled, dose-escalation study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 92(8)(2977-2983).
131. Bose M, Texeira J, Oliven B, Bawa B, Arias S, Machineni S, et al. Weight loss and incretin responsiveness improve glucose control independently after gastric bypass surgery. *J Diabetes*. 2009 Nov; 2(1)(47-55).
132. Geary N, Kissileff H, Pi-sunyer F, Hinton V. Individual but not simultaneous glucagon an CCK infusions inhibit feeding in men. *The american journal of physiology*. 1992; 262(6) part 2.(R975-R980).
133. Pocai A, Carrington P, Adams J, Wright M, Eimann G, Zhu L, et al. Glucagon-like-peptide1/glucagon receptor agonism reverse obesity in mice. *Diabetes*. 2009; 58(10)(2258-2266).
134. Day J, Ottaway N, Patterson J, Gelfanov V, Smiley D, Gidda J, et al. A new glucagon an GLP1 co-agonist eliminates obesity in rodents. *Nature Chemical Biology*. 2009; 5(10)(749-757).
135. Jørgensen N, Jacobsen S, Dirksen C, Bojsen-Møller K, Naver L, Hvolris L, et al. Acute and long-term effects of Roux-en-Y gastric bypass on glucose metabolism in subjects with type 2 diabetes and normal glucose tolerance. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2012 July; 303(1)(E122-E131).
136. Astiarraga B, Gastaldelli A, Muscelli E, Baldi S, Camastra S, Mari A, et al. Biliopancreatic diversion in nonobese patients with type2 diabetes: impact and mechanisms. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98(2765-2773).
137. Umeda L, Silva E, Carneiro G, Arasaki C, Geloneze B, Zanella M. Early improvement in glycemic control after bariatric surgery and its relationship with insulin, GLP1, and glucagon secretion in type 2 diabetic patients. *Obes Surg*. 2011; 21(896-901).
138. Holst J. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev*. 2007; 87(1409-1439).
139. Wewer Albrechtsen N, Hartmann B, Veedfald S. Hyperglucagonemia analysed by glucagon sandwich ELISA: nonspecific interference or truly elevated levels? *Diabetologia*. 2014; 57(1919-1926).

140. Rubio M, Martínez C, Vidal O, Larrad A, Salas-Salvador J, Pujol J, et al. documento de consenso sobre cirugía bariátrica. *Rev Esp Obes.* 2004; 4(223-249).
141. Korner J, Bessler M, Inabnet W, Taveras C, Holst J. Exaggerated GLP1 and blunted GIP secretion are associated with Roux-en-Y gastric bypass but not adjustable gastric banding. *Surg Obes Relat Dis.* 2007; 3(6)(597-601).
142. Wynne K, Stanley S, McGowan B, Bloom S. Appetite control. *J Endocrinol.* 2005; 184(291-318).
143. Schwartz T. Pancreatic polypeptide: a hormone under vagal control. *Gastroenterology.* 1983; 85(1411-1425).
144. Schmidt P, Näslund E, Grybäck P, Jacobsson H, Holst J, Hilsted L, et al. A role for pancreatic polypeptide in the regulation of gastric emptying and short-term metabolic control. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90(5241-5246).
145. Batterham R, Le Roux C, Cohen M, Park A, Ellis S, Patterson M. Pancreatic polypeptide reduces appetite and food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(3989-3992).
146. Asakawa A, Inui A, Yuzuriha H, Ueno N, Katsuura G, Fujimiya M. Characterization of the effects of pancreatic polypeptide in the regulation of energy balance. *Gastroenterology.* 2003; 124(1325-1336).
147. Clark J, Kalra S, Crowley W, Kalra S. Neuropeptide Y and human pancreatic polypeptide stimulate feeding behavior in rats. *Endocrinology.* 1984; 115(1)(427-429).
148. Marco J, Zulueta M, Correas I, villanueva M. Reduced pancreatic polypeptide secretion in obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980; 50(744-747).
149. Lassman V, Vague P, Vialettes B, Simon M. Low plasma levels of pancreatic polypeptide in obesity. *Diabetes.* 1980; 29(6)(428-430).
150. Wisen O, Bjorvell H, Cantor P, Johansson C, Theororsson E. Plasma concentration of regulatory peptides in obesity following modified sham feeding and liquid test meal. *Regul Pept.* 1992; 39(43-54).
151. Drent M, Popp-Snijders C, Ader H, Jansen J, van der Veen E. Lipase inhibition and hormonal status, body composition and GI processing of liquid high-fat mixed meal in moderately obese subjects. *Obes Res.* 1995; 3(573-581).
152. Koska J, Del Parigi A, de Courten B. Pancreatic polypeptide is involved in the regulation of body weight in pima Indian males subjects. *Diabetes.* 2004; 53(3091-3093).
153. Miskowiak J, Andersen B, Stadil F, Fahrenkrug J. Meal stimulated levels of PP and

- VIP in gastroplasty for morbid obesity. *Regul Pept.* 1985; 12(231-236).
154. Meryl S, Stein D, Straus E. Pancreatic polypeptide, pancreatic glucagon and enteroglucagon in morbid obesity and following gastric bypass operation. *Int J Obes.* 1986; 10(37-42).
155. Schrumph E, Linnestad P, Nygaard K, Giercksky K, Fausa O. Pancreatic polypeptide secretion before and after gastric bypass surgery for morbid obesity. *Scand J Gastroenterol.* 1981 Nov; 16(8)(1009-1014).
156. Lieverse R, Masclee A, Jansen J, Lamers C. Plasma CCK and pancreatic polypeptide secretion in response to bombesin, meal ingestion and modified sham feeding in lean and obese persons. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1994 18(2);(123.127).
157. Dixon A, le Roux C, Ghatei M, Bloom S, McGee T, Dixon J. Pancreatic Polypeptide meal response may predict gastric band-induced weight loss. *Obes Surg.* 2011; 21(1906-1913).
158. Drucker D. Enhancing incretin action for the treatment of type2 diabetes. *Diabetes Care.* 2003; 26(2929-2940).
159. Morgan L, Hampton S, Tredger J, Cramb R, Marks V. Modification of gastric inhibitory polipeptide(GIP) secretion in man by high-fat diet. *Br J Nutr.* 1988; 59(373-380).
160. Rao R, Kini S. GIP and bariatric surgery. *Obes Surg.* 2011; 21(244-252).
161. Carr R, Larsen M, Jelic K, Lindgren O, Vikman J, Holst J, et al. Secretion and dipeptidylpeptidasa-4 mediated metabolism of incretin hormones after a mixed meal or glucose infestion in obese compared to lean, non diabetic men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(872-878).
162. Deacon C, Ahren B. Physiology of incretins in health and disease. *Rev Diabet Stud.* 2011; 8(3)(293-306).
163. Vilsboll T, Krarup T, Sonne J, Madsbad S, Volund A, Juul A, et al. Incretin secretion in relation to meal size and body weight in healthy subjects and people with type1 and type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Jun; 88(2706-2713).
164. Calanna S, Christensen M, Holst J, Laferrere BL, Vilsboll T, Knop F. Secretion of Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide (GIP) in patients with type 2 diabetes. *Diab Care.* 2013 Oct; 36(10)(3346-3352).
165. Mingrone G, Nolfè G, Castagneto G, Laconelli A, Leccesi L, Guidore C, et al. Circadian rhythms of GIP and GLP1 in glucose-tolerant and type 2 diabetic patients after biliopancreatic diversion. *Diabetologia.* 2009; 52(873-881).

166. Piteau S, Olver A, Kim S, Winter K, Pospisilik J, Lynn F, et al. Reversal of islet GIP receptor down-regulation and resistance to GIP by reducing hyperglucemia in the Zucker rat. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007; 362(1007-1012).
167. Chia C, Carlson O, Kim W, Shin Y, Charles C, Melvin D, et al. Exogenous glucose-dependent insulinotropic polypeptide worsens post prandial hyperglycemia in type2 diabetes. *Diabetes*. 2009; 58(1342-1349).
168. Aaboe K, Akram S, Deacon C, Holst J, Madsbad S, Kraup T. Restoration of the insulinotropic effect of glucose-dependent insulinotropic polypeptide contributes to the antidiabetic effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Diabetes Obes Metab*. 2015 Jan; 17(1)(74-81).
169. McClean P, Irwin N, Cassidy R, Holst J, Gault V, Flatt P. GIP receptor antagonism reverses obesity, insulin resistance and associated metabolic disturbances induced in mice by prolonged consumption of high-fat diet. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007; 293(E1746-E1755).
170. Guldstrand M, Ahrén B, Näslund E, Holst J, Adamson U. Dissociated incretin response to oral glucose at 1 year after restrictive vs. malabsorptive bariatric surgery. *Diabetes Obes Metab*. 2009 Nov; 11(11)(1027-1033).
171. Salinari S, Bertuzzi A, Asnaghi S, Guidone C, Manco M, Mingrone G. First-phase insulin secretion restoration and differential response to glucose load depending on the route of administration in type 2 diabetic subjects after bariatric surgery. *Diabetes Care*. 2009 Mar; 32(3)(375-380).
172. Jacobsen S, Bojsen-Møller K, Dirksen C, Jørgensen N, Clausen T, Wulff B, et al. Effects of gastric bypass surgery on glucose absorption and metabolism during a mixed meal in glucose-tolerant individuals. *Diabetologia*. 2013; 56(2250-2254).
173. Salinari S, Bertuzzi A, Guidone C, Previti E, Rubino E, Mingrone G. Insulin sensitivity and secretion changes after gastric bypass in normotolerant and diabetic obese subjects. *Ann Surg*. 2013; 257(462-468).
174. Kuhre R, Wewer Albrechtsen N, Hartmann B, Deacon C, Holst J. Measurement of the incretin hormones: glucagon-like peptide 1 and glucose-dependent insulinotropic peptide. *J Diabetes Complications*. 2015 April; 29(3)(445-450).
175. Rubino F, Gagner M, Gentileschi P, Kini S, Fukuyama S, Feng J, et al. The early effect of Roux-en-Y gastric bypass on hormones involved in body weight regulation and glucose metabolism. *Ann Surg*. 2004; 240(236-242).
176. Laffere B, Texeira J, McGinty J. effect of weight loss by gastric bypass versus hypocaloric diet on glucose and incretine levels in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93(7)(2479-2485).
177. Romero F, Nicolau J, Flores L, Casamitjana R, Ibarzabal A, Lacy A, et al. Comparable early changes in gastrointestinal hormones after sleeve gastrectomy

- and Roux-en-Y gastric bypass surgery for morbidly obese type 2 diabetic subjects. *Surg Endosc.* 2012; 26(2231-2239).
178. Brubaker P. The glucagon-like peptides: pleiotropic regulators of nutrient homeostasis. *Ann N Y Acad Sci.* 2006; 1070(10-26).
179. Herzberg-Schäfer S, Heni M, Stefa N, Häring HU, Fritsche A. Impairment of GLP1-induced insulin secretion: role of genetic background, insulin resistance and hyperglycemia. *Diabetes Obes Metab.* 2012; 14(3)(85-90).
180. Müssig K, Staiger H, Machicao F, Häring H, Fritsche A. Genetic variants affecting incretin sensitivity and incretin secretion. *Diabetologia.* 2010; 53(2289-2297).
181. Valderas J, Irribarra V, Rubio L, Boza C, Escalona M, Liberona Y, et al. Effects of sleeve gastrectomy and medical treatment for obesity on GLP1 levels and glucose homeostasis in non-diabetic subjects. *Obes Surg.* 2011; 21(902-909).
182. Gaylinn B, Thorne M. Luminal influences to orchestrate gastroenterological hormones secretion: the fat, long-chain fatty acid, Cholecystokinin, glucagon-like peptide 1 axis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 95;(503-504).
183. Papamargaritis D, Le Roux C, Sioka E, Koukoulis G, Tzouvaras G, Zacharoulis D. Changes in gut hormone profile and glucose homeostasis after laparoscopic sleeve gastrectomy. *Surg Obes Relat Dis.* 2013; 9(192-201).
184. Pournaras D, Osborne A, Hawkins S, Mahon D, Ghatei M, Bloom S, et al. The gut hormone response following Roux-en-Y gastric Bypass. cross-sectional and prospective study. *Obes Surg.* 2010; 20(1)(56-60).
185. Vidal J, Nicolau J, Romero F, Casamitjana R, Momblan D, Conget I, et al. Long-Term effects of Roux-en-Y bypass surgery on plasma GLP1 and islet function in morbidly obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94(884-891).
186. Pocai A. Action and therapeutic potential of oxyntomodulin. *Molecular metabolism.* 2014; 3(241-251).
187. Wynne K, Park AJ, Small C, Patterson M, Ellis S, Murphy K, et al. subcutaneous oxyntomodulin reduces body weight in overweight and obese subjects: a double-blind, randomized, controlled trial. *Diabetes.* 2005; 54(2390-2395).
188. Pocai A. Unraveling oxyntomodulin, GLP1's enigmatic brother. *J Endocrinol.* 2012 Dec; 215(3)(335-346).
189. Druce M, Minnion J, Field B, Patel S, Shillito J, Tilby M, et al. Investigation of structure-activity relationships of oxyntomodulin(OXM) using OXM analogs. *Endocrinology.* 2009; 150(4)(1712-1721).
190. Tan T, Bloom S. gut hormones as therapeutic agents in treatment of diabetes and

- obesity. *Curr Opin Pharmacol*. 2013 Dec; 13(6)(996-1001).
191. Laferrere B, Swerdlow N, Bawa B, Arias S, Bose M, Olivan B, et al. Rise of oxyntomodulin in response to oral glucose after gastric bypass surgery in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95(4072-4076).
192. Lin S, Boey D, Herzog H. NPY and Y receptors: lessons from transgenic and knockout models. *Neuropeptides*. 2004; 38(4)(189-200).
193. Buhuman H, Le Roux , Bueter M. The gut-brain axis in obesity. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2014 Aug; 28(559-571).
194. Degen L, Oesch S, Casanova M, Graf S, Ketterer S, Drewe J, et al. Effect of peptide YY(3-36) on food intake in humans. *Gastroenterology*. 2005; 129(1430-1436).
195. Batterham R, Cowley M, Samll C, Herzog H, Cohen M, Dakin C, et al. Gut hormone PYY(3-36) physiologically inhibits food intake. *Nature*. 2002; 418(650-654).
196. Abbott C, Monteiro M, Small C, Sajedi A, Smith K, Parkinson J, et al. the inhibitory effects of peripheral administration of peptide PYY(3-36) and glucagon-like peptide 1 on food intake are attenuated by ablation of the vagal-brainstem-hypothalamic pathway. *Brain Res*. 2005; 1044(127-131).
197. Guo Y, Ma L, Enriori P, Koska J, Franks P, Brookshire T, et al. Physiological evidence for the involvement of peptide YY in the regulation of energy homeostasis in humans. *Obesity*. 2006 Sep; 14(9)(1562-1570).
198. Batterham R, Cohen M, Ellis S, Le Roux C, Withers D, Frost G, et al. Inhibition of food intake in obese subjects by peptide YY3-36. *N Engl J Med*. 2003; 349(941-948).
199. Valderas J, Iribarra V, Boza C, de la Cruz R, Liberona Y, Acosta A, et al. Medical and surgical treatment for obesity have opposite effects on peptide YY and appetite: a prospective study controlled for weight loss. *J Clin Endocrinol metab*. 2010; 95(1069-1075).
200. Pfluger P, Kampe J, Castaneda T, Vahl T, D'Alessio D, Kruthaupt T, et al. Effect of human body weight changes on circulating levels of peptide YY and peptide yy 3-36. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92(583-588).
201. Di F, Zamboni M, Dioli A, Zoico E, Mazali G, Omizzolo F. delayed postprandial gastric emptying and impaired gallbladder contraction together with elevated cholecystinin and peptide YY serum levels sustain satiaety and inhibit hunger in healthy elderly persons. *J Gerontol A biol Sci Med Sci*. 2005; 60(1581-1585).
202. Hedberg J, Hedenström H, Karlsson F, Edén-Engström B, Sundbom M. Gastric emptying and postprandial PYY response after biliopancreatic diversion with duodenal switch. *Obes surg*. 2011 may; 21(5)(609-615).

203. de Hollanda A, Jimenez A, Corcelles R, Lacy A, Patrascioiu I, Vidal J. Gastrointestinal hormones and weight loss response after Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis.* 2014; 10(814-821).
204. Olivan B, Texeira J, Bose M, Bawa B, Chang T, Summe H, et al. effect of weight loss by diet or gastric bypass surgery on peptide YY3-36 levels. *Ann Surg.* 2009; 249(948-953).
205. Dardeno T, Chou S, Moon HS, Chambriand J, Fiorenza C, Mantzoros C. Leptin in human physiology and therapeutics. *Front Neuroendocrinol.* 2010; 31(377-393).
206. Saad M, Riad-Gabriel M, Khan A, Sharma A, Michael R, Jinagouda S. diurnal and ultradian rhythmicity of plasma leptin: effects of gender and adiposity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 83;(453-459).
207. Schoeller D, Cella L, Sinha M, Caro J. Entrainment of the diurnal rhythm of plasma leptin to meal timing. *J Clin Invest.* 1997; 100(1882-1887).
208. Sahu A. Leptin signaling in the hypothalamus: emphasis on energy homeostasis and leptin resistance.. *Front Neuro-endocrinol.* 2003; 24(225-253).
209. Tartaglia LA. The leptin receptor. *J Biol Chem.* 1997 Mar; 272(10)(6093-6096).
210. Michalakis K, le Roux C. gut hormones and leptin: impact on energy control and changes after bariatric surgery. What the future holds. *Obes surg.* 2012; 22(1648-1657).
211. Jiang N, Sun R, Sun Q. Leptin signaling molecular actions and drug target in hepatocellular carcinoma. *Drug Des Devel Ther.* 2014 Nov; 8(2295-2302).
212. De Paoli A. Leptin in common obesity and associated disorders of metabolism. *J Endocrinol.* 2014; 223(T71-T81).
213. Nijhuis J, van Dielen F, Buurman W, Greve J. Leptin in morbidly obese patients: no role for treatment of morbid obesity but important in the postoperative immune response. *Obes Surg.* 2004; 14(476-483).
214. Fernández- Reijos P, Najib S, Santos-Alvarez J, Martin- Romero C, Pérez-Pérez A, Gonzalez-Yanes C, et al. Role of leptin in the activation of immune cells. *Mediators of inflammation.* 2010; 2010(568343).
215. Blevins J, Baskin D. Hypothalamic-brainstem circuits controlling eating. *Forum Nutr.* 2010; 63(133-140).
216. Bado A, levasseur S, Attoub S, Kermorgant S, Laigneau J, Bortoluzzi M, et al. The stomach is a source of leptin. *Nature.* 1998 Aug; 394(6695)(790-793).
217. Farooqi I, Jebb S, Langmack G, Lawrence E, Cheetham C, Prentice A, et al. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Eng J*

- Med. 1999; 341(12)(879-884).
218. Chan J, Lutz K, Cochran E, Huang W, Peters Y, Weywer C, et al. Clinical effects of long-term metreleptin treatment in patients with lipodystrophy. *End Pract.* 2011; 17(6)(922-932).
219. Sumithran P, Prendergast L, Delbridge E, Purcell K, Shulkes A, Kriketos A, et al. Persistence of hormonal adaptations to weight loss. *N Engl J Med.* 2011; 365(17)(1597-1604).
220. Korner J, Inabnet W, Febres G, Conwell I, McMahon D, Salas R. Prospective study of gut hormones and metabolic changes after adjustable gastric banding and Roux-en-Y gastric bypass. *Int J Obes (Lond).* 2009; 33(786-795).
221. Korner J, Conroy R, Febres G, McMahon D, Conwell I, Karmally W, et al. Randomized double-blind placebo-controlled study of leptin administration after gastric bypass. *Obesity.* 2013; 21(5)(951-956).
222. Pedersen S. The role of hormonal factors in weight loss and recidivism after bariatric surgery. *Gastroenterol Res Pract.* 2013; 2013(ID528450).
223. Meguid M, Glade M, Middleton F. Weight regain after Roux-en-Y: A significant 20% complication related to PYY. *Nutrition.* 2008; 24(832-842).
224. Leonetti F, Silecchia G, Lacobellis G, Ribaudo M, Zappaterreno A, Tiberti C, et al. Different plasma ghrelin levels after laparoscopic gastric bypass and adjustable gastric banding in morbid obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Sep; 88(9)(4117-4231).
225. Ramón J, Salvans S, Crous X, Puig S, Goday A, Benaiges D, et al. Effect of Roux-en-Y gastric bypass vs Sleeve gastrectomy on glucose and gut hormones: a prospective randomized trial. *J Gastrointest Surg.* 2012; 16(1116-1122).
226. Naslund E, Backman L, Holst J, Theodorsson E, Hellstrom P. Importance of small bowel peptides for the improved glucose metabolism 20 years after jejunoileal bypass for obesity. *Obes Surg.* 1998; 8(253-260).
227. Colquitt J, Pickett K, Loveman E, Frampton G. Surgery for weight loss in adults. *Cochrane database of systematic reviews.* 2014; 8(CD003641).
228. Crujeiras A, Goyenechea E, Abete I, Lage M, Carreira M, Martinez J, et al. Weight regain after a diet-induced loss is predicted by higher baseline leptin and lower ghrelin plasma levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(5037-5044).
229. Werling M, Fändriks L, Royce V, Cross G, Le Roux C, Olbers T. Preoperative assessment of gut hormones does not correlate to weight loss after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Surg Obes Relat Dis.* 2014; 10(822-828).

