

DEPARTAMENT DE CIRURGIA / UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

AUTOR: SÒNIA PUIG I COMPAÑÓ, Llicenciada en Medicina i Cirurgia per la Universitat Autònoma de Barcelona.

TÍTOL: ESTUDIO DEL BYPASS GÁSTRICO EN Y DE ROUX Y DE LA GASTRECTOMÍA TUBULAR SOBRE EL METABOLISMO DE LA GLUCOSA Y LA SECRECIÓN DE HORMONAS INTESTINALES. ESTUDIO PROSPECTIVO Y RANDOMIZADO.

DIRECTOR DEL TREBALL DE RECERCA:

JOSE MANUEL RAMON MOROS, Doctor en Medicina i Cirurgia.

MANUEL PERA ROMÁN, Professor Titular de Cirurgia.

Departament de Cirurgia General i Digestiva, Hospital Universitari del Mar, UAB, Barcelona

TREBALL DE RECERCA, any 2011, convocatòria de setembre.

CERTIFICAT DEL DIRECTOR DEL TREBALL DE RECERCA

José Manuel Ramon Moros, Doctor en Medicina i Cirurgia del Departament de Cirurgia de la Universitat Autònoma de Barcelona.

FA CONSTAR:

Que el treball titulat **ESTUDIO DEL BYPASS GÁSTRICO EN Y DE ROUX Y DE LA GASTRECTOMÍA TUBULAR SOBRE EL METABOLISMO DE LA GLUCOSA Y LA SECRECIÓN DE HORMONAS INTESTINALES. ESTUDIO PROSPECTIVO Y RANDOMIZADO** ha estat realitzat sota la meva direcció pel llicenciat **SÒNIA PUIG I COMPAÑÓ**, trobant-se en condicions de poder ser presentat com a treball d'investigació de 12 crèdits, dins el programa de doctorat en Cirurgia (curs 2010-2011), a la convocatòria de setembre.

Barcelona, 3 de Setembre de 2011

CERTIFICAT DEL DIRECTOR DEL TREBALL DE RECERCA

Manuel Pera Román, Doctor i professor titular en Medicina i Cirurgia del Departament de Cirurgia de la Universitat Autònoma de Barcelona.

FA CONSTAR:

Que el treball titulat **ESTUDIO DEL BYPASS GÁSTRICO EN Y DE ROUX Y DE LA GASTRECTOMÍA TUBULAR SOBRE EL METABOLISMO DE LA GLUCOSA Y LA SECRECIÓN DE HORMONAS INTESTINALES. ESTUDIO PROSPECTIVO Y RANDOMIZADO** ha estat realitzat sota la meva direcció pel llicenciat **SÒNIA PUIG I COMPAÑÓ**, trobant-se en condicions de poder ser presentat com a treball d'investigació de 12 crèdits, dins el programa de doctorat en Cirurgia (curs 2010-2011), a la convocatòria de setembre.

Barcelona, 3 de Setembre de 2011

ÍNDICE

Dertificado del director del proyectopág 2
Resumen y palabras clavepág 5
Resum i paraules claupág 7
Introducciónpág 9
Revisión y actualización bibliográficapág 12
Hipótesispág 15
Objetivos del trabajopág 16
Material y métodospág 17
Resultadopág 21
Discusiónpág 24
Conclusionespág 29
Tablas y figuraspág 30
Bibliografíapág 41

RESUMEN

Introducción: El bypass gástrico en Y de Roux laparoscópico (BGYRL) es la técnica quirúrgica de elección para el tratamiento de la obesidad mórbida. La gastrectomía tubular laparoscópica (GTL) es una técnica bariátrica restrictiva con resultados muy prometedores con relación a la pérdida de peso, pero se desconocen, sin embargo, sus efectos metabólicos y endocrinos. El objetivo de nuestro estudio es evaluar las diferencias en la respuesta del metabolismo de la glucosa y la secreción de hormonas intestinales entre ambos procedimientos.

Material y métodos: Se diseñó un estudio prospectivo y aleatorizado tras la realización del BGYRL y la GTL, ambos realizados por vía laparoscópica. Todas las pacientes se evaluaron antes y a los 3 y 12 meses de la intervención. Se les tomó una muestra de sangre venosa tras un ayuno de 12 horas y a los 10 y 60 minutos tras la ingesta de Ensure[®] 420 kcal para realizar las determinaciones de los niveles plasmáticos de glucosa, insulina, grelina, leptina, péptido relacionado con glucagón (GLP-1), péptido YY (PYY) y polipéptido pancreático (PP).

Resultados: Se incluyeron 15 pacientes (todas del género femenino, edad media de 48 ± 9 años, IMC de 44 ± 2.7 kg/m² con comorbilidad preoperatoria) de los cuales 7 fueron aleatorizados a BGYRL y 8 a GTL. No hubo diferencias entre ambos grupos en la edad, IMC preoperatorio, clasificación de ASA y determinaciones hormonales preoperatorias. Después de la cirugía, se observa un descenso de la glicemia e insulinemia, con una reducción del índice HOMA-IR en ambos grupos. Postoperatoriamente, se detecta una disminución de las concentraciones de leptina en ayunas y tras la ingesta, significativamente menor en el grupo de BGYRL. Mientras que los niveles de grelina en ayunas sólo descienden de forma significativa en el

grupo de la GTL. Tras la ingesta se produjo un aumento de los niveles de GLP-1, significativamente mayor en el grupo de BGYRL.

Conclusiones: Tanto el BGYRL como la GTL se asociaron a una significativa pérdida de peso, aunque ésta fue significativamente superior en el BGYRL. Ambos procedimientos han mejorado notablemente la homeostasis de la glucosa. Sólo la GTL redujo los niveles de grelina tanto en ayunas como tras la ingesta. Mientras que los niveles de GLP-1 y PYY se elevaron tras la cirugía, sin diferencias estadísticamente significativas entre ambas técnicas.

Palabras clave: By pass gástrico en Y de Roux. Gastrectomía tubular. Metabolismo de la glucosa y hormonas gastrointestinales.

RESUM

Introducció: El bypass gàstric en Y de Roux laparoscòpic (BGYRL) es la tècnica quirúrgica d'elecció per al tractament de l'obesitat mòrbida. La gastrectomia tubular laparoscòpica (GTL) és una tècnica bariàtrica restrictiva amb resultats molt prometedors en relació a la pèrdua de pes, però se'n desconeixen els efectes metabòlics i endocrins. L'objectiu d'aquest estudi es l'avaluació de les diferències en la desposta del metabolisme de la glucosa i la secreció d'hormones intestinals entre ambdós procediments.

Material i mètodes: Es va dissenyar un estudi prospectiu i aleatoritzat per la realització del BGYRL i la GTL, ambdós realitzats via laparoscòpica. Totes les pacients es varen evaluar abans, i als 3 i 12 mesos de la intervenció. Se'ls va prendre una mostra de sang venosa després d'un dejuni de 12 hores i als 10 i 60 minuts després de la ingesta d'Ensure[®] 420 kcal per realitzar les determinacions dels nivells plasmàtics de glucosa, insulina, grelina, leptina, pèptid relacionat amb glucagó (GLP-1), pèptid YY (PYY) i polipèptido pancreàtic (PP).

Resultats: Es varen incloure 15 pacients (totes de gènere femení, edat mitja de 48±9 anys, IMC de 44±2.7 kg/m² amlitat preoperatoria) dels quals 7 van ser aleatoritzats a BGYRL i 8 a GTL. No hi van haver diferències entre ambdós grups en edat, IMC preoperatorio, classificació ASA i determinacions hormonals preoperatories. Després de la cirurgia, s'observa un descens de la glicèmia i insulinèmia, amb una reducció de l'índex HOMA-IR en ambdós grups. Postoperatoriament, es detecta una disminució de les concentracions de la leptina en dejú i després de la ingesta, significativamente menor en el grup de BGYRL. Mentre que els nivells de grelina en dejú només descendiesen de forma significativa en el grup de la GTL. Després de la ingesta es produeix una augment dels nivells de GLP-1, significativamente major en el grup de BGYRL.

Conclusions: Tan el BGYRL como la GTL s'associen a una significativa pèruda de pes, encara que aquesta fou significativament superior en el BGYRL. Ambdós procediments han millorat notablement l'homeostasi de la glucosa. Només la GTL va rehuir els nivells de grelina tan en dejú com després de la inesta, mentre que els nivells de GLP-1 i PYY s'elevaren després de la cirurgia, sense diferències estadísticament significatives entre ambdues tècniques.

Paraules clau: By pass gàstrico en Y de Roux. Gastrectomia tubular. Metabolisme de la glucosa i hormones gastrointestinales.

INTRODUCCIÓN

La obesidad constituye un problema sanitario de primera magnitud debido al rápido crecimiento de esta patología en los países occidentales y a las dificultades que entraña tanto su prevención como su tratamiento. La prevalencia de la obesidad en la población adulta española (25-60 años) en 2005 era del 15,5%; significativamente más elevada en las mujeres (17,5%) que en los hombres (13,2%)¹. A principios del siglo XXI, la prevalencia de obesidad mórbida en España, ya era cercana al 1%².

La obesidad es responsable directa del incremento en la incidencia de enfermedades crónicas aumentando la morbilidad y la mortalidad global³. Una de las complicaciones secundarias a la obesidad es el desarrollo de resistencia a la insulina y la aparición de diabetes mellitus tipo 2⁴. En los pacientes obesos, el riesgo relativo de padecer diabetes mellitus tipo 2 es del 5% en hombres y del 8-20% en mujeres⁵. La pérdida de peso en pacientes con sobrepeso u obesos puede retrasar o prevenir la aparición de diabetes mellitus tipo 2 en individuos con prediabetes o intolerancia a la glucosa. Además, puede mejorar los controles de glicemia plasmáticos de los pacientes diabéticos⁶.

El tratamiento conductual, dietético y farmacológico de la obesidad es limitado⁷⁻⁸. En ocasiones, como ocurre en los obesos mórbidos, la cirugía es la única alternativa terapéutica eficaz⁷⁻⁹. Su mecanismo de acción consiste en reducir la cantidad de alimentos ingeridos y/o modificar su absorción. Los beneficios de la cirugía bariátrica son una pérdida de peso perdurable, una mejora del perfil cardiovascular, la remisión de la diabetes mellitus tipo 2 y una mejora en la calidad de vida de los pacientes⁸.

El by pass gástrico con reconstrucción en Y de Roux laparoscópico (BGYRL) es la técnica bariátrica más utilizada a nivel mundial desbancando otras técnicas restrictivas y/o malabsortivas⁹. El BGYRL obtiene una pérdida de peso mayor que las técnicas restrictivas con ausencia de clínica malabsortiva significativa⁷. Sin embargo, el mecanismo de acción no es del todo conocido.

La gastrectomía tubular laparoscópica (GTL) fue originalmente ideada como el primer paso de una derivación bilio-pancreática con cruce duodenal (técnica mixta)¹⁰. Se trata de una técnica puramente restrictiva sin efecto malabsortivo. Recientemente se ha consensuado el uso de la GTL como técnica bariátrica única¹¹. Los resultados precoces de esta técnica sobre la pérdida de peso son muy prometedores¹². Sin embargo, se desconocen sus efectos sobre el metabolismo de la glucosa y los niveles en hormonas gastrointestinales.

El BGYRL ha mejorado drásticamente los controles de glicemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2⁸⁻⁹. Además, esta mejora de la resistencia a la insulina tras cirugía bariátrica sucede en pocos días; 6 días tras BGYRL¹³ y 4 días tras derivación biliopancreática (DBP)¹⁴. Por lo que la mejora de la resistencia a la insulina tras BGYRL y DBP no está relacionada con la pérdida de peso, ya que ésta es mucho más lenta y tardía. Así, se ha propuesto que la mejoría del control de glicemia en pacientes intervenidos de BGYRL es debido a cambios hormonales del eje entero-insular¹³, específicamente a una reducción de los niveles plasmáticos del péptido relacionado con el glucagón (GLP-1). Para ello, se han postulado 2 teorías. Por un lado se cree que la llegada de macronutrientes al ileon distal estimula la secreción de GLP-1 que a su vez estimula la insulina e inhibe el glucagón, mejorando el metabolismo de la glucosa¹⁵. Por otro lado, se cree que el beneficio del BGYRL en la diabetes es debido a la exclusión del duodeno y yeyuno proximal frenando la

secreción de una señal, conocida como anti-incretina que promueve la resistencia a la insulina y la diabetes mellitus tipo 2¹⁶⁻¹⁷. Los niveles de hormonas gastrointestinales tras BGYRL en ayunas y postprandiales han sido estudiados ampliamente en los últimos años¹⁸⁻¹⁹. De este modo, se ha reconocido que la mejoría de la homeostasis de la glucosa es secundaria a los cambios de hormonas intestinales provocados por la técnica quirúrgica, independientemente de la pérdida de peso.

La GTL preserva la integridad del píloro y no incluye un by pass intestinal. Por lo que no se esperarían cambios significativos en los niveles de hormonas gastrointestinales; como sucede en el BGYRL.

Así, el propósito de este estudio prospectivo y randomizado es evaluar y comparar los efectos sobre el peso, el metabolismo de la glucosa y los niveles de hormonas gastrointestinales (grelina, leptina, GLP-1, PYY y PP) entre el BGYRL y la GTL.

REVISIÓN Y ACTUALIZACIÓN BIBLIOGRÁFICA

En la actualidad sigue sin estar aclarado el mecanismo de mejora en el control glicémico posterior a la cirugía bariátrica, motivo por el cual este está siendo activamente investigado en los últimos años, y recientemente se han publicado diferentes artículos comparando los resultados entre el BGYR y las técnicas restrictivas, como sería la GT, y su relación con cambios a nivel hormonal⁴⁸.

Han sido publicados diferentes artículos que confirman la tendencia a la utilización de la gastrectomía tubular laparoscópica como técnica de primera línea para el tratamiento en superobesos y definitivo en pacientes con IMC <50, con resultados comparables a bypass gástrico en Y de Roux laparoscópico en pérdida de peso, resolución de comorbilidades y complicaciones⁵¹⁻⁵², mostrando que ambas técnicas son seguras y efectivas. Algunas series muestran una igualdad de la GTL sobre el BGYRL en cuanto a morbilidad y remisión de la Diabetes tipo II como en el caso de la serie de más de 200 casos publicada por Chouillard et al⁵¹.

Gill et al⁵⁰ han realizado una revisión sistemática de los trabajos publicados entre el año 2000 y 2010 sobre el efecto de la GT en la DMII. Han analizado 27 trabajos con un total de 673 pacientes, revisando la pérdida de peso, el seguimiento y el porcentaje de resolución de la DMII tras la GT, viendo que un 66% de los pacientes resuelven esta comorbilidad y un 26% la mejoran tras la GT.

Contrariamente a estos estudios, Lee et al⁴⁷ en un ensayo controlado doble ciego randomizado con 60 pacientes para determinar la eficacia en la pérdida de peso y el control de la Diabetes Mellitus tipo II (DMII), evidencia una gran diferencia entre la remisión de la DMII, de un 93% en el BGYR frente a un 47% en la gastrectomía tubular (GT), juntamente con una mayor pérdida de peso al año en el primer grupo. Cabe destacar que el estudio se ha realizado en obesos con DMII mal controlada con el tratamiento conservador y con IMC entre 25 y 35, factores que podrían afectar al

resultado, ya que parece que los pacientes con DMII y mayor IMC obtienen mayor beneficio del tratamiento quirúrgico⁵⁴.

Garrido-Sanchez et al⁵⁶ comparan 18 pacientes a los que realizaron una diversión biliopancreática según la técnica de Scopinaro (DBP) con 13 a los que realizaron una GT, llegando a la conclusión que los pacientes obesos tratados con una técnica que excluye el duodeno tiene efectos postoperatorios inmediatos sobre la resistencia insulínica comparados con aquellos a los que se les aplica una técnica restrictiva tipo GT. No obstante, este trabajo solo observa los resultados durante los tres primeros meses tras la cirugía, por lo que sería interesante ver la evolución de estos pacientes a largo plazo, tanto en lo que concierne a los resultados metabólicos como a las comorbilidades asociadas a una técnica como sería la DBP.

Así mismo, también se han publicado diferentes estudios abogando la independencia entre la pérdida de peso y los cambios metabólicos que conllevan a una mejora en el metabolismo de la glucosa en pacientes obesos tratados quirúrgicamente^{46,53,57,58}.

En este sentido, Chambers et al⁴⁵ en un trabajo realizado en ratas muestran como tras el bypass gástrico en Y de Roux (BGYR) y la gastrectomía tubular se observa una mejora en la tolerancia a la glucosa y un aumento de la sensibilidad a la insulina, con un incremento en la secreción de GLP-1 y de insulina, y un aumento de la sensibilidad hepática a la insulina independientes de la pérdida de peso que no aparecen al aplicar un tratamiento conservador.

Laferrère et al⁴⁴ reflexionan sobre las diferencias entre la pérdida de peso entre pacientes tratados mediante bypass gástrico en Y de Roux, mediante dieta y mediante una banda gástrica, llegando a la conclusión de que hay un incremento en la liberación postprandial de incretinas y del efecto de estas sobre la secreción de insulina, así como un aumento de la sensibilidad insulínica tras el BGYR que no aparece tras la pérdida de peso inducida mediante el tratamiento dietético.

Woelnerhanssen et al⁴⁹ han llevado a cabo un ensayo clínico randomizado comparando los niveles de insulina, glucosa, lípidos y adipoquinas (leptina, adiponectina y factor de crecimiento 21 de fibroblastos). Estas últimas se ha visto que están íntimamente relacionadas con la obesidad y la resistencia insulínica, y en este trabajo Woelnerhanssen intenta dilucidar como los cambios anatómicos de los diferentes tipos de cirugía bariátrica (BGYR y GT) tienen diferente efecto sobre en hormonas con origen adipocítico, viendo que no existen diferencias significativas entre los dos tipos de cirugía y poniendo en evidencia un incremento en los niveles de adiponectina con una disminución de la leptina asociados a la pérdida de peso, así como una mejora paralela en la sensibilidad a la insulina.

Todos estos estudios abren un nuevo campo de investigación en la cirugía bariátrica y metabólica, haciendo necesaria la realización de nuevos trabajos sobre el mecanismo de liberación de las incretinas que permitan encontrar tratamientos no invasivos para la obesidad y la diabetes en un futuro, e identificar marcadores biológicos que puedan predecir el éxito del tratamiento, la recuperación del peso perdido o la recaída en la diabetes.

HIPÓTESIS

Los resultados de los estudios realizados hasta la actualidad destacan que la cirugía bariátrica que incluyen algún tipo de bypass, son más efectivas en cuanto a pérdida de peso y mejoría del metabolismo de la glucosa, que los procedimientos restrictivos, a consecuencia de los cambios hormonales producidos (disminución de insulina, grelina y leptina, y aumento de PYY y GLP-1).

Nuestra hipótesis plantea que la realización de una técnica puramente restrictiva, pero que excluya la mayor parte del estómago como la GTL, a diferencia del resto de técnicas restrictivas en las que se preserva el estómago, puede producir los cambios hormonales y la mejora de la homeostasis de la glucosa con la consiguiente pérdida de peso mantenida que se produce tras BGYRL.

OBJETIVOS

Por lo que, los objetivos de nuestro trabajo son:

- Evaluar y comparar los efectos sobre la pérdida de peso entre el BGYRL y la GTL.
- Evaluar y comparar las modificaciones del metabolismo de la glucosa (glicemia, insulinemia e índice HOMA-IR) entre el BGYRL y la GTL.
- Evaluar y comparar los cambios en las hormonas gastrointestinales (grelina, leptina, GLP-1, PYY y PP) entre el BGYRL y la GTL.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio:

Estudio clínico prospectivo y randomizado de 2 grupos paralelos.

Población a estudio:

Se estudia una muestra de 15 pacientes del género femenino intervenidas de cirugía bariátrica entre Abril de 2007 a Marzo de 2008. Se realiza un análisis comparativo de dos grupos de pacientes que fueron asignadas a cada una de las técnicas quirúrgicas de manera aleatoria y consecutiva. Los criterios de inclusión fueron pacientes del género femenino de edades comprendidas entre 18 y 60 años con un IMC superior a 40 o un IMC superior a 35 y presencia de comorbilidades. Los criterios de exclusión fueron pacientes del género masculino, superobesos (IMC>50) y aquellas pacientes con contraindicación para cirugía bariátrica y/o laparoscópica. Todas las pacientes incluidas fueron informadas del estudio y las que aceptaron participar, firmaron el consentimiento informado del mismo.

De una población accesible de 30 pacientes se excluyeron 15 (5 eran hombres, 4 tenían un IMC superior a 50 y 6 rechazaron participar en el estudio). De la muestra final de 15 pacientes se aleatorizaron de forma consecutiva a 7 pacientes en el grupo del BGYRL y 8 en el grupo de la GTL.

Procedimiento quirúrgico:

La técnica utilizada en nuestro centro para realizar un by pass gástrico con reconstrucción en Y de Roux laparoscópico (BGYRL) consiste en la realización de un reservorio gástrico subcardial de 15-30cc con asa alimentaria en Y de Roux de 150cm antecólica y antegástrica, una gastroyeyunostomía circular mecánica de 25mm y la exclusión de los primeros 50cm de yeyuno.

La gastrectomía tubular laparoscópica (GTL) consiste en la tubulización longitudinal del estómago desde 5cm proximal al píloro hasta la proximidad del ángulo de His tutorizado con una sonda orogástrica de 36 French colocada a lo largo de la curvatura menor.

Variables analizadas:

Todas las pacientes se evaluaron preoperatoriamente y a los 3 y 12 meses de la intervención quirúrgica. Se calculó el índice de masa corporal (**IMC**; Kg/m²) tras medición de peso y talla. Se realizó extracción de sangre periférica por venopunción, con ayuno de 12 horas antes de la cirugía y a los 3 y 12 meses postquirúrgicos. Se determinaron las concentraciones de **glucosa** por método enzimático y la de **insulina** por inmunoensayo. Los valores normales de nuestro laboratorio son: glucosa plasmática en ayunas de 70 a 105mg/dl e insulina plasmática en ayunas de 6 a 27 mcUI/ml. Posteriormente se evaluó la sensibilidad a la insulina con el índice **HOMA-IR** (Homeostatic model assessment for insulin resistente; [HOMA-IR= Insulina(mcUI/ml)xGlicemia (mg/dl)/405])²⁰. Se considera resistencia insulínica cuando HOMA≥3,29 en nuestra población²¹. También se tomó una muestra de sangre venosa tras un ayuno de 12 horas y tras la ingesta (a los 10 y 60 minutos) de un preparado comercial hiperproteico (Ensure® 420-kcal), para realizar las determinaciones de los niveles plasmáticos de grelina, leptina, péptido YY, GLP-1 y PP en cada uno de estos momentos. Para la determinación de los niveles plasmáticos de hormonas gastrointestinales se realizó un radioinmunoensayo (LINCO Research Inc., St. Charles, MO). Para la determinación de **grelina** se utilizó un anticuerpo específico con una sensibilidad de 100pg/ml y los coeficientes de variación intra e interensayo fueron <10% y 15%, respectivamente. Para el análisis del **PYY** se utilizó un PYY marcado con 125I, y un anticuerpo que reconoce las formas 1-36 i 3-36 del PYY

humano. La sensibilidad es de 10 pg/ml y los coeficientes de variación intra e interensayo son < 10%. Para la determinación de **GLP-1** se utilizó un anticuerpo que reconoce las formas: GLP7-36, GLP7-37, GLP9-36 amida, GLP9-37, GLP1-36 amida y GLP1-37, y una específicamente la fracción C-terminal del GLP-1, tanto en las formas amidadas como no amidadas. La sensibilidad es de 2,5 pM y los coeficientes de variación intra e interensayo son inferiores a 25 y 30%, respectivamente. La determinación de los niveles hormonales de **leptina** y **PP** se realizó mediante el análisis por duplicado de cada muestra plasmática, utilizando un procedimiento de inmunodetección múltiple en la plataforma fluorimétrica XMAP100 (Luminex Corporation. Austin, TX, USA) con los reactivos, micro esferas, fluoro cromos, anticuerpos específicos, estándares y controles de calidad del kit Human Gut Hormone Panel Lincoplex (Ref.#HGT-68K) fabricado por Millipore-Linco (Millipore Corporation. Billerica, MA, USA). La precisión intra e interserial global acreditada por el fabricante del kit es <11% e <19% respectivamente. La exactitud de las cinco magnitudes, estimada como recuperación por el fabricante del kit, está comprendida entre el 83% y el 107%. La sensibilidad del procedimiento fue de 13.7 pg/mL para PP y 137 pg/mL para leptina.

Análisis estadístico:

Cálculo del tamaño muestral:

Tomando la variable “incremento post-prandial de PYY (pmol/L)” como variable principal entre obesos y controles 16.0(8.1) vs 23.7(9.5), así como entre obesos antes y después de la cirugía 16.0 (8.1) vs 40.4(7.8) y aceptando un riesgo alfa de 0.05 y un riesgo beta de 0.20 en un contraste bilateral, serían en total 12 pacientes obesos sometidos a una de las dos técnicas quirúrgicas (6 sujetos en BGYRL y 6 en GTL) para detectar una diferencia igual o superior a 15 unidades de variación. Se asume

que la desviación estándar común es de 8.35. Se ha estimado una tasa de pérdidas de seguimiento del 0.

Anàlisis de datos:

Las variables categóricas se han descrito mediante frecuencias y porcentajes. Las variables cuantitativas con media y desviación estándar o mediana y cuartiles primero y tercero según distribución de la variable. Para comparar las variables categóricas se ha utilizado el test de Chi Cuadrado o el test exacto de Fisher según condiciones de aplicación, y las variables cuantitativas se han analizado mediante el test T de Student en el caso de las variables con distribución normal y el test no paramétrico U de Mann-Whitney en caso contrario. En todos los análisis se han considerado como estadísticamente significativos valores de p menores a 0.05. Análisis realizados con el paquete estadístico SPSS 15.0 (SPSS Inc, Chicago).

Aspectos éticos y legales:

Durante el estudio seguimos las directrices nacionales e internacionales (código deontológico, Declaración de Helsinki, Consejo de Europa, Buenas prácticas clínicas ICH-CPMP); así como la normativa legal sobre confidencialidad de datos (Ley orgánica 15/1999 de 13 de Diciembre de Protección de Datos de carácter personal. LOPD). Se informaron a las participantes de los objetivos y procedimientos del estudio y firmaron un consentimiento informado. Como protocolo común a todos los estudios se tomaron precauciones para garantizar la seguridad de los sujetos participantes.

RESULTADOS

Desde Abril de 2007 a Marzo de 2008, se incluyeron los datos de 15 pacientes del género femenino con una edad media de 48.1 ± 8.8 años y un IMC medio de 44.0 ± 2.7 Kg/m² intervenidas de cirugía bariátrica vía laparoscópica. Estas pacientes fueron aleatorizadas de forma consecutiva, 7 al grupo de BGYRL y 8 al grupo de GTL. Las características demográficas de las pacientes en edad, IMC y riesgo quirúrgico asociado a patología de base del paciente (ASA; American Society of Anesthesiologist) fueron similares entre grupos. Pero se observó una diferencia estadísticamente significativa en el tiempo quirúrgico de ambas técnicas, siendo menor en la GTL (**tabla 1**).

La **tabla 2** muestra las comorbilidades asociadas a las pacientes de cada grupo. No se observan diferencias estadísticamente significativas entre grupos. Existen dos pacientes diabéticas por grupo. Las cuatro pacientes tenían diabetes mellitus tipo 2 y precisaban de medicación con antidiabéticos orales. Al control a los 3 meses, se retiró la medicación antidiabética a las cuatro pacientes.

Todos los procedimientos fueron realizados por el mismo equipo quirúrgico, sin conversión a cirugía abierta en ningún caso. En nuestra muestra de pacientes no se detectó morbilidad (hasta 30 días postquirúrgicos) ni mortalidad.

Después de la cirugía todas las pacientes de ambos grupos mostraron un descenso clínicamente significativo de su IMC. Este descenso fue estadísticamente significativo entre ambas técnicas a los 12 meses tras la cirugía (BGYRL: 27.1 ± 2 Kg/m² vs GTL: 30.5 ± 3 Kg/m²; $p=0.016$) como se observa en la **figura 1**, siendo la pérdida de peso superior en el grupo de BGYRL.

Metabolismo de la glucosa:

En la **figura 2** se observa un descenso e incluso normalización de los niveles de glucosa plasmática en ayunas en el control de los 3 meses postquirúrgicos. Cabe destacar, que este descenso de la glicemia observado tiene lugar cuando las pacientes aún son obesas ($IMC > 30 \text{Kg/m}^2$). No observamos diferencias estadísticamente significativas entre las técnicas, ni a los 3 ni a los 12 meses.

Preoperatoriamente, los niveles de insulina en ayunas y el cálculo del índice HOMA-IR eran similares en ambos grupos (**figuras 3 y 4**). Se detectaron concentraciones de insulinemia e índice HOMA-IR elevados, ya que el 70% de las pacientes presentaban una resistencia a la insulina. En el control de los 3 meses postoperatorios, la insulinemia y el índice HOMA-IR disminuyeron hasta valores normales en ambos grupos, sugiriendo una rápida mejoría del control glicémico antes de una significativa pérdida de peso. La insulinemia fue menor en las pacientes del grupo BGYRL aunque sin alcanzar la significación estadística comparándolo con las pacientes sometidas a GTL.

Secreción de hormonas gastrointestinales:

Los niveles de grelina en ayunas preoperatorios en el grupo de BGYRL fueron similares a los del grupo de GTL (**figura 5**). En cambio, postoperatoriamente, se observa una diferencia significativa entre los niveles de grelina en ayunas a los 3 y 12 meses ($p=0.002$ y $p=0.001$, respectivamente), siendo los niveles de grelina en ayunas significativamente menores en la GTL. Se detecta un descenso de los niveles de grelina a los 10 y 60 minutos tras la ingesta en el grupo de BGYRL. Este descenso no se observa tras la GTL. Sin embargo, estas diferencias no son estadísticamente significativas.

La **figura 6** refleja un descenso significativo de la concentración de leptina en ambos grupos tanto en ayunas como tras la ingesta, comparándolo con las determinaciones preoperatorias. Además se observa un mayor descenso de leptina estadísticamente significativo en el grupo de BGYRL tanto en ayunas ($p=0.001$ a los 3 meses postquirúrgicos; $p=0.001$ a los 12 meses) como tras la ingesta a los 10 minutos ($p=0.005$ a los 3 meses postquirúrgicos; $p=0.018$ a los 12 meses) y a los 60 minutos ($p=0.005$ a los 3 meses postquirúrgicos; $p=0.009$ a los 12 meses).

Preoperatoriamente en ayunas los niveles de GLP-1 y PYY (**figuras 7 y 8**) fueron similares en ambos grupos. Postoperatoriamente en ayunas los valores de GLP-1 y PYY no se modificaron respecto las determinaciones preoperatorias. Se detectó una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos, en la determinación de GLP-1 en ayunas a los 12 meses, siendo menor en el grupo de GTL ($p=0.017$). Tras la ingesta, ambos grupos mostraron una respuesta deficitaria antes de la cirugía. Postoperatoriamente, las pacientes del grupo BGYRL tuvieron una respuesta exagerada a la ingesta a los 3 meses y a los 12 meses. Aunque se obtienen valores superiores de GLP-1 en los pacientes operados de BGYRL, sólo son significativamente mayores a los 12 meses postquirúrgicos ($p=0.002$).

En la **figura 9** se observa que el PP muestra una respuesta similar en los dos grupos, destacando una elevación de sus niveles plasmáticos tras la ingesta, igual al sucedido preoperatoriamente.

DISCUSIÓN

El BGYRL es un procedimiento eficaz para curar la diabetes mellitus tipo 2²³; ya que se asocia a una precoz mejoría del metabolismo de la glucosa, independiente de la pérdida de peso^{9,13}. Parece que uno de los mecanismos de acción de este mejor control glicémico es debido a cambios en los niveles de hormonas gastrointestinales, tras la realización de un BGYRL y/o DBP^{16,17}. En cambio, este beneficio no se observa tras la realización de una técnica restrictiva como la banda gástrica²⁴⁻²⁶. Por ello, se espera que nuestros pacientes intervenidos de BGYRL mejoren su homeostasis de la glucosa antes que los pacientes con una GTL. La mejoría del control glicémico en los pacientes con una GTL sucedería a largo plazo atribuyéndose a una restricción calórica y sobretodo a la pérdida de peso; ya que el paso de los nutrientes a través del intestino proximal no se modifica como sucede en el BGYRL.

En nuestro trabajo concluimos que ambas técnicas quirúrgicas se asocian a una mejora precoz del control glicémico, presente a los 3 meses postoperatorios cuando las pacientes aún son obesas (IMC superior a 30Kg/m²). El índice HOMA-IR mejoró en la mayoría de pacientes tras BGYRL a los 3 meses postoperatorios. Sorprendentemente, también encontramos esta mejora en las pacientes intervenidas de GTL. Incluso las 2 pacientes diabéticas del grupo GTL normalizaron sus niveles de glicemia e insulinemia, retirándose la medicación antidiabética a los 3 meses, al igual que las 2 pacientes diabéticas del grupo BGYRL.

Así, en nuestro estudio también observamos una mejora del metabolismo de la glucosa tras BGYRL, independientemente de la pérdida de peso, como se describe en la literatura^{23,27}. Pero también encontramos esta mejora tras realizar una GTL, una técnica restrictiva. Una de las explicaciones a estos resultados observados, sería como consecuencia del aporte calórico limitado por las pequeñas cantidades de alimento ingerido en el postoperatorio inmediato. Esto llevaría a un balance

energético negativo que condicionaría una mejora de la tolerancia a la glucosa. Este mecanismo puede aplicarse a ambos procedimientos; ya que es bien conocido el mecanismo de la mejora de la sensibilidad de la insulina asociado a la pérdida de peso. Otra explicación que podría asociarse a esta mejora del control glicémico en ambos procedimientos son los cambios en la secreción de hormonas gastrointestinales involucradas en la mejoría de la secreción de la insulina y/o su acción²⁸. Las modificaciones en el GLP-1 se han descrito fundamentales para la mejora a la respuesta a la insulina¹⁵.

El GLP-1 es un neuropéptido anorexígeno sintetizado fundamentalmente en las células L del intestino delgado y colon¹⁵. Se estimula con la llegada del alimento al intestino distal y actúa sobre las células beta pancreáticas estimulando la secreción de insulina²⁹. Preoperatoriamente encontramos niveles bajos de GLP-1 en los pacientes obesos. Sin embargo, tras la intervención se produce un incremento del GLP-1 postprandial. Por lo que el aumento de GLP-1 no puede ser explicado por la restricción calórica, ya que su secreción se debe a la llegada del alimento al intestino distal. Los niveles bajos de GLP-1 en los obesos antes de la cirugía pueden reflejar el estado de deficiencia funcional (GLP-1 resistencia) que contribuye al deficiente control glicémico de estos pacientes. El aumento de GLP-1, además de su efecto incretina, actuará a su vez, como señal de saciedad promoviendo la pérdida de peso. La mayor secreción postprandial de GLP-1 en los pacientes con BGYRL respecto a los niveles detectados tras GTL; podría ser debida a la llegada más precoz de los nutrientes al ileon en los pacientes con BGYRL. La explicación a la pequeña diferencia en los niveles de GLP-1 observada entre técnicas puede atribuirse al rápido vaciamiento gástrico y a un aceleramiento del tránsito intestinal que se produce en pacientes intervenidos de GTL como ha demostrado el grupo de Braguetto³⁰.

El PYY es un neuropéptido anorexígeno con acción saciante al igual que el GLP-1. Éste se sintetiza principalmente en la porción distal del tracto digestivo. En pacientes obesos, los niveles de PYY están disminuidos y además presentan una menor respuesta a este péptido³¹; lo que contribuye a un aumento del apetito y quizás contribuya a una intolerancia a la glucosa. Por lo tanto, el aumento de las concentraciones plasmáticas de PYY que hemos observado tras la cirugía podría favorecer la pérdida de peso y el mejor control glicémico. Múltiples estudios han demostrado el incremento postprandial de PYY tras BGYRL^{18,32}. Recientemente, al igual que en nuestro estudio, también se ha demostrado un incremento del PYY tras GTL a los 3 meses¹⁹ y a los 12 meses¹⁸ de la cirugía.

La grelina es un neuropéptido orexígeno periférico, sintetizado fundamentalmente en las células oxínticas del fundus gástrico³³. La grelina aumenta en ayunas, produciéndose un pico antes de la ingesta para descender postprandial. La grelina ejerce varios efectos diabetógenos entre los que destaca la inhibición de la insulina. Los niveles bajos de grelina en los obesos al igual que sucede con los niveles de GLP-1 y PYY, puede reflejar un estado de deficiencia funcional que contribuya al deficiente control glicémico de estos pacientes³⁴. Múltiples estudios han demostrado una supresión del apetito tras BPGY debido a un descenso de los niveles de grelina tras la ingesta, a diferencia de lo que sucede tras otras formas de pérdida de peso³⁵. Además este descenso de la grelina favorece la secreción de insulina en los islotes pancreáticos³⁶. En cambio, al igual que observamos en nuestro trabajo, la GTL no muestra una respuesta de grelina tras la ingesta. Sin embargo, la normoglicemia de estos pacientes se podría justificar por la supresión de la producción de grelina secundario a la exéresis del fundus gástrico. Como han descrito otros autores,

observamos diferencias significativas entre ambas técnicas en los valores de grelina en ayunas; siendo la grelina significativamente menor en el grupo de GTL a los 3 meses postoperatorios¹⁹ y a los 12 meses¹⁸.

La leptina es un neuropéptido anorexígeno con acción saciante considerado antagonista de la grelina y que se sintetiza principalmente en el tejido adiposo. Se considera un marcador de reservas energéticas³⁷. A diferencia de la grelina, los niveles de leptina son elevados en los obesos; y además parece que existe una resistencia a su acción. Detectamos un descenso de los valores de leptina postquirúrgicos, semejantes a los observados por otros estudios³⁸⁻³⁹. La mayoría de los estudios destacan que su reducción es secundaria a la pérdida de peso⁴⁰. Sin embargo, otros estudios muestran que este descenso de la leptina es independiente a la pérdida de masa grasa⁴¹. Por lo que esta observación podría indicar un papel de la leptina en la mejora de la homeostasis de la glucosa.

El PP es un neuropéptidos periférico anorexígenos sintetizado principalmente en las células PP pancreáticas. Este péptido aumenta tras la ingesta, provocando un aumento del vaciamiento gástrico aunque también inhibe la motilidad intestinal⁴². En nuestro estudio el PP mostró una respuesta similar, elevándose tras la ingesta en ambos grupos. Aunque los valores de PP en las pacientes intervenidas de BGYRL son superiores a los de las pacientes intervenidas de GTL, esta diferencia no es estadísticamente significativa.

Por tanto, nuestros resultados sugieren que la GTL es más que una técnica puramente restrictiva y los hallazgos de nuestro estudio inciden en los mecanismos antidiabéticos de la GTL. Estando en la línea de otros autores^{18-19,43} que ponen en

duda que la exclusión del intestino proximal sea fundamental para la mejora de la tolerancia a la glucosa. Nuestro estudio confirma que la respuesta postprandial de insulina, grelina, GLP-1 y PYY se mantienen, al menos, durante 12 meses tras la intervención. Y que podrían explicar los buenos resultados de la cirugía a largo plazo. En conclusión, nuestro estudio demuestra que tanto el BGYRL como la GTL mejoraron notablemente la homeostasis de la glucosa, siendo los niveles hormonales modificados de forma similar después de ambos procedimientos.

CONCLUSIONES

1. La GTL ha resultado una técnica segura y efectiva, pero con los mismos efectos endocrinos y metabólicos que el BGYRL. Ambos se asocian a una pérdida significativa de peso con aumento de la saciedad y la supresión del apetito. Ambas técnicas condujeron a cambios hormonales considerables incluso antes de que se produjeran los importantes cambios de peso corporal de los 12 meses, de tal forma que estos resultados apoyarían la hipótesis de que los cambios hormonales pueden contribuir a reducir la ingesta y ser una parte importante del mecanismo de acción de la cirugía.
2. La cirugía ha provocado una respuesta hormonal manifiesta con elevación de la secreción de GLP-1 y PYY tras ambas técnicas. La adicional disminución de la secreción de grelina en ayunas la GTL y solo tras la ingesta en el BGYRL. Estos cambios en los niveles plasmáticos y en la respuesta hormonal están posiblemente relacionados con la pérdida de peso y del apetito, así como, la mayor saciedad postoperatorias.
3. Por su parte la GTL incrementa la respuesta neuroendocrina postprandial y promueve la intensa pérdida de peso, reduce la producción de grelina y condiciona que más nutrientes lleguen al íleon terminal, incrementando la secreción de GLP-1, PYY sin exclusión duodenal.
4. Con estos resultados podemos decir que la GTL resulta un buen procedimiento por sí sola para el tratamiento de la obesidad mórbida, sin precisar obligatoriamente de un segundo tiempo.

TABLAS Y FIGURAS.

Tabla 1. Características demográficas y operatorias de las pacientes de los 2 grupos.

^aMedia \pm desviación estándar; Test de T de Student. ^bValor absoluto, N (porcentaje, %); Test exacto de Fisher.

Variable	BPGL (n =7)	GTL (n=8)	p
Edad (años) ^a	46.1 \pm 18	49.8 \pm 9	0.536
IMC (Kg/m ²) ^a	44.2 \pm 2	43.5 \pm 3	1.000
ASA II/III ^b	6(86) / 1(14)	7(88) / 1(12)	1.000
Tiempo operatorio (h) ^a	2.5 \pm 0.3	1.9 \pm 0.2	0.001

Tabla 2. Comorbilidades de ambos grupos. Resultados presentados en valor absoluto, N (porcentaje, %); Test de Chi Cuadrado o exacto de Fisher.

Variables	BPGL N (%)	GTL N (%)	p
Hipertensión Arterial	5 (71.4)	7 (87.5)	0.569
Diabetes Mellitus	2 (28.6)	2 (25.0)	1.000
Dislipemia	5 (71.4)	5 (62.5)	1.000
Artropatía	4 (57.1)	6 (75.0)	0.720
Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico	0 (0)	1 (12.5)	1.000
Incontinencia Urinaria	3 (42.9)	6 (75)	0.315
Depresión	4 (57.1)	7 (87.5)	0.282
Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño	2 (28.6)	2 (25.0)	1.000

Figura 1. Índice de masa corporal (IMC; Kg/m²) antes de la cirugía y a los 3 y 12 meses postquirúrgicos en ambos grupos. Test T de Student. * p<0.05.

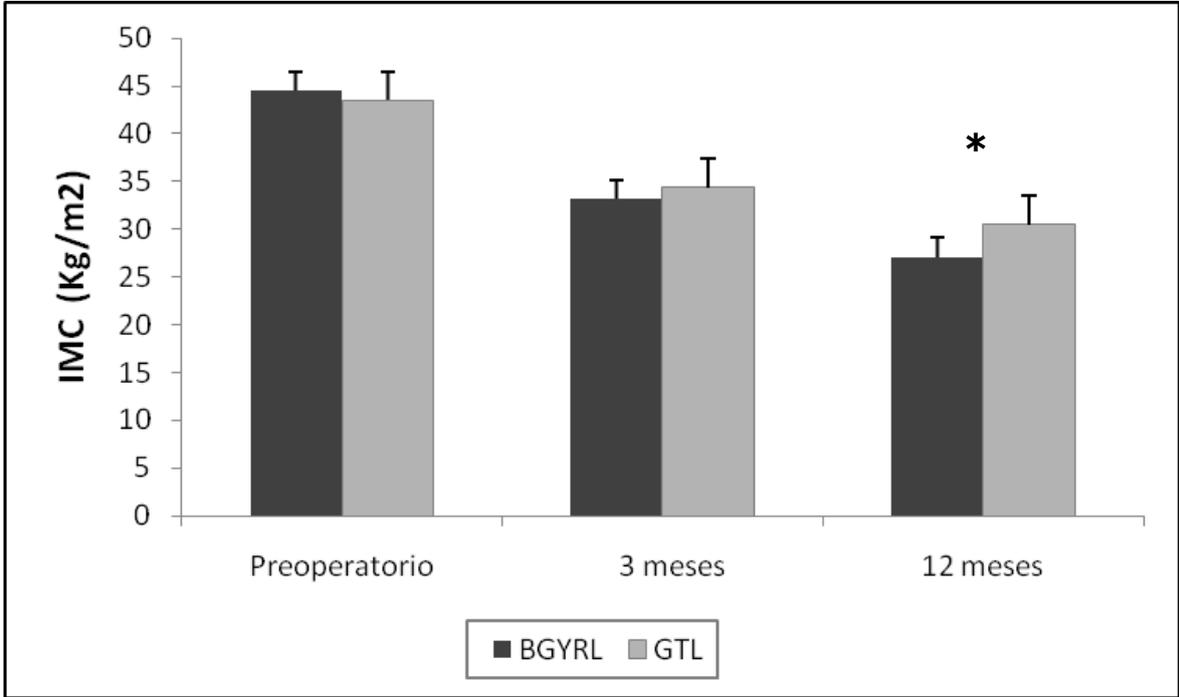


Figura 2. Niveles de glicemia plasmática (mg/dl) en ayunas antes de la cirugía y a los 3 y 12 meses postquirúrgicos en ambos grupos. Test de T de Student.

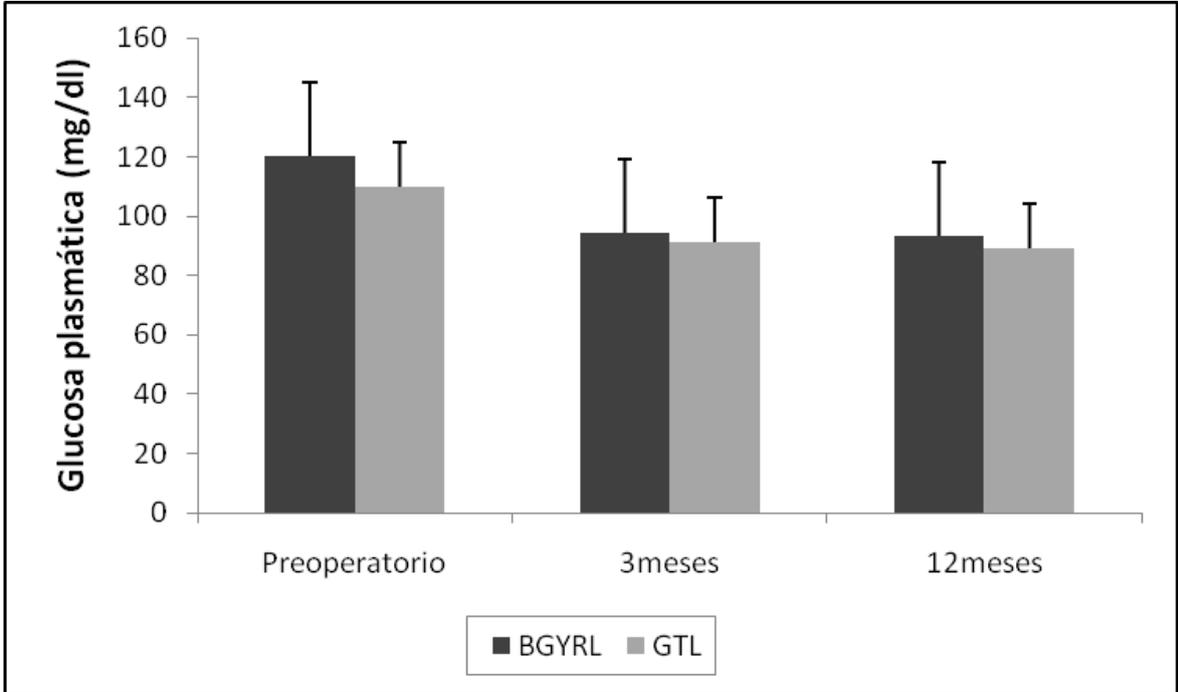


Figura 3. Niveles de insulina plasmática (mcUI/ml) en ayunas antes de la cirugía y a los 3 y 12 meses postquirúrgicos en ambos grupos. Test de U de Mann Whitney.

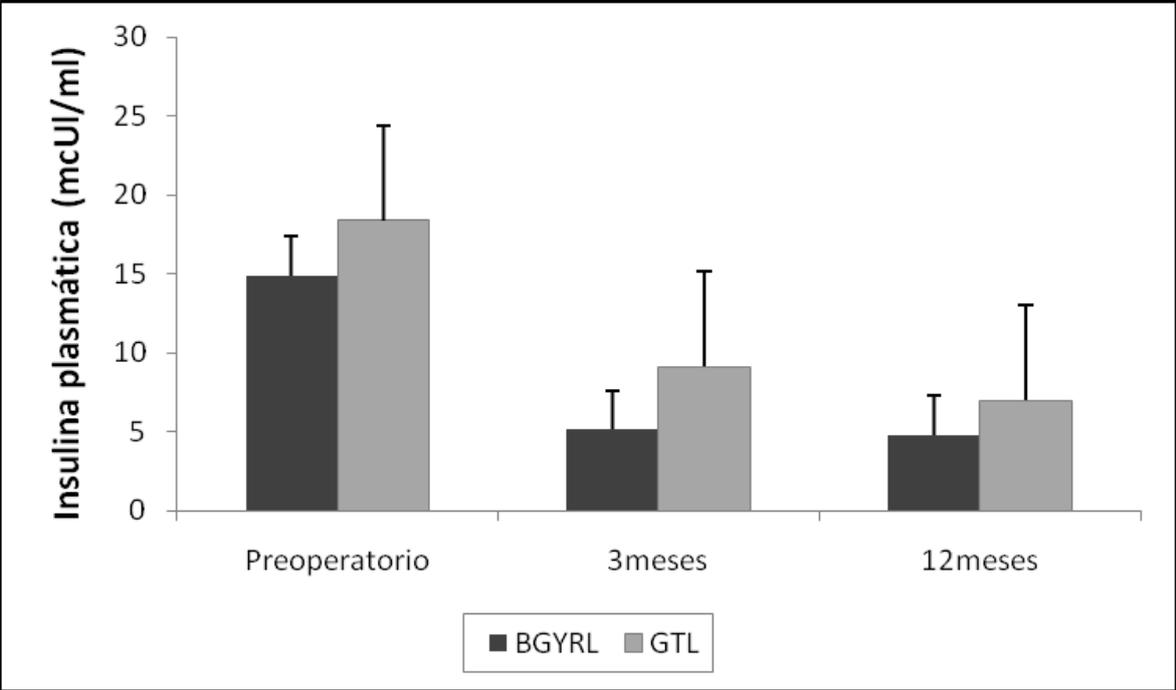


Figura 4. Análisis del índice HOMA-IR [Insulinemia (mcUI/ml) x Glicemia (mg/dl) / 405] en ayunas antes de la cirugía y a los 3 y 12 meses postquirúrgicos en ambos grupos. Test de U de Mann Whitney.

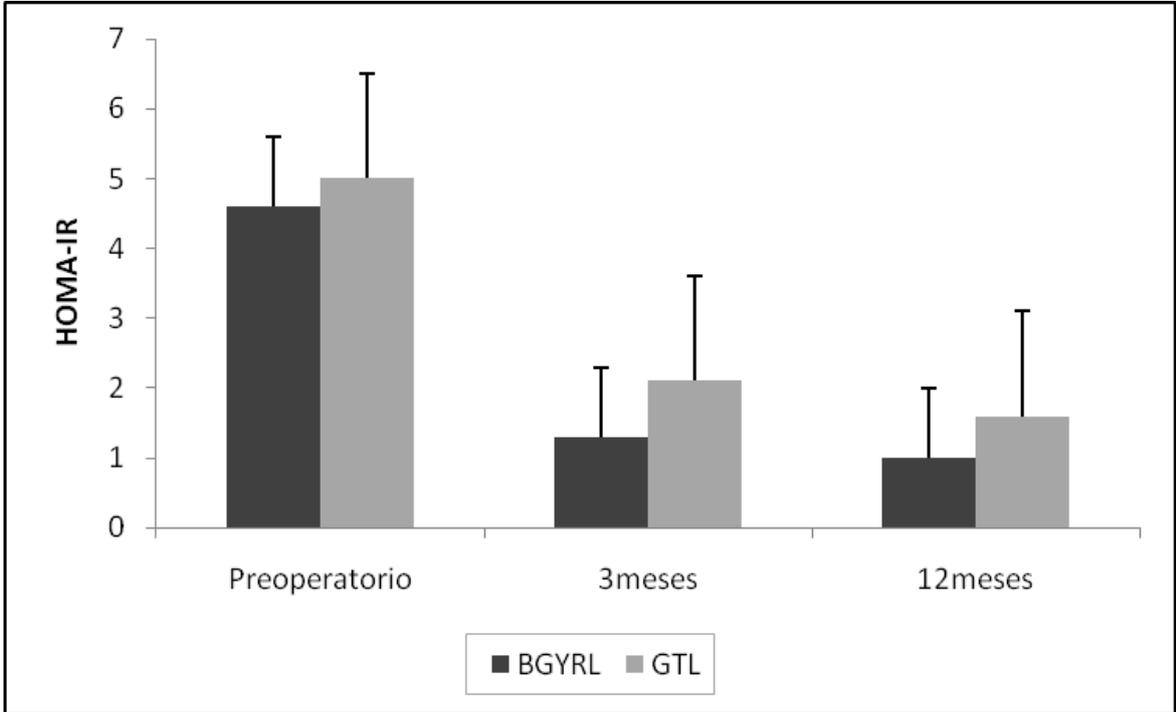


Figura 5. Análisis de los valores de grelina (pg/ml) antes de la cirugía y a los 3 y 12 meses postquirúrgicos en ambos grupos, en ayunas y a los 10 y 60 minutos tras la ingesta. Test de U de Mann Whitney.

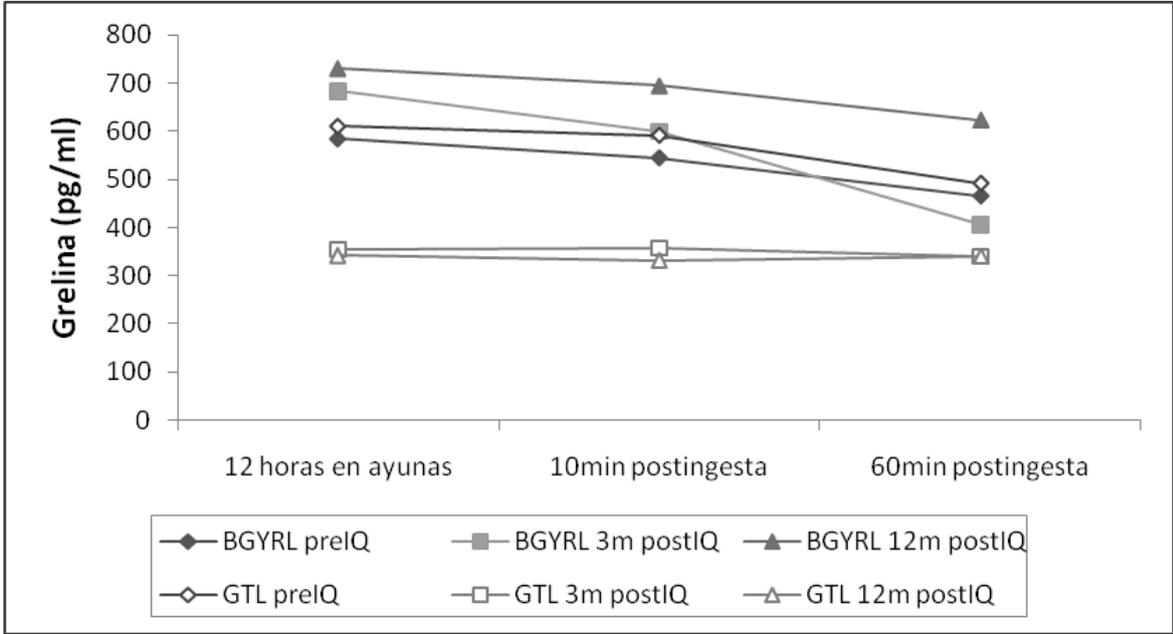


Figura 6. Análisis de los valores de leptina (pg/ml) antes de la cirugía y a los 3 y 12 meses postquirúrgicos en ambos grupos, en ayunas y a los 10 y 60 minutos tras la ingesta. Test de U de Mann Whitney.

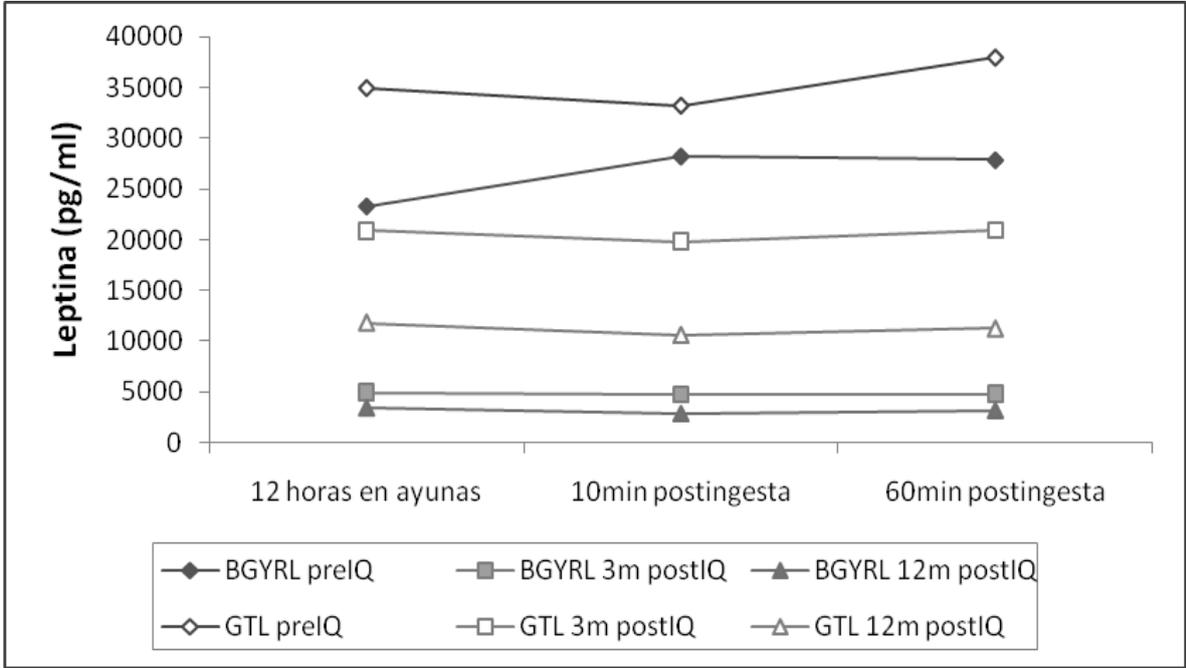


Figura 7. Análisis de los valores del péptido relacionado con el glucagón (GLP-1; pM/ml) antes de la cirugía y a los 3 y 12 meses postquirúrgicos en ambos grupos, en ayunas y a los 10 y 60 minutos tras la ingesta. Test de U de Mann Whitney.

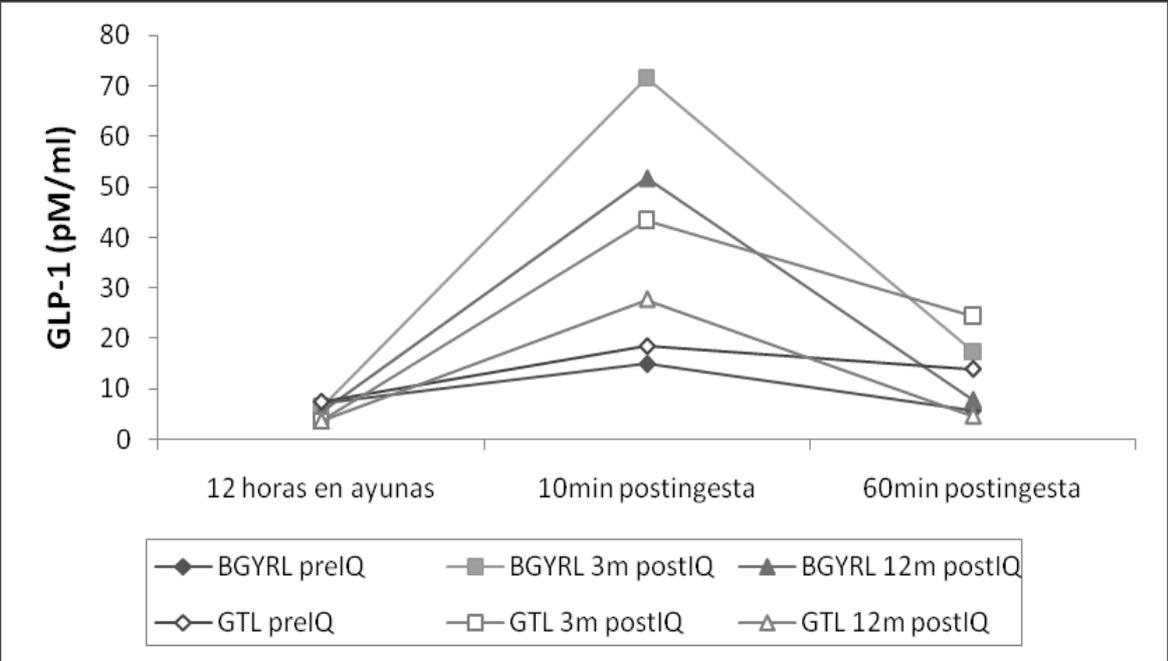


Figura 8. Análisis de los valores de péptido YY (PYY; pg/ml) antes de la cirugía y a los 3 y 12 meses postquirúrgicos en ambos grupos, en ayunas y a los 10 y 60 minutos tras la ingesta. Test de U de Mann Whitney.

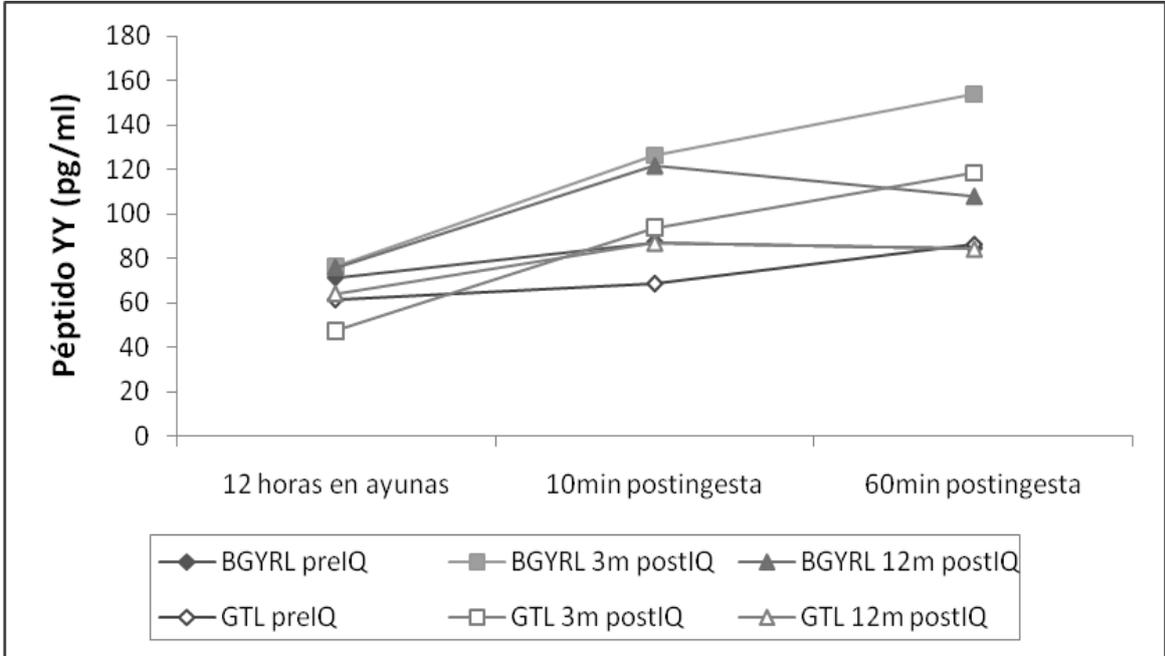
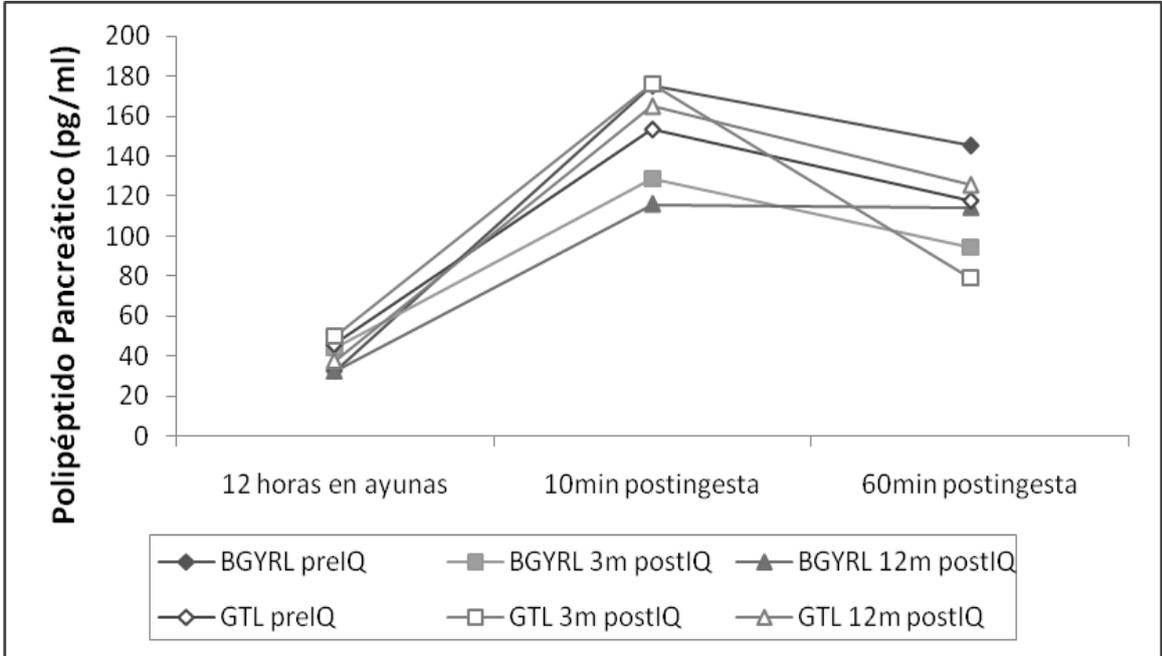


Figura 9. Análisis de los valores de polipéptido pancreático (PP; pg/ml) antes de la cirugía y a los 3 y 12 meses postquirúrgicos en ambos grupos, en ayunas y a los 10 y 60 minutos tras la ingesta. Test de U de Mann Whitney.



BIBLIOGRAFÍA

1. Aranceta J, Serra LI, Foz M, Moreno B y Grupo Colaborativo SEEDO. Prevalencia de Obesidad en España. *Med Clin (Barc)* 2005;125(12):460-6.
2. Aranceta J, Pérez C, Serra LI, Ribas L, Quiles J, Vioque J, Tur J, Mataix J, Llopis J, Tojo R, Foz M y Grupo Colaborativo para el Estudio de la Obesidad en España. Prevalencia de obesidad en España: resultados del estudio SEEDO 2000. *Med Clin (Barc)* 2003;120(16):608-12.
3. Sturm R. Increases in morbid obesity in the USA: 2000-2005. *Public Health* 2007; 121:492-496.
4. Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet* 2005;366(9492):1197-209.
5. Sjöström CD, Lissner L, Wedel H, Sjöström L. Reduction in incidence of diabetes, hipertension and lipids disturbances after intencional weight loss induced by bariatric surgery: the SOS Intervention Study. *Obes Res* 1999;7(5):477-84.
6. Kowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM, Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidente of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346(6):393-403.
7. Colquitt JL, Picot J, Loveman E, Clegg AJ. Surgery for obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;15(2):CD003641.
8. Sjöström L, Lindroos A, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, Dahlgren S, Larsson B, Narbro K, Sjöström CD, Sullivan M, Wedel H; Swedish Obese Subjects Study Scientific Group. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med* 2004;351:2683-2693.
9. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrbach K, Schoelles K. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2004;292:1724-1737.

10. Karmali S, Schauer P, Birch D, Sharma AM, Sherman V. Laparoscopic sleeve gastrectomy: an innovative new tool in the battle against the obesity epidemic in Canada. *Can J Surg* 2010;53(2):126-32.
11. Baltasar A, Serra C, Perez N, Bou R, Bengochea M, Ferri L. Laparoscopic sleeve gastrectomy: a multi-purpose bariatric operation. *Obes Surg* 2005;15:1124-1128.
12. Abu-Jaish W, Rosenthal RJ. Sleeve gastrectomy: a new surgical approach for morbid obesity. *Expert Rev gastroenterol Hepatol* 2010;4(1):101-19.
13. Ballantyne GH, Farkas D, Laker S, Wasielewski A. Short-term changes in insulin resistance following weight loss surgery for morbid obesity: laparoscopic adjustable gastric banding versus laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg* 2006;16(9):1189-97.
14. Adami GF, Cordera R, Camerini G, Marinari GM, Scopinaro N. Recovery of insulin sensitivity in obese patients at short term after biliopancreatic diversion. *J Surg Res*. 2003;113(2):217-21.
15. Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev* 2007;87:1409-1439.
16. Rubino F, Gagner M, Gentileschi P, Kini S, Fukuyama S, Feng J, Diamond E. The early effect of the Roux-en-Y gastric bypass on hormones involved in body weight regulation and glucose metabolism. *Ann Surg* 2004;240:236-42.
17. Rubino F, Forgione A, Cummings DE, Vix M, Gnuli D, Mingrone G, Castagneto M, Marescaux J. The mechanism of diabetes control after gastrointestinal bypass surgery reveals a role of the proximal small intestine in the pathophysiology of type 2 diabetes. *Ann Surg* 2006;244:741-49.
18. Karamanakos SN, Vagenas K, Kalfarentzos F, Alexandrides TK. Weight Loss, Appetite Suppression, and Changes in Fasting and Postprandial Ghrelin and Peptide-

YY levels After Roux-en-Y Gastric Bypass and Sleeve Gastrectomy. A Prospective, Double Blind Study. *AnnSurg*2008;247(3):401-7.

19. Peterli R, Wölnerhanssen B, Peters T, Devaux N, Kern B, Christoffel-Courtin C, Drewe J, von Flüe M, Beglinger C. Improvement in Glucose Metabolism After Bariatric Surgery: Comparison of Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass and Laparoscopic Sleeve Gastrectomy. A prospective Randomized Trial. *AnnSurgery* 2009;250(2):234-41.

21. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetología* 1985; 28: 412-9.

22. Goday A, Gabriel R, Ascaso JF, Franch J, Ortega R, martínez O, Lerones N, DESIRE study. Riesgo cardiovascular en sujetos con alta probabilidad de síndrome metabólico y resistencia a la insulina. Estudio DESIRE. *Rev Clin Esp* 2008;208(8):377-85).

23. Schauer PR, Burguera B, Ikramuddin S, Cottam D, Gourash W, Hamad G, Eid GM, Mattar S, Ramanathan R, Barinas-Mitchel E, Rao RH, Kuller L, Kelley D. Effect of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass on type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg* 2003;237:751-756.

24. Rubino F, Schauer PR, Kaplan LM, Cummings DE. Metabolic surgery to treat type 2 diabetes:clinical outcomes and mechanism of action. *Annu Rev med* 2010;61:393-411.

25. Angrisani L, Lorenzo M, Borrelli V. Laparoscopic adjustable gastric banding versus Roux-en-Y gastric bypass: 5-year results of a prospective randomized trial. *Surg Obes Relat Dis* 2007;3(2):127-32.

26. Biertho L, Steffen R, Ricklin T, Horber FF, Pomp A, Inabnet WB, Herron D, Ggner M. Laparoscopic gastric bypass versus laparoscopic adjustable gastric banding: a comparative study of 1,200cases. *J Am Coll Surg* 2003;197(4):536-44.
27. Maggard MA, Sugarman LR, Suttorp M, Maglione M, Sugerman HJ, Livingston EH, Nguyen NT, Li Z, Mojica WA, Hilton L, Rhodes S, Morton SC, Shekelle PG. Meta-analysis:surgical treatment of obesity. *Ann Inter Med* 2005;142:547-559.
28. le Roux CW, Aylwin SJ, Batterham RL, Borg CM, Coyle F, Prasad V, Shurey S, Ghatei MA, Patel AG, Bloom SR. Gut hormone profiles following bariatric surgery favor an anorectic state, facilitate weight loss, and improvement metabolic parameters. *Ann Surg* 2006;243:108-114.
29. Meier JJ, Gallwitz B, Salmen S, Goetze O, Holst JJ, Schmidt WE, nauck MA. Normalization of glucose concentrations and deceleration of gastric emptying after solid meals during intravenous glucagon-like peptide 1 in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol metab* 2003;88:2719-25.
30. Braghetto I, Davanzo C, Korn O, Csendes A, Valladares H, Herrera E, Gonzalez P, Papapietro K. *Obes Surg* 2009;19:1515-1521.
31. Vincent RP, le Roux CW. The satiety hormone peptide YY as a regulator of appetite. *J Clin Pathol* 2008;61(5):548-52.
32. Pournaras DJ, Osborne A, Hawkins SC, Mahon D, Ghatei MA, Bloom SR, Welbourn R, le Roux CW. *Obes Surg* 2010;20:56-60.
33. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999;402:656-660.
34. Tschöp M, Weyer C, Tataranni PA, Devanarayan V, Ravussin E, Heiman ML. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes* 2001;50:707-9.

35. Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, Breen PA, Ma MK, Dellinger EP, Purnell JQ. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 2002;346:1623-1630.
36. Yada T, Dezaki K, Sone H, Koizumi M, Damdindorj B, Nakata M, Kakei M. Ghrelin regulates insulin release and glycemia: physiological role and therapeutic potential. *Curr Diabetes Rev* 2008;4(1):18-23.
37. Kelesidis T, Kelesidis I, Chou S, Mantzoros CS. The role of leptin in human physiology: emerging clinical applications. *Ann Intern Med* 2010;152(2):93-100.
38. Liou JM, Lin JT, Lee WJ, Wang HP, Lee YC, Chiu HM, Wu MS. The serial changes of ghrelin and leptin levels and their relations to weight loss after laparoscopic minigastric bypass surgery. *Obes Surg* 2008;18(1):84-9.
39. Kotidis EV, Koliakos G, Papavramidis TS, Papavramidis ST. 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(5):554-9.
40. Geloneze B, Tambascia MA, Pareja JC, Repetto EM, Magna LA, Pereira SG. Serum leptin levels after bariatric surgery across a range of glucose tolerance from normal to diabetes. *Obes Surg* 2001;11:693-8.
41. Hickey MS, Pories WJ, MacDonald KG Jr, Cory KA, Dohm GL, Swanson MS, Israel RG, Barakat HA, Considine RV, Caro JF, Houmard JA. A new paradigm for type 2 diabetes mellitus: could it be a disease of the foregut? *Ann Surg* 1998;227:637-43.
42. Jayasena CN, Bloom SR. Role of gut hormones in obesity. *Endocrinol metab Clin North Am* 2008;37(3):769-87.

43. Vidal J, Ibarzabal A, Romero F, Delgado S, Momblán D, Flores L, Lacy A. Type 2 Diabetes mellitus and the Metabolic Syndrome Following Sleeve Gastrectomy in Severely Obese Subjects. *Obes Surg* 2008;18:1077-1082.
44. Laferrère B. Do we really know why diabetes remits after gastric bypass surgery? *Endocrine*. 2011 Aug 19. [Epub ahead of print].
45. Chambers AP, Jessen L, Ryan KK, Sisley S, Wilson-Pérez HE, Stefater MA, Gaitonde SG, Sorrell JE, Toure M, Berger J, D'Alessio DA, Woods SC, Seeley RJ, Sandoval DA. Weight-independent changes in blood glucose homeostasis after gastric bypass or vertical sleeve gastrectomy in rats. *Gastroenterology*. 2011 Sep;141(3):950-8. Epub 2011 Jul 12.
46. Promintzer-Schifferl M, Prager G, Anderwald C, Mandl M, Esterbauer H, Shakeri-Leidenmühler S, Pacini G, Stadler M, Bischof MG, Ludvik B, Luger A, Krebs M. Effects of gastric bypass surgery on insulin resistance and insulin secretion in nondiabetic obese patients. *Obesity (Silver Spring)*. 2011 Jul;19(7):1420-6.
47. Lee WJ, Chong K, Ser KH, Lee YC, Chen SC, Chen JC, Tsai MH, Chuang LM. Gastric bypass vs sleeve gastrectomy for type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Arch Surg*. 2011 Feb;146(2):143-8.
48. Benedix F, Westphal S, Patschke R, Granowski D, Luley C, Lippert H, Wolff S. Weight loss and changes in salivary ghrelin and adiponectin: comparison between sleeve gastrectomy and Roux-en-Y gastric bypass and gastric banding. *Obes Surg*. 2011 May;21(5):616-24.
49. [Woelnerhanssen B](#), [Peterli R](#), [Steinert RE](#), [Peters T](#), [Borbély Y](#), [Beglinger C](#).

Effects of postbariatric surgery weight loss on adipokines and metabolic parameters: comparison of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and laparoscopic sleeve gastrectomy-a prospective randomized trial. [Surg Obes Relat Dis](#). 2011 Mar 21. [Epub ahead of print].

50. Gill RS, Birch DW, Shi X, Sharma AM, Karmali S. Sleeve gastrectomy and type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Surg Obes Relat Dis* 2010;6(6):707-13.

51. Chouillard EK, Karaa A, Elkhoury M, Greco VJ. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass versus laparoscopic sleeve gastrectomy for morbid obesity: case-control study. *Surg Obes Relat Dis*. 2011 Jul-Aug;7(4):500-5.

52. Leyba JL, Aulestia SN, Llopis SN. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass versus laparoscopic sleeve gastrectomy for the treatment of morbid obesity. A prospective study of 117 patients. *Obes Surg*. 2011 Feb;21(2):212-6.

53. [Rabiee A](#), [Magruder JT](#), [Salas-Carrillo R](#), [Carlson O](#), [Egan JM](#), [Askin FB](#), [Elahi D](#), [Andersen DK](#). Hyperinsulinemic hypoglycemia after Roux-en-Y gastric bypass: unraveling the role of gut hormonal and pancreatic endocrine dysfunction. *J Surg Res*. 2011 May 15;167(2):199-205.

54. Clifton PM. Bariatric surgery: results in obesity and effects on metabolic parameters. *Curr Opin Lipidol*, 2001 Feb; 22(1):1-5.

55. Gill RS, Karmali S, Sharma AM. Treating type 2 diabetes mellitus with sleeve gastrectomy in obese patients. *Obesity (silver spring)*. 2011 Apr; 19(4):701-2.

56. Garrido-Sanchez L, Murri M, Rivas-Becerra J, Ocaña-Wihelmi L, Cohen RV, Garcia-Fuentes E, Tinahones FJ: Bypass of the duodenum improves insulina resistance much more rapidly than sleeve gastrectomy. *Surg Obes Relat Dis*. 2011 Mar 31 [Epub ahead of print].

57. Arroyo K, Kini SU, Harvey JE, Herron DM. Surgical therapy for diabetes. *Mt Sinai J Med*. 2010;77(5):418-30.

58. Spector D, Shikora S. Neuro-modulation and bariatric surgery for type 2 diabetes mellitus. *Int J Clin Pract Suppl.* 2010;(166):53-8.