



UNIVERSIDAD DE MURCIA

FACULTAD DE MEDICINA

**SEÑALES NEUROHORMONALES TRAS GASTRECTOMÍA
TUBULAR Y BY-PASS GÁSTRICO
IMPLICACIÓN EN LA PÉRDIDA DE PESO Y RESOLUCIÓN
DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2**

Doña María Inmaculada Navarro García

2015



UNIVERSIDAD DE MURCIA

FACULTAD DE MEDICINA

**SEÑALES NEUROHORMONALES TRAS GASTRECTOMÍA
TUBULAR Y BY-PASS GÁSTRICO**

**IMPLICACIÓN EN LA PÉRDIDA DE PESO Y RESOLUCIÓN
DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2**

Doctoranda:

Doña María Inmaculada Navarro García

Directores:

Don José Luis Vázquez Rojas

Doña María Jesús Periago Castón


2015



D. Joaquín García-Estañ López, Catedrático de Universidad del Área de Fisiología y Presidente Comisión Académica programa doctorado * Ciencias Clínicas en Medicina, INFORMA:

Que una vez evaluado, de conformidad con el procedimiento establecido en el artículo 21 del Reglamento de doctorado de la Universidad de Murcia, el expediente completo de la tesis doctoral titulada "SEÑALES NEUROHORMONALES TRAS GASTRECTOMÍA TUBULAR Y BY-PASS GÁSTRICO. IMPLICACIÓN EN LA PÉRDIDA DE PESO Y RESOLUCIÓN DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2", realizada por D^a **MARÍA INMACULADA NAVARRO GARCÍA**, bajo la inmediata dirección y supervisión de D. JOSÉ LUIS VÁZQUEZ ROJAS Y MARÍA JESÚS PERIAGO CASTÓN, esta Comisión Académica, en sesión celebrada en fecha 16 de junio de 2015, ha dado su autorización para su presentación ante la Comisión General de Doctorado.

Murcia, a 16 de Junio de 2015


Fdo.: Joaquín García-Estañ López

Doctorando: D^a. MARÍA INMACULADA NAVARRO GARCÍA

**Informe del Departamento para alumnos del RD 778/1998. *Informe de La Comisión Académica del Programa para alumnos del RD 56/2005 y RD 1393/2007.*



UNIVERSIDAD DE
MURCIA

D. José Luis Vázquez Rojas, Profesor Contratado Doctor del Área de Cirugía del Departamento de Cirugía, Obstetricia, Ginecología y Pediatría y D^a. María Jesús Periago Castón, Catedrática de Universidad del Área de Nutrición y Bromatología, del Departamento de Tecnología de los Alimentos, Nutrición y Bromatología,

A U T O R I Z A N:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada **“Señales Neurohormonales tras Gastrectomía Tubular y By-pass Gástrico. Implicaciones en la Pérdida de Peso y Resolución de la Diabetes Mellitus tipo 2”**, realizada por D^a María Inmaculada Navarro García, bajo nuestra inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 25 de Junio de 2015

Fdo.: José Luis Vázquez Rojas

Fdo.: M^a Jesús Periago Castón

A Fran y a mis padres

AGRADECIMIENTOS

La presente tesis doctoral es el fruto de un largo camino al que han contribuido muchas personas, de forma directa o indirecta. Cada vez que emprendía un nuevo reto, conocía personas fascinantes y dispuestas a colaborar, enseñar, animar y estimular en la consecución de cada objetivo.

En primer lugar quiero agradecer a todos los que de algún modo me apoyaron para que esta meta fuera alcanzada, el gran compañero de mi vida Fran, mis padres a los que todo les debo y a mis hermanas/o que siempre tuvieron una palabra de aliento.

A Don José Luis Vázquez Rojas, mi jefe y director de tesis, por su esfuerzo, dedicación y confianza en mi trabajo.

A Doña María Jesús Periago Castón, co-directora, por su ayuda incondicional y porque sus palabras estimulaban mi creatividad.

Al grupo de Obesidad Mórbida de Cartagena, encabezado por el Doctor Rafael Gonzalez-Costea y a las Doctoras María Balsalobre Salmeron, Nuria Torregrosa Pérez y Arancha García Lopez. Por su colaboración y fuerza para impulsar la culminación de esta tesis doctoral.

A la Doctora Elena Romera Barba y el Doctor José Antonio García Marcilla, por su comprensión, ánimo y compañía.

Al Doctor Luciano Consuegra-Sánchez, Cardiólogo y mi gran apoyo estadístico, por su paciencia y dedicación.

A la Doctora María Dolores Albaladejo Otón, jefa de Servicio de Laboratorio del hospital Santa Lucía de Cartagena, por sus consejos y disponibilidad absoluta.

A quién de forma altruista me enseñó y ayudó en mis primeros pasos por el laboratorio, gracias Gala y Mamen.

A los compañeros/as de Hospitalización y Consultas Externas de Cirugía, porque sin su esfuerzo, coordinación y colaboración no hubiera acabado esta tesis doctoral.

Y por último, al Servicio de Cirugía General del Hospital Santa Lucía de Cartagena, por sus enseñanzas y cordialidad.

ABREVIATURAS Y NIVELES DE EVIDENCIA

- **Aa:** Aminoácidos
- **ADA:** American Diabetes Association
- **ATP III:** Adult Treatment Panel III
- **ASBS:** American Society for Bariatric Surgery
- **AGRP:** Proteína asociada a aoguti
- **Á-MSH:** Hormona estimulante de alfa melanocitos
- **ADOs:** Antidiabéticos orales
- **ASA:** American Society of Anesthesiologists
- **AST:** aspartato aminotransferasa
- **ALT:** alanina aminotransferasa
- **BP:** Bypass Gástrico
- **BP-H:** By-pas gástrico hormonal
- **CC:** Circunferencia de Cintura
- **CPAP:** Presión Aérea Positiva Continua
- **CART:** Cocaína anfetamina
- **DM tipo 2:** Diabetes Mellitus tipo 2
- **DPP-IV:** Enzima plasmática dipéptido-petidasa IV
- **DYI:** Derivación Yeyuno-Ileal
- **EHNA:** Enfermedad de Hígado graso No Alcohólica
- **ERGE:** Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico
- **EEUU:** Estados Unidos
- **FA:** fosfatasa alcalina
- **F:** French
- **GLP-1:** Glucagon like peptide-1
- **GLP-2:** Glucagon like peptide-1
- **GIP:** Polipeptido Insulinotrópico Glucosa dependiente
- **GT:** Gastrectomía Tubular
- **GT-H:** Gastrectomía tubular hormonal
- **GHS-R:** Growth Hormone Secretagogue-Receptor
- **GOAT:** O-aciltransferasa de ghrelina
- **GH:** Hormona del Crecimiento
- **GPR:** Receptor acoplado a proteínas
- **GPO:** método del glicol fosfato oxidasa
- **HTA:** Hipertensión Arterial
- **HOMA-IR:** Homeostasis Model Assesment of Insulin Resistance
- **HPLC:** high performance liquid chromatography
- **HDL:** high density lipoprotein
- **IMC (BMI):** Índice de Masa Corporal
- **ICC:** Índice de Cintura Cadera
- **IR:** Insulinorresistencia

- **IDF:** International Diabetes Federation
- **IL-6:** Interleuquina
- **ISRS:** Inhibidor Selectivo de la Recaptación de Serotonina
- **IFSO:** International Federation of Surgery Obesity
- **IGF-1:** Factor de crecimiento insulínico tipo 1
- **IC:** Intervalo de Confianza
- **IFFC:** Federación Internacional de Clínica Química
- **LDL:** low density lipoprotein
- **mg/dl:** miligramo/decilitro
- **μUI/ml:** microunidades/militro
- **NCEP's:** National Cholesterol Education Program
- **NIH:** Instituto Nacional de Salud Americano
- **NHANES-III:** National Health and Nutrition Examination Survey
- **NPY:** Neuropeptido Y
- **Ng/ml:** Nanogramos/mililitro
- **NS:** No significativo
- **OMS:** Organización Mundial de la Salud
- **POMC:** Proopiomelanocortina
- **PCR:** Proteína C Reactiva
- **PAI-1:** Activador del plasminógeno
- **PYY₍₃₋₃₆₎:** Péptido YY₍₃₋₃₆₎
- **PP:** Polipeptido Pancreático
- **PSP:** Porcentaje de Sobrepeso Perdido
- **PEIMC:** Porcentaje de Exceso de IMC perdido
- **PREOP. :** Preoperatorio
- **Pg/ml:** Picogramos/mililitro
- **Kg:** Kilogramo
- **Kg/m²:** Kilogramo/metro cuadrado
- **RIA:** Radioinmunoanálisis
- **SAOS:** Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño
- **SM:** Síndrome Metabólico
- **SECO:** Sociedad Española de Cirugía de la Obesidad
- **SEEDO:** Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad
- **SADI'S:** Single Anastomosis Duodenoileal Bypass with Sleeve
- **SEEN:** Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN)
- **SED:** Sociedad Española de Diabetes
- **TEP:** Tromboembolismo Pulmonar
- **TVP:** Trombosis Venosa Profunda
- **UI/L:** unidad internacional/litro
- **VLCD:** Very low calories diets
- **Y-GT:** gamma-glutamyltransferasa

NIVELES DE EVIDENCIA	
<i>Nivel de evidencia</i>	<i>Tipos de estudio</i>
I	Al menos un ensayo clínico controlado y aleatorizado diseñado de forma apropiada.
II-1	Ensayos clínicos controlados bien diseñados, pero no aleatorizados.
II-2	Estudios de cohortes o de casos y controles bien diseñados, preferentemente multicéntricos.
II-3	Múltiples series comparadas en el tiempo, con o sin intervención y resultados sorprendentes en experiencias no controladas.
III	Opiniones basadas en experiencias clínicas, estudios descriptivos, observaciones clínicas o informes de comités de expertos.

GRADOS DE RECOMENDACION	
<i>Grado de recomendación</i>	<i>Nivel de evidencia</i>
A	Extremadamente recomendable: buena evidencia de que la medida es eficaz y los beneficios superan ampliamente a los perjuicios.
B	Recomendable: al menos moderada evidencia de que la medida es eficaz y los beneficios superan a los perjuicios.
C	No recomendable ni desaconsejable: al menos moderada evidencia de que la medida es eficaz, pero los beneficios son muy similares a los perjuicios y no puede justificarse una recomendación general.
D	Desaconsejable: al menos moderada evidencia de que la medida es ineficaz o de que los perjuicios superan a los beneficios.
I	Evidencia insuficiente, de mala calidad o contradictoria: el balance entre beneficios y perjuicios no puede ser determinado.

INDICE

ABREVIATURAS Y NIVELES DE EVIDENCIA	3
1-INTRODUCCIÓN.....	13
1.1-CONCEPTO DE OBESIDAD	13
1.2-MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS.....	13
1.3-EPIDEMIOLOGÍA	15
1.4-ETIOPATOGENIA	15
1.5-ETIOLOGÍA Y GENÉTICA.....	16
1.5.1-GENES DE LA OBESIDAD.....	16
1.5.1.1-OBESIDAD MONOGÉNICA.....	16
1.5.1.2-POLIMORFISMOS GENÉTICOS RESULTANTES EN OBESIDAD	17
1.5.2-SÍNDROMES CON OBESIDAD.....	17
1.6-COMORBILIDADES DE LA OBESIDAD	18
1.6.1-HIPERTENSIÓN ARTERIAL (HTA).....	19
1.6.2-SÍNDROME DE APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO (SAOS).....	20
1.6.3-DISLIPEMIAS.....	20
1.6.4-AFECTACIÓN HEPÁTICA Y DE LA VESÍCULA BILIAR.....	21
1.6.5-REFLUJO GASTRO-ESOFÁGICO.....	21
1.6.6- ASOCIACIÓN CON NEOPLASIAS	21
1.6.7-DIABETES MELLITUS TIPO 2.....	22
1.6.7.1-INSULINA Y PÉPTIDO C	23
1.6.7.2-ÍNDICE HOMA	24
1.6.8-SÍNDROME METABÓLICO	25
1.7-TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD MÓRBIDA.....	26
1.7.1-OBJETIVOS	26
1.7.2-TRATAMIENTO MÉDICO.....	27
1.7.2.1-TRATAMIENTO DIETÉTICO	27

1.7.2.2-EJERCICIO FÍSICO.....	27
1.7.2.3-TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO	28
1.7.2.4-RESULTADOS TRATAMIENTO MÉDICO.....	29
1.7.3-TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.....	30
1.7.3.1-CRITERIOS Y SELECCIÓN DE PACIENTES.....	30
1.7.3.2-EQUIPOS Y PROTOCOLOS MULTIDISCIPLINARIOS	32
1.7.3.3-CONTRAINDICACIONES	32
1.7.3.5-RESULTADOS TRATAMIENTO QUIRÚRGICO	35
1.8-TÉCNICAS QUIRÚRGICAS EN CIRUGÍA BARIÁTRICA	36
1.8.1-HISTORIA DE LA CIRUGÍA BARIÁTRICA	36
1.8.2-BY-PASS GÁSTRICO (BP).....	38
1.8.2.1-DESCRIPCIÓN	38
1.8.2.2-RESULTADOS	40
1.8.3-GASTRECTOMÍA TUBULAR (GT)	40
1.8.3.1-DESCRIPCIÓN	40
1.8.3.2-RESULTADOS	42
1.8.4-BP VERSUS GT: EVIDENCIA CIENTÍFICA.....	42
1.9-SEÑALES NEUROHORMONALES IMPLICADAS EN LA OBESIDAD .	43
1.9.1-GHRELINA	44
1.9.2-PÉPTIDO SIMILAR AL GLUCAGÓN TIPO 1 (GLP-1)	47
1.9.3-PEPTIDO YY(PYY).....	48
1.9.4-EFECTOS DE LA CIRUGÍA BARIÁTRICA EN LAS SEÑALES NEUROHORMONALES	50
1.10-DIABETES MELLITUS Y CIRUGÍA METABÓLICA	52
1.10.1-MECANISMOS IMPLICADOS	55
1.10.2-PRESENTE Y FUTURO DE LA CIRUGÍA METABÓLICA	58
2-JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	59
3-OBJETIVOS	60
4- MATERIAL Y MÉTODOS.....	61

4.1-DISEÑO DEL ESTUDIO.....	61
4.2-MATERIAL	61
4.2.1-PACIENTES	61
4.2.2-CRITERIOS DE INCLUSIÓN	61
4.2.3-CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	62
4.2.4- PROTOCOLO DE ESTUDIO	63
4.2.5-MEDIDAS PREVENTIVAS	65
4.2.6-TÉCNICAS QUIRÚRGICAS.....	66
4.2.7-CUIDADOS POSTOPERATORIOS.....	67
4.3-MÉTODOS.....	68
4.3.1-METODOLOGÍA DEL TRATAMIENTO DIETÉTICO	68
4.3.2-METODOLOGÍA DEL ESTUDIO ANTROPOMÉTRICO	69
4.3.2.1-PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS	69
4.3.2.2-PARÁMETROS EVOLUTIVOS	69
4.3.2.3-CRITERIOS DE ÉXITO O DE FRACASO.....	69
4.3.3-METODOLOGÍA DEL ESTUDIO DE LAS COMORBILIDADES	70
4.3.4-METODOLOGÍA DEL ESTUDIO DE LAS COMPLICACIONES	71
4.3.5-METODOLOGÍA DEL ESTUDIO ANALÍTICO	72
4.3.5-METODOLOGÍA ESTADÍSTICA	76
4.3.6-CARACTERÍSTICAS DE EDICIÓN	77
5-RESULTADOS.....	78
5.1-ESTUDIO CLÍNICO.....	78
5.1.1-VARIABLES PREOPERATORIAS	78
5.1.1.1-VARIABLES DEMOGRÁFICAS	78
5.1.1.1.1-Sexo	78
5.1.1.1.2-Edad.....	78
5.1.1.1.3-Medidas Antropométricas	78
5.1.1.2-COMORBILIDADES Y RIESGO PREOPERATORIO	78

5.1.1.2.1-Diabetes.....	78
5.1.1.2.2-HTA.....	79
5.1.1.2.3-SAOS.....	79
5.1.1.2.4-Hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia.....	80
5.1.1.2.5-Clasificación del Riesgo Preoperatorio (ASA).....	80
5.1.1.3-VARIABLES ANALÍTICAS.....	81
5.1.1.3.1-Glucosa, insulina, péptido-C, HOMA y HbA1c.....	81
5.1.1.3.2-Colesterol total, HDL-C, LDL-C, Triglicéridos.....	81
5.1.1.3.3-Función hepática.....	81
5.1.1.3.4-PCR, Interleuquina-6.....	82
5.1.2-VARIABLES TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.....	82
5.1.2.1-TIEMPO OPERATORIO.....	82
5.1.2.2-CONVERSIÓN.....	82
5.1.2.3-COMPLICACIONES PERIOPERATORIAS.....	83
5.1.2.4-COMPLICACIONES PRECOCES.....	83
5.1.2.5-COMPLICACIONES TARDÍAS.....	84
5.1.2.6-MORTALIDAD.....	84
5.1.2.7-SEGUIMIENTO.....	84
5.1.3-VARIABLES POSTOPERATORIAS.....	85
5.1.3.1-VARIABLES PONDERALES.....	85
5.1.3.1.1-Peso.....	85
5.1.3.1.2-Porcentaje de sobrepeso perdido (PSP).....	85
5.1.3.1.3-IMC.....	85
5.1.3.1.4-Porcentaje de exceso IMC perdido (PEIMCP).....	86
5.1.3.2-VARIABLES ANALÍTICAS.....	86
5.1.3.2.1-Glucosa, insulina, péptido-C, HOMA y HbA1c.....	86
5.1.3.2.2-Colesterol total, HDL-C, LDL-C, Triglicéridos.....	87
5.1.3.2.3-Función hepática.....	88
5.1.3.2.4-PCR, Interleuquina-6.....	89
5.1.3.3-COMORBILIDADES.....	89

5.1.3.3.1-Diabetes.....	89
5.1.3.3.2-HTA.....	90
5.1.3.3.3-SAOS.....	90
5.1.3.3.4-Hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia.....	90
5.1.4-ANÁLISIS DE REGRESION LOGÍSTICA BINARIA.....	92
5.1.4.1-VARIABLES PREDICTORES DE REMISIÓN DE LA DM TIPO 2	92
5.2-ESTUDIO HORMONAL.....	93
5.2.1-VARIABLES PREOPERATORIAS	94
5.2.1.1-VARIABLES DEMOGRÁFICAS	94
5.2.1.1.1-Sexo.....	94
5.2.1.1.2-Edad.....	94
5.2.1.1.3-Medidas Antropométricas	94
5.2.1.2-COMORBILIDADES Y RIESGO PREOPERATORIO	94
5.2.1.2.1-Diabetes.....	94
5.2.1.2.2-HTA.....	95
5.2.1.2.3-SAOS.....	95
5.2.1.2.4-Hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia.....	95
5.2.1.2.5-ASA	96
5.2.2-VARIABLES POSTOPERATORIAS.....	97
5.2.2.1-VARIABLES PONDERALES.....	97
5.2.2.1.1-Peso	97
5.2.2.1.2-Porcentaje de sobrepeso perdido (PSP).....	97
5.2.2.1.3-IMC	97
5.2.2.1.4-Porcentaje de exceso IMC perdido (PEIMCP)	98
5.2.2.2-VARIABLES ANALÍTICAS.....	98
5.2.2.2.1-Glucosa, insulina, péptido-C, HOMA y HbA1c	98
5.2.2.3-VARIABLES HORMONALES.....	99
5.2.2.3.1-Ghrelina acilada	99
5.2.2.3.2-GLP-1 activa	99
5.2.2.3.3-PYY total.....	100

5.2.2.4-COMORBILIDADES	101
5.2.2.4.1-Diabetes.....	101
5.2.2.4.2-HTA.....	101
5.2.2.4.3-SAOS.....	101
5.2.2.4.4-Hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia.....	101
5.2.3-ANÁLISIS DE CORRELACIÓN.....	102
5.2.3.1. GHRELINA ACILADA	102
5.2.3.1.1- Ghrelina acilada e insulina preoperatorio / 12° mes.....	102
5.2.3.1.2-Ghrelina acilada y péptido C preoperatorio / 12° mes	102
5.2.3.1.3- Ghrelina acilada e IMC preoperatorio / 12° mes.....	103
5.2.3.2. INSULINA Y PÉPTIDO C.....	103
5.2.3.2.1-Insulina y péptido C preoperatorio / 12° mes.....	103
5.2.4-COMPORTAMIENTO HORMONAL EN DM / NO DM.....	103
5.2.4.1. GLP-1 ACTIVA.....	103
5.2.4.1.1-Grupo BP-h	103
5.2.4.1.2-Grupo GT-h.....	104
5.2.4.2. PYY TOTAL	104
5.2.4.2.1-Grupo BP-h	104
5.2.4.2.2-Grupo GT-h.....	104
6-DISCUSIÓN.....	105
7-CONCLUSIONES	129
8-ANEXOS	130
ANEXO 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO	130
ANEXO 2. DIAGRAMA DE PROCESOS, DIETA Y REVISIONES.....	132
ANEXO 2a. DIAGRAMA DE ACTUACIÓN. PACIENTE OBESO MÓRBIDO.	132
ANEXO 2b. CALENDARIO DE REVISIONES PARA PACIENTE INTERVENIDO DE CIRUGÍA BARIÁTRICA.	133
ANEXO 2c. RECOMENDACIONES NUTRICIONALES PARA PERSONAS DIAGNOSTICADAS DE OBESIDAD MÓRBIDA SOMETIDAS A TRATAMIENTO QUIRÚRGICO “ DIETA POR FASES”.....	134

ANEXO 3. PROTOCOLO VÍA CLÍNICA	138
ANEXO 4. TABLAS Y FIGURAS	165
ANEXO 5. PROTOCOLO MILLIPLEX MAP KIT.....	242
9-BIBLIOGRAFÍA.....	266

1-INTRODUCCIÓN

La obesidad es una enfermedad compleja con dimensiones sociales y psicológicas características. Afecta a casi todos los grupos de edad y a los diferentes niveles socioeconómicos, sigue aumentando en todo el mundo y amenaza con abrumar a los países desarrollados y en desarrollo.

1.1-CONCEPTO DE OBESIDAD

La obesidad se define por la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹ como una enfermedad crónica en la que existe un acúmulo excesivo de energía en forma de grasa, que tiene efectos adversos en la salud y en la duración de la vida. Este acúmulo excesivo de grasa suele asociarse con un aumento del peso corporal por lo que la valoración clínica de la obesidad suele relacionarse con el peso. La evaluación del exceso de peso se realiza en función del índice de masa corporal, una herramienta que correlaciona el peso con la altura.

1.2-MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS

La valoración del peso corporal total por sí sola no es indicativa de obesidad ya que la altura del individuo va a contribuir en gran medida a determinar si ese peso es adecuado o excesivo. Por ello, se suele utilizar el Índice de Masa Corporal (IMC en español o BMI en inglés) para evaluar si un individuo tiene un peso adecuado. Este Índice, también llamado de Quetelet, se calcula dividiendo el peso en kg por el cuadrado de la talla en metros.

$$\text{IMC: peso (kg)/ [talla (m)]}^2$$

La OMS ha establecido una clasificación basándose en los valores del IMC¹:

Categoría	Valores de IMC (kg/m²)
Bajo peso	< 18,5
Normopeso	18,5 – 24,9
Sobrepeso	25 – 29,9
Obesidad grado I	30 – 34,9
Obesidad grado II	35 – 39,9
Obesidad grado III (mórbida)	≥ 40

Tabla I. Clasificación según IMC.

Pero la utilización exclusiva del IMC no permite determinar la gravedad de la obesidad de un paciente, ya que hay que valorar el riesgo cardiovascular y las comorbilidades asociadas que puedan condicionar un riesgo vital para el paciente y una reducción ponderal de su supervivencia. La distribución de la grasa en el cuerpo influye en la gravedad de la obesidad. La distribución central de la grasa² (acumulada en el tronco, con un aumento significativo de la grasa visceral abdominal) suele asociarse con más frecuencia al desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 (DM tipo 2), hipertensión arterial (HTA) e hiperlipidemia, el conocido síndrome metabólico. El fenotipo “androide” con distribución central de grasa asocia mayor riesgo cardiovascular que el fenotipo “ginecoide” en el que la grasa se acumula en la periferia, fundamentalmente en la región glúteo-femoral³.

Una medida objetiva de la distribución de la grasa corporal es el Índice Cintura Cadera (ICC). Debe medirse con el paciente en bipedestación, la cintura se mide en un punto intermedio situado por debajo del reborde costal y por encima de la cresta ilíaca. La circunferencia de la cadera se define como la mayor circunferencia sobre las nalgas a nivel de los trocánteres mayores. El ICC se define como la circunferencia de cintura (CC) dividida entre la circunferencia glútea. Se considera que aumenta el riesgo cardiovascular cuando el ICC es >1.0 en los hombres y >0.85 en las mujeres.

La CC por sí sola se correlaciona bien con la grasa visceral y resulta mejor indicador de la misma que el ICC. El valor de esta circunferencia se correlaciona directamente con el riesgo cardiovascular; este riesgo aumenta significativamente cuando la CC es mayor de 102 cm en los hombres y mayor de 88 cm en las mujeres.

Categoría	IMC (kg/m ²)	Riesgo de enfermedad	
		Mujer ≤88cm Hombre ≤102cm	Mujer >88cm Hombre >102cm
Bajo peso	< 18,5		
Normopeso	18,5 – 24,9		
Sobrepeso	25 – 29,9	Aumentado	Alto
Obesidad grado I	30 – 34,9	Alto	Muy alto
Obesidad grado II	35 – 39,9	Muy alto	Muy alto
Obesidad grado III (mórbida)	≥ 40	Extremadamente alto	Extremadamente alto

Tabla II. Clasificación del riesgo de enfermedad según la CC.

1.3-EPIDEMIOLOGÍA

En Europa la prevalencia de la obesidad varía considerablemente según los países y dentro de cada país por regiones. Se estima que más de la mitad de los europeos entre 35 y 65 años tienen sobrepeso u obesidad⁴. La OMS estimó en 2008 que en la población mundial existían 1.500 millones de individuos con sobrepeso, 200 millones de hombres, 300 millones de mujeres con obesidad y 18 millones de niños menores de cinco años se clasificaban con sobrepeso¹.

Contrariamente al pensamiento de la población general, la epidemia de obesidad no se limita a sociedades industrializadas; en los países en vías de desarrollo, se estima que más de 115 millones de personas sufren de problemas relacionados con la obesidad⁴. Nuestro país es uno de los más afectados de la Unión Europea por este problema, especialmente en el caso de la obesidad infantil donde se ha pasado de un 5 a un 19.1% en los últimos 10 años, con un 26.1% añadido de sobrepeso. En el caso de los mayores de 18 años en España, la prevalencia de sobrepeso se sitúa en un 39.4% y la obesidad en un 15.5%, siendo mayor en las mujeres (17.5%) que en los varones (13.2%) según datos de la Encuesta Nacional de Salud⁵.

Además de un problema grave que afecta a la salud de la población, la obesidad se ha convertido en una pesada carga para el sistema sanitario; se estima que un 7% del gasto sanitario total se debe a problemas relacionados con la obesidad (sin considerar la cirugía bariátrica); según datos actualizados en 2011, la obesidad consume unos 2.880 millones de euros anuales. En los países europeos la obesidad supone un aumento del gasto sanitario per cápita del 20%, siendo el aumento en gasto farmacéutico superior al 68% que en los pacientes normopeso¹.

En general, aunque los hombres pueden tener tasas más altas de sobrepeso, las mujeres tienen mayores tasas de obesidad. Por tanto, la obesidad asocia gran número de comorbilidades como la diabetes mellitus tipo 2, enfermedades cardiovasculares, la hipertensión, los accidentes cerebrovasculares y ciertos tipos de cáncer, relacionadas con la dieta y que afectan a la calidad de vida aumentando el riesgo de muerte prematura por estas enfermedades crónicas graves⁶⁻⁸.

En un trabajo publicado recientemente por Kitahara et al. (2014)⁹, donde se realizó un metanálisis de 20 estudios prospectivos en Estados Unidos, Suecia y Australia, la obesidad grado III (IMC>40 kg/m²) se asoció con tasas sustancialmente elevadas de mortalidad total. La mayoría de las muertes son causadas por enfermedad cardíaca, cáncer y diabetes, con una disminución en la esperanza de vida comparados con individuos de peso normal.

1.4-ETIOPATOGENIA

La obesidad es una enfermedad multifactorial, fruto de las interacciones entre los factores genéticos y los factores ambientales. Además de los factores genéticos, los

factores ambientales y culturales relacionados con la alimentación y la actividad física, son factores decisivos en el aumento de la prevalencia de la obesidad que sufre el mundo desarrollado¹⁰.

La obesidad es el resultado de una acumulación excesiva de grasa corporal como consecuencia de un desequilibrio entre la ingesta y el gasto energético. Si consideramos el incremento dramático de la obesidad en los países desarrollados en los últimos tiempos y que la dotación genética se mantiene relativamente estable de una a otra generación, podemos concluir que el cambio de los hábitos alimentarios, con un acceso fácil a los alimentos ricos en grasa y de alto contenido energético, y una vida cada vez más sedentaria, pueden ser responsables de esta pandemia. Existe una mayor ingesta de alimentos con alto contenido energético por volumen, dietas inadecuadas, ingesta de grasas parcialmente hidrogenadas (grasas trans) que se encuentran en la bollería industrial, comida rápida, dulces, productos de confitería, precocinados, embutidos y bebidas azucaradas, generando una situación de hiperinsulinismo crónico. Además, estos alimentos suelen ser deficientes en fibra, micronutrientes y antioxidantes. A todo esto se suma la disminución concomitante en la ingesta de frutas, verduras y legumbres; con un estilo de vida sedentario ya desde la infancia (TV, videojuegos ...)^{10,11}.

Otros factores que pueden influir en el desencadenamiento de una situación de obesidad son la pubertad, embarazo, la lactancia, la menopausia, la edad, el número de hijos..., así como factores farmacológicos (glucocorticoides, insulina, antidepresivos tricíclicos, anticonceptivos orales, betabloqueantes, fenotiacidas o hidrácidas). Únicamente de forma excepcional, la obesidad se debe a causas monofactoriales⁴.

1.5-ETIOLOGÍA Y GENÉTICA

La obesidad es una patología que resulta de la interacción de causas ambientales con el genotipo individual. Dentro de los factores genéticos, la herencia de la obesidad es considerada de tipo poligénica encontrándose implicados más de 250 genes.

1.5.1-GENES DE LA OBESIDAD

1.5.1.1-OBESIDAD MONOGÉNICA

La obesidad monogénica por mutaciones específicas es muy poco frecuente en humanos y la mayor parte de los casos corresponden alteraciones de la vía leptina-propiomelanocortina (POMC). Existen mutaciones en los genes que afectan a esta vía provocando obesidad:

- *Gen de leptina*: niveles mínimos de leptina y obesidad extrema¹².
- *Gen del receptor de leptina*: niveles altos de leptina y obesidad extrema¹³.

- *Gen de POMC*: déficit de MSH eficaz y obesidad extrema asociada a déficit de ACTH.
- *Gen de la melanocortina 4*: receptor deficitario con niveles hormonales normales. Es el síndrome de obesidad puro monogénico más frecuente en humanos, de herencia dominante.

1.5.1.2-POLIMORFISMOS GENÉTICOS RESULTANTES EN OBESIDAD

Son con diferencia los más frecuentes y se han detectado anomalías en más de 400 familias de genes. Se citan a continuación algunos de los más estudiados¹⁴:

- *Receptores β adrenérgicos*: el sistema adrenérgico moviliza la energía almacenada en los triglicéridos de los adipocitos. Los receptores β 1 y β 2 están distribuidos por todo el organismo. Los β 3 se sitúan en el tejido adiposo, músculo y el tracto gastrointestinal. La mutación Trp64Arg en el gen de este receptor en homocigosis, conduce al desarrollo de obesidad abdominal, diabetes tipo 2 y resistencia a la pérdida de peso.
- *Gen de la enzima convertora de la angiotensina*: se expresa en el adipocito y contribuye a su diferenciación. Una disfunción en su expresión conduce a sobrepeso y adiposidad abdominal en varones.
- *Proteínas desacopladoras*: situadas en la membrana mitocondrial, generan calor y queman calorías fuera de las rutas metabólicas habituales. Una disfunción conduciría a obesidad.
- *Gen del TNF α* : localizado en el cromosoma 6, su disfunción predispone a la inmunoresistencia asociada a la obesidad.

1.5.2-SÍNDROMES CON OBESIDAD

Estudios^{15,16} realizados en gemelos criados en diferentes ambientes muestran una predisposición genética significativa al desarrollo de la obesidad. Hay enfermedades que cursan con obesidad y se transmiten de forma mendeliana como la enfermedad de Prader-Willi (15q11-q13), la enfermedad de Alström (2q13), la enfermedad de Cohen (8q22q23) o variantes de la enfermedad de Bardet-Biell.

- *Síndrome de Prader-Willi*: con una incidencia de 1/30000 personas es la obesidad dismórfica más frecuente en humanos. Se asocia a una hipotonía muscular, hiporreflexia, retraso mental, hipogonadismo, talla baja y acromirria (manos y pies pequeños). El síndrome está causado por la ausencia de la región 15q11-q13 paterna¹⁷.
- *Síndrome de Alström*: déficit de la función cardíaca, pérdida progresiva de la visión, diabetes mellitus de comienzo juvenil, obesidad, sordera e insuficiencia

renal. Se transmite de forma autosómica recesiva.

- *Síndrome de Cohen*: hipotonía, retraso mental y obesidad a partir de los 5 años. La herencia es autosómica recesiva.
- *Síndrome de Bardet-Biedl*: enfermedad con afectación multisistémica. Se caracteriza principalmente por obesidad, rinitis pigmentaria, polidactilia, retraso mental, hipogonadismo e insuficiencia renal en algunos casos.

1.6-COMORBILIDADES DE LA OBESIDAD

La obesidad es un factor de riesgo para el desarrollo y la progresión de diversas enfermedades, reduciendo la esperanza de vida en los individuos obesos. Disminuye la calidad de vida, provocando problemas de autoestima, movilidad, relación social, laboral y sexual. En todo este proceso influyen directamente el grado de obesidad, el tiempo de evolución y la edad de los individuos obesos¹⁰.

La obesidad se ha convertido, tras el tabaquismo, en la segunda causa de mortalidad evitable¹⁸. Un índice de masa corporal (IMC) elevado es un importante factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades crónicas de gran prevalencia en países desarrollados: como las enfermedades cardiovasculares (principalmente cardiopatía y accidente cerebrovascular), que en 2012 fueron causa principal de defunción, diabetes mellitus, trastornos del aparato locomotor (en especial osteoartritis, enfermedad degenerativa de las articulaciones) y algunos tipos de cáncer (endometrio, mama y colon). La obesidad infantil se asocia con una mayor probabilidad de obesidad, muerte prematura y discapacidad en la edad adulta. Además de este incremento de mayores riesgos futuros, los niños obesos sufren dificultad respiratoria, mayor riesgo de fracturas e hipertensión, y presentan marcadores tempranos de enfermedad cardiovascular, resistencia a la insulina y efectos psicológicos¹⁹.

Llamamos comorbilidad a toda consecuencia indeseable y nociva que conlleva la obesidad y obesidad mórbida. Son todos aquellos trastornos que implican también un riesgo incrementado de mortalidad debido al exceso de peso. Estas enfermedades se agravan según la severidad de la obesidad y son susceptibles de mejorar casi siempre cuando el tratamiento de la obesidad es eficaz. Existen estudios que orientan la relación que tienen las comorbilidades con la distribución de la grasa corporal, dependiendo básicamente si nos encontramos con una distribución central o androide, o bien una distribución periférica o ginecoide. Diferentes estudios^{20,21} han demostrado que la grasa visceral es un potente modulador de la acción de la insulina sobre la producción hepática de glucosa, o bien que la distribución central de la grasa se asocia fuertemente a un aumento de la resistencia a la insulina. Podríamos hablar de dos tipos de obesidad (relacionada con el peso y relacionada con el metabolismo), pero como la pérdida de peso produce una mejora, incluso una prevención y/o curación de estas comorbilidades, tanto el peso total como los niveles de grasa podemos interpretarlos como factores primarios de la enfermedad.

Hablaremos de las comorbilidades asociadas a la obesidad más importantes y las clasificamos en mayores o menores, según se describe a continuación:

<i>MAYORES</i>	<i>MENORES</i>
Diabetes Mellitus tipo 2	Dislipemia
Síndrome de hipoventilación-obesidad	Reflujo gastroesofágico
Síndrome de apnea del sueño	Colelitiasis
Hipertensión arterial	Hígado graso
Enfermedad cardiovascular	Infertilidad
Algunos tipos de neoplasias (endometrio, mama, hígado)	Síndrome de ovarios poliquísticos
Artropatía degenerativa de articulaciones de carga	Incontinencia urinaria
	Nefrolitiasis
	Otros tipos de cáncer (esófago, colon-recto, próstata, vesícula biliar)
	Fibrilación auricular
	Insuficiencia cardiaca congestiva
	Demencias
	Hipertensión endocraneal benigna

Tabla III. Clasificación de las comorbilidades asociadas a la obesidad.

1.6.1-HIPERTENSIÓN ARTERIAL (HTA)

Los datos del estudio de la National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES-III) muestran que la prevalencia de la hipertensión arterial ajustada por la edad se incrementa progresivamente con el IMC²². El riesgo relativo de hipertensión prácticamente se duplica (2,1 en varones y 1,9 en mujeres) en aquellos con IMC > 30 kg/m² respecto al grupo con IMC < 25 kg/m². Otros estudios, como el InterSalt, observaron que un exceso de 10 kg de peso suponía un incremento de 3 mm de Hg en presión arterial sistólica y 2,3 mm en diastólica. Estas diferencias en tensión arterial suponen un incremento de 12 % en riesgo de enfermedad coronaria y 24% en riesgo de ictus. La alteración del sistema renina-angiotensina²³ y la asociación de la DM tipo 2

que favorece el daño vascular y aumenta las resistencias periféricas, son algunas de las vías patogénicas. Hay varios estudios en marcha en la actualidad para valorar cuál es la influencia de la obesidad en la HTA, ya que se ha visto un índice de hipertensión subclínica mucho más alto en los pacientes obesos que en la población general.

La pérdida de peso se asocia a un descenso en los niveles de presión arterial de manera, que por cada 1 kg de peso perdido la presión arterial sistólica y diastólica descienden aproximadamente 1 mmHg²⁴. Además, la obesidad dificulta el control de la presión arterial por los fármacos antihipertensivos²⁵.

1.6.2-SÍNDROME DE APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO (SAOS)

El SAOS es el cuadro clínico que cursa con somnolencia, trastornos neuropsiquiátricos y cardiorrespiratorios, secundarios a una alteración anatómico-funcional de la vía aérea superior. Los pacientes presentan descensos de la saturación de oxígeno y despertares transitorios que les impide un sueño reparador, secundarios a una obstrucción de la vía aérea durante el sueño²⁶. El deterioro de la función respiratoria empeora por la disminuida respuesta ventilatoria a la hipercapnia, frecuente en los sujetos obesos, que produce tendencia al adormecimiento²⁷.

Hasta un 40% de los pacientes con obesidad mórbida (grado III) lo presentan en algún grado y debe de sospecharse en mayores de 40 años, obesidad cervico-torácica, fumadores y roncadors. La resistencia a la insulina, la inflamación sistémica y el SAOS son particularmente frecuentes en pacientes con obesidad grado III²⁸. El tratamiento se realiza mediante un aparato de presión aérea positiva continua (CPAP) que evita las apneas y permitirá el descanso continuo y reparador del paciente.

1.6.3-DISLIPEMIAS

Las alteraciones lipídicas asociadas a la obesidad más características son la elevación de los triglicéridos y la disminución del HDL-Colesterol²⁹. Se han propuesto varias causas para su desarrollo como son la alteración que se produce en la dieta de estos pacientes (aumento de ingesta calórica especialmente a expensas de grasas saturadas), o la capacidad de la grasa parda intraabdominal de facilitar la producción de colesterol endógeno y triglicéridos de cadena larga. Los datos del estudio NHANES-III sobre dislipemia también reflejan la mayor prevalencia de hipercolesterolemia a medida que se incrementa el IMC. Los niveles de colesterol son más elevados en individuos con obesidad de predominio central, considerando como tal un índice cintura/cadera > 0,8 en mujer o > 1 en varón³⁰.

Las dislipemias en obesos son difíciles de tratar ya que responden de forma parcial a los fármacos hipolipemiantes y tienen dificultad para realizar ejercicio físico.

1.6.4-AFECTACIÓN HEPÁTICA Y DE LA VESÍCULA BILIAR

Los pacientes obesos presentan infiltración grasa del parénquima hepático de forma lineal a la ganancia de peso, que puede valorarse por alteraciones ecográficas en la refringencia del hígado o incluso por biopsia hepática. Esta esteatosis puede elevar las transaminasas en el paciente con obesidad. Una de las consecuencias de la obesidad y la resistencia a la insulina es la enfermedad de hígado graso no alcohólica (EHNA). Esta enfermedad incluye un espectro de severidad que va desde la esteatosis sin inflamación, esteatohepatitis, hasta la cirrosis hepática³¹.

Existe una fuerte asociación entre obesidad y colelitiasis³². En pacientes obesos se incrementa la síntesis de colesterol y su excreción por vía biliar, disminuyendo la contractibilidad vesicular; pero los mecanismos por los que se produce no se conocen suficientemente. El riesgo de colelitiasis en mujeres con IMC mayor de 40 kg/m² se eleva a 20 por mil mujeres-año, comparado con 3 por mil mujeres-año en aquellas con IMC menor de 24 kg/m². El riesgo incrementado de colelitiasis se explica por el aumento de la producción de colesterol, linealmente relacionada con la grasa corporal. De manera que por cada kilogramo extra de grasa corporal se sintetizan adicionalmente unos 20 mg de colesterol. Este incremento de colesterol es eliminado en la bilis, por lo que ésta tiene un alto contenido en colesterol en relación con los ácidos biliares y fosfolípidos y, por tanto, es una bilis más litogénica.

1.6.5-REFLUJO GASTRO-ESOFÁGICO

El reflujo gastro-esofágico es frecuente especialmente en mujeres, y asociado a una hernia de hiato por deslizamiento. Es importante su conocimiento previo al planteamiento de la cirugía para el tratamiento de la obesidad, ya que puede condicionar la técnica quirúrgica a realizar. Actualmente existe controversia sobre el efecto de la gastrectomía tubular en la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), hay estudios que dicen que lo incrementan³³ y otros que lo disminuyen^{34,35}. Son necesarios más estudios para aclarar esta controversia.

1.6.6- ASOCIACIÓN CON NEOPLASIAS

Los pacientes obesos presentan un mayor riesgo (16%) de padecer ciertas neoplasias, especialmente de tumores hormonodependientes. En la mujer obesa el riesgo de carcinoma endometrial, mama³⁶, ovario, cérvix, vesícula y vías biliares está incrementado como se recoge en el *Cancer Prevention Study*³⁷. En varones aumenta la incidencia de carcinoma de colon, recto y próstata. Aunque esta asociación se ha relacionado con hiperestrogenismo debido a un incremento en la conversión de andrógenos (androstenediona) a estrógenos (estriol) mediada por la enzima aromatasa a nivel de tejido adiposo, este mecanismo no explicaría la mayor incidencia de algunos tumores³⁰.

1.6.7-DIABETES MELLITUS TIPO 2

La diabetes mellitus tipo 2 se asocia estrechamente con obesidad en ambos sexos y en todos los grupos étnicos. El 80% de los casos de diabetes mellitus tipo 2 se pueden atribuir a la obesidad.

Existe un paralelismo perfecto entre el incremento de obesidad y el de diabetes tipo 2 en los últimos 30 años. El riesgo de diabetes mellitus tipo 2 se incrementa con el grado y duración de la obesidad, y con la distribución de predominio central de la grasa corporal. En el *Nurses Health Study* que incluyó a 114.281 enfermeras de Estados Unidos con un seguimiento de 14 años, el riesgo más bajo de diabetes se asoció a un índice de masa corporal inferior a 22 kg/m^2 , incrementándose gradualmente con el aumento de IMC³⁸. Una relación curvilínea similar se observó en más de 51.000 hombres profesionales de la salud que participaron en el *Health Professionals Follow-up Study*³⁹. En hombres el riesgo más bajo se asoció con un IMC menor a 24 kg/m^2 y el riesgo relativo de diabetes con IMC superior o igual 35 kg/m^2 fue 42 veces superior.

Son factores independientes del grado de obesidad la distribución central de la grasa corporal, el acúmulo visceral y la esteatosis hepática, que se correlacionan con el desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2. Un perímetro de cintura mayor de 102 cm se acompaña de un incremento de 3 veces y media en la incidencia de diabetes a los 5 años, tras corregir la influencia del IMC². Más recientemente, en un estudio realizado en japoneses americanos seguidos durante 6 a 10 años, la cantidad de grasa intraabdominal predijo la incidencia de diabetes mellitus tipo 2, independientemente de la adiposidad corporal total⁴⁰.

Los mecanismos implicados en el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 en individuos obesos susceptibles no son bien conocidos. La obesidad se asocia a un aumento de la resistencia a la insulina, desarrollándose la diabetes tipo 2 cuando la célula beta pancreática no puede satisfacer las demandas impuestas por este incremento de la insulinoresistencia. Sin embargo, el IMC únicamente explica un tercio de la variación total en la sensibilidad a la insulina siendo mucho más fuerte su correlación con la obesidad troncular, especialmente el acúmulo de grasa visceral. Los mecanismos propuestos para explicar cómo el exceso de tejido adiposo intraabdominal provoca resistencia a la insulina son a través del aumento en la secreción de citoquinas como el TNF- α ⁴¹ y la resistina⁴² o por la disminución de la adiponectina⁴³. Asimismo, se ha descrito un incremento de los ácidos grasos no esterificados a partir de la lipólisis de los triglicéridos del tejido adiposo visceral, que se acumularían de manera patológica en tejidos sensibles a la insulina⁴⁴. Por otro lado, los ácidos grasos a nivel hepático serían oxidados, estimulando la producción de glucosa a partir del piruvato, inhibiendo la extracción hepática de insulina y la utilización de glucosa por el músculo esquelético⁴⁵. La combinación de una mayor producción hepática de glucosa y una disminución de su captación periférica favorecerían un estado de resistencia a la insulina que, a su vez, determinaría hiperglucemia.

1.6.7.1-INSULINA Y PÉPTIDO C

La insulina se sintetiza en las células beta de los islotes de Langerhans del páncreas. Inicialmente, se forma un precursor, la pre-proinsulina, polipéptido de 110 aminoácidos (aa) de cadena única; pero rápidamente se excinde una secuencia lipofílica de 24 aa gracias a la acción de las peptidasas microsomales, dando lugar a la proinsulina. A continuación, la proinsulina es transportada al aparato de Golgi y da lugar a la síntesis de insulina. La conversión de proinsulina a insulina se inicia en el compartimento “trans” del aparato de Golgi o en los gránulos de secreción recién formados, los “progránulos” o vacuolas de condensación. La ruptura de la molécula de proinsulina, mediante enzimas proteolíticas del tipo tripsina y carboxiquinasa, da como resultado la formación de cantidades equimolares de péptido C e insulina.

En humanos, no se conoce ninguna función metabólica desempeñada por el péptido C, ni tampoco se han identificado receptores al mismo. Esta falta de actividad biológica del péptido C puede hacer que le consideremos un mero subproducto que aparece en el proceso biosintético de la insulina, sin ninguna función fisiológica. Sin embargo, su determinación puede tener una gran importancia como marcador de la secreción de insulina⁴⁶.

En los pacientes diabéticos, nos puede interesar el conocer la secreción de insulina por el páncreas. La insulina sufre varias transformaciones antes de pasar a la sangre periférica y para averiguar su secreción real tendríamos que realizar la toma de la muestra directamente en la vena porta, antes de su paso por el hígado⁴⁶. Obviamente, esto no es factible en la práctica clínica diaria. Además, existe el inconveniente a la hora de valorar la secreción endógena de insulina en pacientes tratados con insulina exógena, especialmente si ésta es de origen animal (sobre todo bovina), porque se desarrollan anticuerpos contra la insulina que interfieren con el radioinmunoensayo en su determinación, siendo inexacta. El radioinmunoensayo tampoco puede diferenciar entre insulina endógena que produce el páncreas y la exógena que estamos administrando para el control de la diabetes.

Por todo lo anterior, diferentes autores buscaron un marcador que informara de la tasa real de producción de insulina. El péptido C y la insulina se segregan en cantidades equimolares, siendo la extracción hepática de péptido C despreciable. Diversos trabajos^{47,48} demostraron la buena correlación existente entre el péptido C medido en sangre periférica o en vena hepática y la secreción de insulina por el páncreas. Una ventaja adicional es que la insulina administrada exógenamente y los anticuerpos anti-insulina que muchas veces se encuentran en los diabéticos tratados con insulina no interfieren en la determinación de péptido C, a diferencia de lo que ocurre con la insulina. Gracias a ello, podemos servirnos de la medida del péptido C para saber la cantidad de insulina que se sintetiza en el páncreas, incluso en pacientes tratados con esta hormona.

En los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, la importancia clínica del péptido C radica en su uso para valorar la reserva pancreática⁴⁹. Podremos valorar la necesidad de administrar insulina en un paciente diabético tipo 2 mal controlado con dieta o antidiabéticos orales. Tradicionalmente se han tenido en cuenta indicadores clínicos como: grado de hiperglucemia, IMC, cetonurias, duración de la diabetes, tratamientos previos, etc. La determinación del péptido C basal ha demostrado conseguir mayor porcentaje de aciertos que el resto de parámetros clínicos mencionados anteriormente, de modo que los pacientes con un péptido C plasmático semejante al de los diabéticos tipo 1 (insulín-dependientes) no pueden prescindir de la insulina, mientras que los que tienen niveles parecidos a los de las personas sanas tienen muchas probabilidades de no precisar el tratamiento con insulina⁵⁰. Se marcaron unos niveles de péptido C plasmático por debajo de los cuales el paciente era realmente insulín-dependiente (0.16 ng/ml). Valores superiores a 0.32 ng/ml indicaron la posibilidad de tratamiento sin insulina. Entre 0.16 y 0.32 ng/ml existen opiniones divergentes.

1.6.7.2-ÍNDICE HOMA

La insulinoresistencia (IR) puede ser determinada mediante un clamp euglucémico-hiperinsulinémico⁵¹. Esta técnica consiste en infundir insulina a una tasa fija, mientras se administra glucosa a una tasa variable con el objeto de fijar (clamp) la glucemia a un nivel dado, normalmente 90 mg/dL. En sujetos con menor grado de IR (sensibles a insulina) se requerirá una mayor tasa de infusión de glucosa para mantener la euglucemia. La aplicación de este método es compleja, laboriosa y costosa, lo cual ha incentivado el desarrollo de otros métodos para evaluar la IR fundamentalmente basadas en estimaciones de la glucemia e insulinemia en ayuno o en respuesta a una dosis oral estándar de glucosa⁵².

Por su simplicidad y buena correlación con mediciones más complejas de sensibilidad a la insulina, el método más utilizado es el cálculo del índice HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance)⁵³:

$$\text{Resistencia Insulina (R.I.)} = \text{glucosa (mg/dl)} \times \text{insulina (\mu U/ml)} / 405$$

El índice HOMA es un indicador de bajo costo y útil para estudios epidemiológicos. Permite realizar estimaciones de resistencia insulínica mediante las concentraciones de glucosa e insulina plasmáticas en ayunas⁵². Se le ha comparado y validado con el método de referencia del clamp euglucémico hiperinsulinémico⁵⁴⁻⁵⁶.

El punto de corte para definir resistencia insulínica de acuerdo a éste índice fue primero definido por Bonora et al⁵⁷ como el límite inferior del mayor quintil de HOMA-IR en 225 adultos con tolerancia normal a la glucosa e IMC < de 25 kg/m², pertenecientes al estudio Bruneck. Este valor correspondió a 2,77. Otro estudio varios años después, 2002, en 120 adultos aparentemente sanos entre 19 y 40 años, observó que el promedio correspondía a un índice HOMA de 2,5, proponiéndose así este valor como punto de corte para definir IR en la práctica clínica y para el estudio de

poblaciones⁵⁸. Actualmente, el valor de 2,6 se considera un valor apropiado para diagnosticar la IR. Por lo tanto, una sola determinación de insulina para aplicar el índice HOMA sería útil en la práctica diaria, aunque presenta mayor precisión aplicar la fórmula original.

1.6.8-SÍNDROME METABÓLICO

El síndrome metabólico (SM) tiene varias definiciones, aunque existe cierta controversia. La American Diabetes Association (ADA)⁵⁹ y la European Association for the Study of Diabetes⁶⁰ han tratado de ponerse de acuerdo con este término. Los factores de riesgo cardiovasculares aislados son una cosa, pero cuando ocurren con un determinado patrón indican enfermedad y muchos expertos lo empezaron a denominar “síndrome”⁶¹. La World Health Organization, la International Diabetes Federation (IDF), la National Cholesterol Education Program (NCEP’s) y el Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (ATP III) han publicado guías^{62,63} de práctica clínica, identificando esta constelación de factores de riesgo como síndrome metabólico. La mayoría de las definiciones son similares pero actualmente no hay consenso.

Una de las definiciones más utilizadas es la descrita en el año 2005 por la International Diabetes Federation (IDF)⁶², que establece unos criterios de diagnóstico de fácil aplicación, y permiten identificar sujetos con alto riesgo para desarrollar Diabetes Mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular⁶⁴. La obesidad central, valorada como la circunferencia de la cintura, es el criterio de diagnóstico principal, debido a la firme evidencia de que el exceso de grasa intraabdominal o visceral, más que la grasa subcutánea, es el primer escalón en la cascada que desencadena el síndrome metabólico. Pero se requiere, además del aumento del tamaño de la cintura, la presencia de 2 de los 4 siguientes requisitos: niveles elevados de triglicéridos circulantes, niveles bajos de colesterol HDL, aumento de tensión arterial y alteración de glucemia en ayunas.

International Diabetes Federation (IDF)
<p>-Obesidad central (definida por la circunferencia abdominal o IMC >30 kg/m²), con diferencias étnicas específicas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Europeos: > 94 cm (hombres) y > 80 cm (mujeres). - Asiáticos, Chinos y Japoneses: >90 cm (hombres) y >80 cm (mujeres). - Sudamericanos y Centroamericanos: los mismos datos que para los asiáticos. - Sub-Saharianos, árabes y este del mediterráneo: los mismos parámetros que para los europeos. <p>-Además deben estar presentes 2 de los siguientes 4 parámetros:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nivel de triglicéridos: >= 150 mg/dl. - Colesterol HDL: < 40 mg/dl (hombres) y < 50 mg/dl (mujeres). - Tensión arterial: TA sistólica >= 130 o TA diastólica >= 85 mmHg. - Glucosa plasmática en ayunas: >= 100 mg/dl.

Tabla IV. Definición de SM de la International Diabetes Federation.

La IDF⁶² recomienda el estudio de una serie de marcadores biológicos que seguramente deberán incluirse en el futuro como criterios adicionales de enfermedad vascular o diabetes. Entre ellos destaca la proteína C reactiva (PCR), interleuquina 6 (IL-6), activador del plasminógeno 1 (PAI-1) o la presencia de niveles bajos de moléculas antiinflamatorias como la adiponectina. La inclusión de esta recomendación pone en evidencia la posible vinculación fisiopatológica existente entre la obesidad troncular, el desarrollo de inflamación y el desarrollo del síndrome metabólico⁶⁵.

En condiciones normales, el tejido adiposo es el responsable de hasta un 30% de los niveles de IL-6 circulantes en humanos, especialmente el tejido adiposo visceral, siendo mucho menor el que proviene del tejido adiposo subcutáneo. Existe una relación directa entre los niveles circulantes de IL-6 e IMC, de forma que cuanto mayor sea el IMC, mayores niveles circulantes de IL-6 se detectan, y éstos disminuyen tras regímenes de adelgazamiento. Su contribución al síndrome metabólico estaría en relación a un incremento de la producción de moléculas VLDL y por la síntesis de reactantes de fase aguda en estados inflamatorios crónicos de bajo grado, como la PCR. Esto explicaría la asociación entre niveles elevados de IL-6 y PCR en individuos obesos, así como una correlación entre el IMC y los niveles de PCR en individuos sanos⁶⁶.

En sujetos obesos, la producción y los niveles circulantes de IL-6 están aumentados. En estos pacientes, los niveles plasmáticos son un 50% más elevados en la vena porta que en la arteria radial y se correlacionan directamente con las concentraciones de la PCR, lo que apoya que la IL-6 pueda ser un nexo de unión entre el aumento de la grasa visceral y la inflamación⁶⁷. En el estudio prospectivo de Mallipedhi et al.⁶⁸ observaron una disminución de los marcadores inflamatorios (PCR, IL-6) en 22 pacientes a los que se les realizó una técnica de cirugía bariátrica, al mes y seis meses de la cirugía.

1.7-TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD MÓRBIDA

1.7.1-OBJETIVOS

El objetivo principal del tratamiento de la obesidad mórbida es conseguir una reducción de peso suficiente para mejorar la salud del individuo y su esperanza de vida. La pérdida de peso debe ser mantenida en el tiempo, ya que es conocido que la reganancia ponderal se asocia, con frecuencia, a la recidiva de las comorbilidades⁶⁹.

No se trata de conseguir un peso lo más próximo al peso ideal, sino aquel que proporcione al individuo una mejoría de sus problemas médicos y/o una ganancia metabólica⁷⁰. Si consideramos objetivos más concretos: en el caso de individuos que tengan un IMC entre 25 kg/m² y 35 kg/m² será suficiente una reducción mantenida del 10% de su peso corporal para objetivar dichos beneficios; sin embargo, en los individuos con un IMC superior a 35 kg/m² será necesaria una reducción mantenida de

más del 30% del peso corporal total para poder conseguir la resolución de las comorbilidades y mejorar la esperanza de vida⁷¹.

Los diversos abordajes terapéuticos de la obesidad obtienen resultados diferentes y se deben tener en cuenta a la hora de ofrecerlos a los pacientes.

1.7.2-TRATAMIENTO MÉDICO

En el tratamiento de la obesidad es indispensable la motivación y toma de conciencia del paciente para cambiar sus hábitos de vida. Hay que individualizar los tratamientos y adaptarlos a cada paciente, teniendo en cuenta los factores desencadenantes o mantenedores de la obesidad.

1.7.2.1-TRATAMIENTO DIETÉTICO

El tratamiento dietético tiene un papel fundamental en todos los grados de obesidad, ya que prácticamente en todos los casos será necesario un cambio de hábitos dietéticos (casi una re-educación). El paciente tiene que ajustar su alimentación a sus necesidades energéticas reales y aprender a realizar una dieta equilibrada con los nutrientes que necesita su organismo y con una reducción drástica del aporte calórico. Para establecer la ingesta calórica habitual de un paciente se pueden evaluar registros de 24 h o semanales realizados por el mismo paciente; pero sabiendo que el paciente subestima la ingesta real en un 30-50%⁷². Es por ello que tenemos que utilizar dietas preestablecidas al inicio de un tratamiento dietético. Debemos conseguir la mayor adherencia posible del paciente al tratamiento dietético, introduciendo la mayor variedad posible de alimentos y evitando las dietas extremas.

Una restricción de 500-1000 kcal/día, respecto a la dieta habitual, logrará un pérdida de peso de 0.5-1 kg/semana. Se recomienda como meta inicial una pérdida del 10% del peso corporal en 6 meses y luego una fase de mantenimiento con seguimiento a largo plazo por parte de un profesional. Más de un 80% de las personas que siguen una dieta recuperan gradualmente el peso perdido⁷³.

Existe controversia entre los porcentajes de macronutrientes en la dieta para conseguir una pérdida de peso eficaz a largo plazo. En general, en la planificación de una dieta debe primar la reducción de calorías y la adherencia al tratamiento más que la composición de la misma. Otros factores de la estructura de la dieta que influyen en la ganancia de peso son la elección indiscriminada de bebidas calóricas, las formas de preparación poco saludables, el consumo de aperitivos muy energéticos y las comidas fuera de casa⁷⁴. En las últimas décadas se ha producido un aumento del tamaño de las raciones durante las comidas, lo que supone un incremento del 30% en la ingesta calórica¹⁰.

1.7.2.2-EJERCICIO FÍSICO

Se entiende por actividad física cualquier movimiento corporal producido por

los músculos esqueléticos que suponga un consumo de energía. Todas las actividades cotidianas llevan un gasto energético (vestirse, ir al trabajo, subir escaleras, etc.), conocido como “ejercicio pasivo”. Modificaciones en la actividad física de las personas obesas, incluyendo el aumento de la actividad física y la realización de ejercicio programado, son otro pilar fundamental en el tratamiento de la obesidad. Ayudan al paciente a aumentar el gasto calórico permitiéndole equilibrar mejor las calorías ingeridas, a la vez que fortalece y tonifica su musculatura y articulaciones. Es necesario en muchos casos modificar el estilo de vida del paciente para conseguir equilibrar la ingesta calórica con el gasto; y algunas personas necesitan terapia conductual para llevar a cabo este cambio⁷⁵.

La prescripción de ejercicio se basa en diferentes aspectos: duración, modo de ejecución, intensidad, frecuencia semanal y progresión, debiendo ser una tarea agradable y adaptada al estilo de vida del paciente, sino será un fracaso. Lo más importante es la cantidad y no la intensidad del ejercicio, pero los beneficios serán mayores si se incrementa su frecuencia y duración. En cuanto a los tipos de ejercicio, caminar es la actividad más conveniente en los pacientes obesos, ya que les da seguridad, mejora su equilibrio y disminuye la sensación de fatiga. Es el ejercicio que da mejores resultados a largo plazo en pacientes con obesidad mórbida⁷⁶.

1.7.2.3-TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Hoy en día la farmacoterapia de la obesidad está siendo reevaluada con el concepto de tratamiento integral de la obesidad, que contempla el uso de fármacos a largo plazo junto con las medidas tradicionales. En la actualidad, en Europa estamos limitados en el tratamiento farmacológico de la obesidad desde que se retiraron del mercado la *Sibutramina* y a nivel mundial el *Rimonabant*. La *Sibutramina* (betafeniletilamina), asocia la inhibición de la recaptación de norepinefrina y serotonina y dopamina en las áreas cerebrales, que controlan el apetito y el aumento del gasto metabólico basal. Produce una pérdida significativa de peso y es dosis-dependiente. Su comercialización en Europa está suspendida por entender que no existía una adecuada relación riesgo-beneficio, en EEUU sigue su comercialización⁷⁷. Por otro lado, el *Rimonabant* actúa en el sistema endocannabinoide, relacionado con las sensaciones placenteras a través de la vía mesolímbica dopaminérgica. Aunque los efectos colaterales del fármaco eran poco frecuentes, se retiró del mercado por inducir fenómenos depresivos y suicidios⁷⁸.

Podemos distinguir 3 grupos de fármacos para el tratamiento de la obesidad:

1-*Fármacos que disminuyen la ingesta alimentaria, reducen el apetito o inducen saciedad*: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), destaca la fluoxetina (*Prozac*), indicado en la depresión y la supresión del apetito es un efecto secundario. La *Sibutramina* también pertenece a este grupo de fármacos.

2-Fármacos que actúan a nivel gastrointestinal: el más conocido es el Orlistat, potente inhibidor de la mayoría de las lipasas que produce reducción de la absorción de las grasas dosis-dependiente⁷⁹.

3-Fármacos termogénicos: no utilizados en la practica diaria. Un ejemplo son la utilización de hormonas tiroideas que favorecen la pérdida de peso, aunque la mayor parte se debe a reducción de masa magra. También están incluidos en este grupo los fármacos estimulantes del sistema nervioso simpático, como la efedrina y la cafeína.

El uso de los fármacos antiobesidad debe ser racional, utilizados conjuntamente con el tratamiento dietético y asociando cambios en el estilo de vida. Los fármacos actuales no curan la obesidad, su efectividad se prolonga únicamente durante su uso y la elección del fármaco debe ser individualizada y supervisada por un médico de forma continuada⁷⁵.

Se han utilizado diversos fármacos que pretenden controlar el centro de la saciedad (en el hipotálamo) o la cantidad de grasa absorbida en el intestino, pero en muchos casos han tenido que abandonarse debido a sus efectos secundarios. Sus resultados no superan en la mayoría de los casos al de la dieta y el ejercicio por sí solos y en el caso de la obesidad mórbida los resultados han sido, en general, muy pobres⁸⁰.

La obesidad es una enfermedad compleja y actualmente se están investigando nuevas moléculas que actúen sobre el complejo mecanismo neurohormonal que regula el metabolismo de los glúcidos y los lípidos en el organismo (leptina recombinante, β -3 agonistas, antagonistas α -2, péptido YY 3-36 (PYY (3-36)), polipéptido pancreático (PP), sistema pre-proglucagon (GLP-1, GLP-2, oxyntomodulina), inhibidores del polipeptido insulínico dependiente (GIP)...)⁸¹.

Los circuitos que controlan el apetito y la saciedad usan neurotransmisores y receptores que controlan otros procesos corporales, por lo que muchas de estas potenciales dianas farmacológicas pueden tener serios y graves efectos secundarios. Deben ser meticulosamente estudiadas antes de que puedan ser usadas en la clínica.

1.7.2.4-RESULTADOS TRATAMIENTO MÉDICO

Las medidas adoptadas para el tratamiento médico de la obesidad requieren un alto grado de implicación por parte de los pacientes y de gran interacción con el profesional médico. Los ensayos clínicos que estudian el abordaje médico de la obesidad obtienen resultados modestos, con pérdidas de un 5-10% del exceso de peso a 3-6 meses, pero desafortunadamente, en casi todos existe una tendencia a la recuperación ponderal en 1 o 2 años tras el inicio de la intervención. Cuando se incluyen medidas conductuales mejoran los resultados, pero no previene el fracaso a medio y largo plazo¹⁰.

La dieta y el ejercicio por sí solas pueden conseguir pérdidas de un 10% del peso

a medio plazo y en el caso de pacientes con exceso de peso moderado (no obesidad mórbida) pueden ser suficientes⁸². Sin embargo, los pacientes con IMC>35 no suelen conseguir grandes resultados sólo con la dieta y el ejercicio y casi un 90% recuperan el peso perdido en menos de 5 años del inicio del tratamiento.

El tratamiento farmacológico se ha recomendado en pacientes con mala adhesión a los cambios conductuales y dietéticos (evidencia grado 2B) e incluso en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (evidencia grado 2B), pero proporciona escasos resultados en cuanto a la reducción del exceso de peso⁸³.

1.7.3-TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

El tratamiento quirúrgico es la única alternativa efectiva en la actualidad para los pacientes con obesidad mórbida que consigue pérdidas significativas de peso mantenidas a largo plazo (> 5 años). Considerando que la pérdida de peso que necesitan los pacientes con obesidad mórbida para mejorar su supervivencia y reducir sus comorbilidades es mayor del 30%, al comparar el tratamiento quirúrgico con el tratamiento médico los resultados del primero son muy superiores⁸⁴⁻⁸⁷.

1.7.3.1-CRITERIOS Y SELECCIÓN DE PACIENTES

No todos los pacientes obesos mórbidos son candidatos a cirugía bariátrica, ya que no podemos olvidar que se trata de una cirugía mayor que tiene riesgos. La *International Federation of Surgery Obesity (IFSO)*⁸⁸ recomienda unos criterios de calidad para la cirugía bariátrica que sitúan la mortalidad en torno al 1% y la morbilidad por debajo del 10%; sin embargo, algunos pacientes obesos mórbidos pueden asociar enfermedades graves (insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, cirrosis, cáncer...) que aumenten considerablemente el riesgo de morbimortalidad del paciente en el caso de que se someta a una intervención de cirugía mayor abdominal (a veces con una mortalidad postoperatoria esperada del 30%) . Hay que equilibrar la balanza del riesgo-beneficio a la hora de recomendar la cirugía bariátrica a un paciente⁸⁹.

Debemos tener en cuenta el hecho de que la mortalidad a 5 años estimada del obeso mórbido no operado es del 6%; por lo que si nuestro procedimiento supera esa probabilidad de mortalidad, no debería llevarse a cabo, considerando que se trata de una patología benigna y que pretendemos mejorar la “evolución natural” de la enfermedad. Un aspecto fundamental es que el paciente que va a ser sometido a un procedimiento de cirugía bariátrica entienda que la cirugía sin un cambio en los hábitos dietéticos y conductuales, será un fracaso, ya que casi un 50% del resultado depende del cambio producido en su estilo de vida⁸⁷. El paciente tiene que comprender el procedimiento al que va a ser sometido y ser capaz de seguir las instrucciones que reciba del equipo multidisciplinar que controla su tratamiento. Los pacientes que no siguen las indicaciones con frecuencia no pierden suficiente peso o lo pierden pero enseguida lo recuperan con facilidad; por lo que son considerados un fracaso del tratamiento⁹⁰.

Los pacientes candidatos a tratamiento quirúrgico deben ser valorados por un psiquiatra o psicólogo para intentar detectar aquellos pacientes que no van a seguir las indicaciones postoperatorias. En estos casos, no vale la pena el riesgo de someterlos a una intervención quirúrgica si no vamos a conseguir el objetivo de pérdida de peso.

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 coexistan problemas médicos serios⁹¹⁻⁹³. Además de estas condiciones mínimas, en este consenso se considera que los pacientes deben reunir una serie de requisitos adicionales que garanticen el éxito a largo plazo de la cirugía. A continuación se muestran los criterios de selección que los pacientes con obesidad mórbida debieran cumplir en primera instancia para ser candidatos a una cirugía bariátrica:

*Criterios de Selección de Cirugía Bariátrica de la Sociedad Española de Cirugía de la Obesidad (SECO)*⁹³

- 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 (cardiopulmonares, diabetes mellitus, etc.).
- Obesidad mórbida de larga evolución (más de un año, preferentemente mas de 5 años).
- Fracasos continuados a tratamientos conservadores (dieta, ejercicio, fármacos) debidamente supervisados.
- Ausencia de trastornos endocrinos que sean causa de la obesidad mórbida (síndrome de Cushing, síndrome del ovario poliquístico, hipotiroidismo, hipogonadismo, insulinomas, lesiones hipotalámicas, etc.).
- Ausencia de enfermedades graves (cardíacas, hepáticas, renales).
- Estabilidad psicológica: ausencia de alcoholismo o drogodependencia. Ausencia de alteraciones psiquiátricas mayores (esquizofrenia, psicosis), trastornos del comportamiento alimentario (bulimia nerviosa).
- 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).

En cualquier caso, siempre se ha de plantear la cirugía cuando han fracasado otros tratamientos y la obesidad es de larga evolución. Existe un 10% de pacientes que pueden conseguir la pérdida mantenida de peso con el tratamiento dietético y ejercicio, especialmente en el caso de ganancias bruscas de peso (embarazo o un período de inactividad física).

1.7.3.2-EQUIPOS Y PROTOCOLOS MULTIDISCIPLINARIOS

La conferencia del *National Institutes of Health* de 1991⁹⁴, las recomendaciones de la *Consensus Statement de la American Society for Bariatric Surgery* (ASBS) y de las sociedades científicas españolas como la SEEDO (Sociedad Española para el Estudio De la Obesidad) y la propia SECO (Declaración de Salamanca)⁹⁵, recomiendan una estrategia multidisciplinaria para la evaluación, preparación perioperatoria y el seguimiento del paciente obeso mórbido. Además del cirujano bariátrico y el especialista en Endocrinología, el equipo multidisciplinar debe incluir a anesestesiólogos, psiquiatras/psicólogos, cirujanos plásticos, enfermeras, dietistas y trabajadores sociales.

Las decisiones de estos especialistas dentro de un equipo cohesionado están más fundamentadas y coordinadas de lo que podría desarrollar una sola persona. Cada miembro debe compartir la responsabilidad de identificar y contribuir a alcanzar los objetivos del proyecto, que en el caso de la cirugía bariátrica, serán la satisfacción del paciente, una pérdida de peso adecuada y una mejoría de su salud y calidad de vida. El trabajo en equipo permite ofrecer un tratamiento integral al paciente con obesidad mórbida en 3 aspectos fundamentales:

- La selección de pacientes candidatos a cirugía bariátrica.
- Cirugía y cuidados perioperatorios.
- Seguimiento a largo plazo.

1.7.3.3-CONTRAINDICACIONES

-Adolescentes (relativa):

La obesidad mórbida en los adolescentes supone un problema grave tanto para su salud (muchos desarrollan diabetes, hipertensión, cardiopatías....) como para su desarrollo psicosocial. El tratamiento quirúrgico de los pacientes entre 12 y 18 años es más controvertido que en los adultos, ya que se temía el potencial efecto negativo de la cirugía sobre un organismo todavía en desarrollo, además de la posible morbilidad postoperatoria. Sin embargo, diversos estudios^{96,97} han demostrado que la cirugía es igual de efectiva en los adolescentes que en los adultos y el riesgo es mínimo. Por otra parte, se ha visto que el adolescente obeso mórbido tiene un 80% de posibilidades de continuar siendo obeso mórbido toda su vida y la cirugía bariátrica le da la oportunidad de mejorar sus posibilidades de supervivencia y sus relaciones sociales. Por este motivo,

se han establecido unos criterios para indicar la cirugía bariátrica en los pacientes obesos mórbidos entre 12 y 18 años que difieren en cierta medida de los criterios para los adultos, donde es necesario verificar que se ha alcanzado un nivel determinado de madurez ósea, puberal y psicológica para que la cirugía no resulte nociva para su desarrollo. La cirugía bariátrica y su aplicación en la infancia (<12 años) es aún controvertida.

-Edad avanzada (relativa):

A pesar de que la edad no siempre se acompaña de un deterioro del organismo que asocie un mayor riesgo quirúrgico; existen resultados contradictorios en los estudios que evalúan la seguridad de la cirugía bariátrica en pacientes mayores de 65 años⁹⁸. Es cierto que se han realizado muchas intervenciones de este tipo en pacientes mayores de 65 años con buenos resultados; sin embargo, al analizar las series que recogen un elevado número de estos pacientes añosos, la mortalidad postoperatoria es mayor (3-4%) y la morbilidad también (15-20%). Sin embargo, todavía se puede considerar el beneficio que puede suponerles la cirugía (una vez superado el riesgo perioperatorio) ya que con la pérdida de peso habitualmente mejoran considerablemente las comorbilidades, reducen los fármacos que necesitan y mejoran su calidad de vida e incluso su esperanza de vida. Por este motivo, estos casos se deben considerar de forma individual en el marco de un comité o equipo multidisciplinar.

-Patología hepática grave (relativa):

La cirrosis hepática condiciona un riesgo aumentado de morbimortalidad postoperatoria. Las series que incluyen pacientes cirróticos reportan unas cifras elevadas de mortalidad en los pacientes descompensados; sin embargo, los pacientes con cirrosis compensadas (Child A) presentan un riesgo más moderado (mortalidad en torno al 3%). Estos pacientes deben ser considerados con especial cuidado y únicamente plantear la cirugía bariátrica en casos de pacientes muy estables, con cirrosis compensada y por equipos quirúrgicos experimentados con alto volumen de pacientes y muy baja morbimortalidad global. En ningún caso se debería indicar la cirugía bariátrica en un paciente cirrótico en un centro con poca experiencia o por cirujanos noveles. La patología hepática cobra especial interés en los últimos dos años ya que se están publicando estudios en los que se ha observado una mejoría franca de la fibrosis secundaria a esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) en pacientes sometidos a cirugía bariátrica¹⁰⁰. Incluso algunas publicaciones han incluido a la cirugía bariátrica en el algoritmo terapéutico de la EHNA evolucionada en pacientes obesos mórbidos¹⁰¹.

-Patología cardíaca grave (relativa):

Los obesos mórbidos presentan con frecuencia afectación cardíaca, aunque en muchas ocasiones es asintomática e indetectable con un ecocardiograma en reposo¹⁰². Sin embargo, el corazón de estos pacientes se ve sometido a un mayor esfuerzo debido a un incremento del flujo sanguíneo derivado del aumento de la superficie corporal

sumado al efecto nocivo que tienen sobre el miocardio sustancias tóxicas producidas por la propia grasa del epicardio. Es frecuente encontrar alteraciones de la repolarización que se asocian a la hipertrofia del ventrículo izquierdo y que se agravan en el caso de pacientes hipertensos o diabéticos. La miocardiopatía hipertensiva no supone en sí misma una contraindicación para la cirugía bariátrica pero ha de tenerse en cuenta para el manejo intra y postoperatorio del paciente¹⁰³. Por otra parte, se ha visto que la pérdida de peso que sigue a la cirugía contribuye a una mejoría franca de la función cardíaca. Un trato diferente se ha dado a la miocardiopatía dilatada, que también se asocia a la obesidad, ya que puede suponer un problema mayor en el manejo intraoperatorio. En muchas ocasiones esta patología se ha considerado una contraindicación para la intervención quirúrgica dado que aumenta el riesgo perioperatorio; sin embargo, recientes publicaciones han mostrado casos de pacientes con miocardiopatía dilatada y fracciones de eyección en torno a 25% que han presentado una mejoría significativa de la función cardíaca tras la cirugía^{104,105}. En estos pacientes, en caso de considerarse la cirugía bariátrica, también debe realizarse por un equipo experto tanto de cirujanos bariátricos como de anestesiistas, con baja morbimortalidad global y en ningún caso deben ser operados en centros con poca experiencia.

-Patología neurológica y pacientes con movilidad reducida (relativa):

Existen pocos estudios que analicen los resultados de la cirugía bariátrica en pacientes con enfermedades neurológicas que condicionen una movilidad reducida, como el caso de la esclerosis múltiple y la enfermedad de Parkinson^{106,107}. En este tipo de pacientes siempre existe un cierto riesgo de que la anestesia y la intervención quirúrgica por sí sola desencadenen un nuevo brote; sin embargo, si el paciente tiene su enfermedad controlada, el tratamiento con cirugía bariátrica puede contribuir en gran medida a mejorar las posibilidades de movilidad del paciente al reducir el peso. Es muy importante en estos pacientes insistir en un seguimiento estricto de la dieta ya que suele ser difícil que puedan realizar un ejercicio físico efectivo que contribuya a aumentar el gasto calórico. Las publicaciones^{107,108} reportan casos en los que la cirugía ha sido claramente beneficiosa y se ha conseguido una pérdida de peso significativa. En este apartado merecen una mención especial los pacientes de movilidad reducida (incluso en silla de ruedas) por problemas articulares que al perder peso pueden llegar a ser capaces de volver andar. Por lo que se debe considerar la cirugía bariátrica también en los pacientes en silla de ruedas.

-Patología psiquiátrica (relativa):

Más de un 70% de los candidatos a cirugía bariátrica han sido diagnosticados de alguna patología psiquiátrica a lo largo de su vida, los más frecuentes son el trastorno ansiedad-depresión, las fobias, los trastornos alimentarios, drogodependencias y psicosis. El riesgo de autolisis también está aumentado en los obesos mórbidos. La patología psiquiátrica únicamente constituye una contraindicación cuando está descompensada y requiere un tratamiento para su estabilización; en los casos en los que

impide al paciente comprender el tratamiento al que va a ser sometido y seguir las indicaciones (como la esquizofrenia o la psicosis maníaco-depresiva); o en los casos de bulimia o trastorno por atracones descompensado en los que el paciente podría comer descontroladamente tras la intervención y provocar un estallido del estómago reducido.

-Patología renal (relativa):

En el caso de pacientes con insuficiencia renal grave que requiera hemodiálisis no queda claro el beneficio de la cirugía bariátrica. Aunque existen series de pacientes en hemodiálisis sometidos a cirugía bariátrica con buenos resultados¹¹⁰, otros estudios afirman que la obesidad tiene cierto efecto protector en los pacientes con insuficiencia renal grave siendo la supervivencia superior en los pacientes con IMC superior a 28¹¹¹.

1.7.3.5-RESULTADOS TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Revisando la literatura observamos que la cirugía es más efectiva que el tratamiento convencional para el tratamiento de la obesidad mórbida. El tratamiento quirúrgico consigue mayor pérdida global de peso (23-37 kg) y esa pérdida se mantiene en el tiempo (estudios con más de 10 años de seguimiento)⁸⁵⁻⁸⁷. La cirugía bariátrica consigue la remisión de un 86% de los casos de diabetes, un 62% de los casos de hipertensión arterial, un 70% de las hiperlipidemias y un 86% de los SAOS. La cirugía también reduce un 40% la mortalidad global de los obesos mórbidos, calculado un aumento de 10 años de la supervivencia de los obesos mórbidos operados frente a los que no se operan. Estas afirmaciones han sido demostradas por diferentes estudios científicos publicados, a continuación detallamos las conclusiones y nivel de evidencia de dichos estudios:

- Pérdida ponderal:

Los resultados en cuanto a la pérdida ponderal de todas las series de cirugía bariátrica pueden ser calificados entre buenos y excelentes, siendo la cirugía más efectiva que el tratamiento convencional con un nivel de evidencia 1A. Ciertos procedimientos parece que producen mayor pérdida de peso que otros, pero hay que valorarlos de forma individualizada⁸⁴⁻⁸⁷.

- Resolución de comorbilidades:

La cirugía bariátrica puede mejorar el control de la diabetes mellitus tipo 2 y conseguir su resolución clínica y bioquímica con un nivel de evidencia 1C. A su vez mejora la HTA, SAOS, dislipemia y otras comorbilidades con un nivel de evidencia 1C^{112,113}.

- Reducción de la mortalidad:

La cirugía bariátrica, en los pacientes obesos mórbidos, produce pérdida de peso, reduciendo sus comorbilidades y mejorando su calidad de vida. A su vez, mejora su

esperanza de vida, como mínimo en relación a la mortalidad relacionada a factores de riesgo cardiovascular, con una mortalidad significativamente inferior a los 5 años⁸⁶. La cirugía bariátrica puede reducir la mortalidad por cánceres en mujeres obesas mórbidas con un nivel de evidencia 1B¹¹⁴.

- Reducción del gasto socio-sanitario:

La cirugía bariátrica ha demostrado que reduce los costes sanitarios con un nivel de evidencia 1C¹¹⁵, reduce los gastos sociales con un nivel de evidencia 1C y, es coste-efectiva con un nivel de evidencia 1B¹¹⁶.

1.8-TÉCNICAS QUIRÚRGICAS EN CIRUGÍA BARIÁTRICA

1.8.1-HISTORIA DE LA CIRUGÍA BARIÁTRICA

La cirugía de la obesidad mórbida tiene una historia relativamente corta ya que las primeras propuestas teóricas surgieron hace poco más de 50 años. En el año 1952, Viktor Henrikson de Göteborg^{117,118}, realizó en Suecia la primera intervención con intento de perder peso, sin mucho éxito. Primero se experimentó con técnicas malabsortivas basadas en las derivaciones yeyunoileales (DYI), abandonadas por las graves secuelas hepáticas y nutricionales^{119,120}. En Minnesota (USA), se inició la cirugía metabólica en el año 1964 con Buchawald y Varco^{118,121,122}, que realizaban un bypass intestinal del tercio distal del intestino para tratar la hipercolesterolemia.

Más tarde, Scopinaro en 1979 propuso una técnica de derivación biliopancreática basada en la creación de tres tramos de intestino delgado: en el primero circula el bolo alimentario sin unirse a los jugos biliopancreáticos (unos 200 cm), en el segundo circulan únicamente las secreciones biliopancreáticas y en el tercero (tramo común de unos 50 cm) se une el alimento a las secreciones biliopancreáticas, donde se produce la digestión de las grasas. A esto se añade una gastrectomía subtotal, dejando un remanente gástrico de unos 200 ml. Se suele asociar a colecistectomía ya que se producen con frecuencia litiasis biliares en el seguimiento¹²³.

De los trabajos de DeMeester (1987)¹²⁴ y Hinder (1992)¹²⁵ surge otra técnica malabsortiva: la derivación biliopancreática con cruce duodenal, que consiste en la realización de una gastrectomía longitudinal siguiendo la curvatura menor con preservación del píloro, creando un canal alimentario de unos 150 cm, un canal biliopancreático y un canal común de unos 75-100 cm.

Basándose en las resecciones gástricas clásicas, Mason y Printen (1971) describen la primera técnica puramente restrictiva, que tras varias modificaciones, el propio Mason en 1980 detalla de forma definitiva: la gastroplastia vertical anillada¹²⁶.

En 1992 y con el inicio de la laparoscopia se propone una nueva técnica restrictiva: la banda gástrica. Consiste en la creación de un pequeño reservorio gástrico

con un “neopíloro” estrecho limitado por una banda de material plástico cuya presión se puede regular desde un dispositivo colocado en el subcutáneo¹²⁷.

Larrad en 1992 propuso una variante de la técnica de Scopinaro, creando un canal biliopancreático más corto (50 cm) y uno alimentario más largo (unos 300 cm), siendo el tramo común de 50 cm. Esta modificación redujo el riesgo de malnutrición proteica, aunque los resultados ponderales fueron más discretos que con la técnica original de Scopinaro. La búsqueda de una técnica que combinase ambos mecanismos (restrictivo y malabsortivo) deriva en las propuestas iniciales de Mason e Ito^{128,129} que sufrieron modificaciones hasta llegar al bypass gástrico¹²⁶. En esta técnica se realiza un pequeño reservorio gástrico al que se anastomosa un asa intestinal (tramo alimentario) de unos 100-200 cm con un tramo común de unos 300 cm. Capella (1991)¹³⁰ y Fobi (1989)¹³¹ propusieron la colocación de un anillo en la boca de salida para aumentar el efecto restrictivo a largo plazo.

La realización del bypass gástrico por vía laparoscópica popularizada por Wittgrove (1994)¹³² con varios tipos de anastomosis (manual, mecánica circular y mecánica lineal) y pequeñas variaciones (variación en la longitud de asas alimentaria y biliopancreática, con o sin banda) se considera en la actualidad una de las principales técnicas de elección en cirugía bariátrica. El bypass gástrico distal en el que el canal común se reduce a 75-100 cm ha sido poco utilizado debido a que provoca una gran restricción asociado a una importante malabsorción y quizás es una de las técnicas más peligrosas para el desarrollo de malnutrición proteico-calórica.

Una de las innovaciones más recientes (2002) ha sido la realización de técnicas malabsortivas o mixtas en dos tiempos quirúrgicos. En un primer tiempo se realiza la parte gástrica (es decir, una gastrectomía vertical) y en un segundo tiempo (pasados unos 12 meses) se realiza el componente malabsortivo, que puede ser un bypass gástrico o un cruce duodenal¹³³. El objetivo principal de este planteamiento es reducir la mortalidad postoperatoria asociada a los procedimientos complejos, especialmente en los pacientes superobesos y de alto riesgo (que podía llegar al 6%)¹³⁴. Pero la gastrectomía vertical por sí sola ha adquirido cada vez más protagonismo en los últimos años y muchos equipos la utilizan en la actualidad como técnica única.

La cirugía bariátrica en España se lleva realizando desde la década de los 70. La primera derivación yeyunoileal (DYI) la realizó García Díaz en el año 1973^{135,136}. Después del año 1976, existen varios grupos pioneros (Bellvitge, Zaragoza, Alcoy). Baltasar realizó en 1977 la primera derivación gástrica tipo Mason¹³⁷ e informó de la primera experiencia nacional con derivación del tercio distal del intestino como cirugía metabólica de la hipercolesterolemia^{118,138}. En la siguiente década, se fueron consolidando otros hospitales (Santander, Badalona, Vitoria, Madrid y Sevilla) y constituyen la base del desarrollo actual¹³⁹.

A la vista de la evolución histórica de las técnicas de cirugía bariátrica y

considerando que un buen número de ellas todavía se utilizan en la actualidad es evidente que no hay una única técnica que claramente predomine sobre el resto y todas ellas tienen una serie de ventajas pero también algunos inconvenientes. Es importante conocer las peculiaridades de cada técnica para poder tomar una decisión consensuada con el paciente de cual será la técnica más adecuada para su caso. Otro factor importante a tener en cuenta en la selección será la experiencia del cirujano.

Hoy en día el abordaje *gold standard* para la cirugía bariátrica es la laparoscopia. Progresivamente debería ir eliminándose la vía abierta como primera elección para este tipo de cirugía, pero las técnicas mixtas y malabsortivas son técnicamente muy demandantes y requieren una adecuada formación del cirujano y una prolongada curva de aprendizaje¹⁴⁰. Una vez adquirida suficiente experiencia se puede ampliar la oferta de técnicas para nuestros pacientes con un nivel de seguridad adecuado.

La *International Federation Surgery Obesity (IFSO)* publicó unos criterios de idoneidad que debían ser aplicados a todas las técnicas, especialmente a las de nueva aparición y que deben servirnos como indicadores para evaluar nuestros propios resultados^{88,89}.

CRITERIOS DE IDONEIDAD SEGÚN LA IFSO

La técnica ideal debe:

- Conseguir una pérdida de más del 50% del sobrepeso mantenida a largo plazo.
- Beneficiar a más del 75% de pacientes a los que se aplique.
- Promover una buena calidad de vida.
- Ser reversible y reproducible.
- Tener menos de un 10% de morbilidad y menos del 1% de mortalidad.
- Tener un índice de reintervenciones / año menor del 2%.

1.8.2-BY-PASS GÁSTRICO (BP)

1.8.2.1-DESCRIPCIÓN

Las técnicas mixtas incluyen el aspecto restrictivo pero añaden el aspecto malabsortivo de los alimentos mediante la interposición y movilización de asas de intestino delgado. La sección y reanastomosis de las asas a diferentes niveles definirá las diferentes técnicas mixtas. Dichos montajes nos proporcionan tres segmentos intestinales diferenciados que deben ser conocidos: el asa alimentaria, que se prolonga desde el estómago hasta el pie de asa, el asa biliopancreática, desde el duodeno hasta el pie de asa y el asa común, desde el pie de asa hasta el ciego.

El bypass gástrico (BP) y sus diferentes variantes es el procedimiento bariátrico más difundido, se introdujo hace más de 40 años y constituye actualmente el patrón de oro en cirugía bariátrica¹⁴¹. El bypass gástrico constituye el 47% de los procedimientos bariátricos realizados mundialmente¹⁴². La versión original de Mason ha sufrido progresivas modificaciones incorporando variantes técnicas, de longitudes de asas, etc. El tipo de abordaje (abierto *versus* laparoscópico), de anastomosis gastroyeyunal (manual, parcialmente o totalmente mecánica con endograpadoras) y sobre todo la longitud de asas, han generado variantes del bypass gástrico¹⁴³.

El bypass gástrico laparoscópico es un procedimiento complejo, técnicamente demandante, al que hay que añadir las dificultades inherentes al paciente obeso mórbido de un elevado riesgo quirúrgico y anestésico.

La preparación del reservorio gástrico es una de las fases más importantes del procedimiento, ya que la restricción dependerá de la morfología del reservorio (unos 15-30 ml de capacidad) y la evolución postoperatoria inmediata depende de la preparación y adecuada técnica anastomótica. En cuanto a la confección y medidas de las asas intestinales, existe gran variabilidad técnica. Hay mucha controversia respecto a la eficacia dependiente de la longitud de las asas intestinales, por la gran variabilidad de la longitud del intestino delgado (entre 4 -10 metros). No existe correlación entre la longitud del segmento yeyunoileal y la pérdida de peso. Por lo que se piensa que deben existir otros factores implicados (modificación de la secreción de péptidos del apetito, secreción de incretinas, etc...) ¹⁴².

En general no hay consenso respecto a la longitud ideal de las asas en el bypass gástrico (aunque lo más frecuente es el asa alimentaria de 150 cm y la biliopancreática de 60 cm sin medir el asa común); esta falta de consenso hace que no exista homogeneidad en las diferentes publicaciones sobre el tema y por tanto una dificultad a la hora de realizar revisiones sistemáticas o metaanálisis sobre los resultados reales del bypass gástrico; ya que siempre existe el sesgo de la variación en las longitudes de asas entre estudios. No hay conclusiones definitivas sobre la longitud del asa alimentaria ideal y sus efectos.

Sus indicaciones incluyen todos los pacientes que cumplan los criterios de cirugía bariátrica. Puede tener unas indicaciones específicas en pacientes con IMC > 50 kg/m², con presencia de síndrome metabólico y en casos de fracaso de técnicas restrictivas puras como la banda gástrica ajustable. Al ser una técnica compleja, su mortalidad se ha descrito de hasta el 5% cuando se realizaba en equipos con poca experiencia. Sin embargo, hoy en día, y con un equipo de cirujanos formados esta no debe suponer más del 0,2-0,5%¹⁴⁴. Las complicaciones relacionadas con el bypass gástrico incluyen las propias de la técnica como son el sangrado, la fuga anastomótica, la úlcera marginal, la estenosis de la anastomosis gastrointestinal (6-15%), las hernias internas, la pérdida inadecuada de peso, el síndrome de dumping, etc^{145,146}. El cierre del defecto de Petersen y mesentérico del mesocolon, disminuye el riesgo de hernia interna del 5% al 1%. Sin embargo, el reflujo gastroesofágico no suele ser una de sus

complicaciones. El paciente debe conocer que va a requerir hierro (especialmente en mujeres en edad fértil) y la vitamina B12 (1/3 de los pacientes presentan niveles bajos a partir del año del bypass gástrico). El calcio poco ingerido y la vitamina D mal absorbida deben monitorizarse en los pacientes con bypass gástrico para evitar su déficit^{10,142,145}.

1.8.2.2-RESULTADOS

La efectividad del bypass gástrico es alta y por este motivo sigue siendo el *gold standard* de los procedimientos para el tratamiento de la obesidad mórbida. Los resultados informan de un porcentaje de sobrepeso perdido (PSP) medio del 58% antes de los 2 años, que más tarde llega al 63%, y en general se mantiene alrededor del 60% a largo plazo (>10 años)¹⁴⁴.

En cuanto a la resolución de las comorbilidades, en el meta-análisis realizado por Buchawald et al. (2009)¹¹², informaron de una resolución completa de la DM tipo 2 del 78,1%, y una mejoría o reducción de su tratamiento en el 86,6% de los pacientes. El porcentaje de resolución o mejoría de la hiperlipidemia se sitúa en el 93%, el de la hipercolesterolemia en el 95% y el de la hipertrigliceridemia en 94%. La HTA se ve resuelta en hasta el 75%, y mejora hasta en el 87%. El SAOS se resuelve en el 80% de casos, mejorando hasta en un 95% de los operados. La resolución del reflujo gastroesofágico es tan alta que algunos autores proponen el BP directamente como técnica antirreflujo en la población con obesidad. La mortalidad actualmente es de un 0,5% por vía abierta bajando al 0,2% en las laparoscópicas, con un alto nivel de homogeneidad. Más difíciles son las conclusiones sobre las complicaciones, los datos son heterogéneos y variables en cuanto a los eventos, curva de aprendizaje, etc^{142,147}.

1.8.3-GASTRECTOMÍA TUBULAR (GT)

1.8.3.1-DESCRIPCIÓN

La gastrectomía tubular (GT) o vertical, clasificada como restrictiva, consiste en la resección de la curvatura mayor gástrica dejando un tubo estrecho a expensas de la curvatura menor. Las técnicas restrictivas se basan en la reducción del volumen total del alimento ingerido, creando un reservorio gástrico pequeño (30-50 ml) con un salida estrecha. Al llenarse este reservorio se crea una sensación de saciedad precoz y plenitud, que frena la ingesta.

La gastrectomía tubular nace con Gagner, en el 2002^{133,134}. La propone como primer tiempo quirúrgico en pacientes de alto riesgo (superobesos con patología cardiopulmonar severa), con la finalidad de disminuir la mortalidad asociada al cruce duodenal. A los 12-18 meses, cuando habían perdido peso, se completaría el segundo tiempo del cruce duodenal. La sorpresa fue que muchos pacientes no precisaron de este segundo tiempo operatorio y la gastrectomía tubular empezó a tomar protagonismo como procedimiento de cirugía bariátrica único¹⁴⁸.

Esta técnica puede parecer inicialmente menos complicada que otras técnicas mixtas o malabsortivas y animar a cirujanos menos expertos a utilizarla; pero no podemos olvidar que la dificultad técnica de la cirugía bariátrica radica en el propio paciente obeso mórbido. A pesar de ser una técnica aparentemente sencilla, existen algunas variaciones técnicas en las diferentes publicaciones que podrían afectar a los resultados a largo plazo; por lo que en la actualidad existen foros específicos donde se intenta consensuar una estandarización de la técnica para que todos los cirujanos la realicen de una manera similar y se puedan evaluar los resultados¹⁴⁹⁻¹⁵¹.

Actualmente se están analizando diferentes variables técnicas: el tamaño de la sonda de calibrado gástrico (se recomienda entre 32-38 F), la distancia del píloro para iniciar la gastrectomía, la conveniencia o no de reforzar o no la línea de grapado para minimizar los riesgos de sangrado o fuga^{149,152,153}.

Se trata de una técnica en plena evaluación y su uso ha sido exponencial en los últimos años. En España, la utilización de la gastrectomía tubular como único procedimiento bariátrico ha sido aceptado por muchos equipos, representando el 45,4% de las cirugías en la encuesta de la SECO-2011^{154,155}. Actualmente se discute si puede convertirse en una técnica única o no, o por el contrario, ser un primer tiempo a otras técnicas (mixtas) como son el Cruce Duodenal o el SADI'S (single anastomosis duodenoileal bypass with sleeve), aún en evaluación.

No se han establecido claramente los criterios de su uso en pacientes pero sí que se están implicando algunos factores preoperatorios que podrían influenciar en sus resultados, al menos a corto plazo, como son el reflujo gastro-esofágico documentado o la presencia de una hernia hiatal. En este caso, algunos autores abogan por la corrección de la hernia hiatal para no contraindicar la gastrectomía tubular pese a la presencia de reflujo gastroesofágico¹⁵⁶. La gastrectomía tubular se puede proponer en pacientes súper/súper obesos, pacientes con enfermedades sistémicas (cirrosis, colitis ulcerosa, trasplantados, en diálisis, HIV, etc.) pero también en pacientes con IMC de 35-45 kg/m² y en adolescentes¹⁴⁹. Los criterios o indicaciones van a ir quedando definidos posiblemente en los próximos años a medida que nuevos resultados a medio y largo vayan siendo publicados.

La morbilidad en las diferentes series oscila entre el 6.2 y 15% y una mortalidad del 0,17% al 0.8%. El sangrado y la fuga de la línea de grapado (1-5%), especialmente localizada en el ángulo de His, son las más temibles en el postoperatorio inmediato. Son fistulas de difícil tratamiento y pueden prolongarse incluso durante varios meses a pesar de los intentos de favorecer su cicatrización con prótesis recubiertas, pegamentos biológicos, clips endoscópicos, reintervenciones quirúrgicas, radiología intervencionista....A largo plazo destaca la estenosis de la manga gástrica (3%) o el reflujo gastroesofágico (6%), que pueden ser muy difíciles de manejar. En el caso de la estenosis existen diversas alternativas terapéuticas endoscópicas o quirúrgicas (seromiectomía, resección de estenosis...) En caso de desarrollar reflujo incoercible se suele plantear la conversión de la técnica a bypass gástrico.

1.8.3.2-RESULTADOS

La gastrectomía tubular se ha incorporado recientemente al grupo de operaciones admitidas para el tratamiento de la obesidad mórbida, aunque en las últimas reuniones de consenso destaca que aún no se conoce su efectividad y morbilidad a largo plazo¹⁵⁸. Ha demostrado buenos resultados a corto plazo, casi equiparables en algunos casos al patrón de oro de la cirugía bariátrica como es el bypass gástrico. Existe una reducción significativa de las comorbilidades de los enfermos con esta técnica¹⁵⁵. Sin embargo, la gastrectomía tubular no queda claramente analizada a medio y largo plazo.

Si se analiza la gastrectomía tubular como procedimiento primario, se observa un PSP medio del 60,4%, con una tasa de complicaciones del 6,2% y una mortalidad del 0,17%. Los pocos estudios publicados a más de 5 años, incluyen pocos pacientes y describen un PSP que varía del 48 al 61%¹⁵⁹. Las comorbilidades asociadas se resuelven en porcentajes elevados, con series que informan desde el 70% hasta incluso el 100% en el caso de la DM tipo 2, 75% para dislipemias y un 90% para HTA^{160,161}.

En el registro nacional español sobre la experiencia española en gastrectomía tubular, la DM tipo 2 se resolvía hasta en un 81 % y la HTA mejoraba hasta en el 61% de los pacientes¹⁵⁵.

1.8.4-BP VERSUS GT: EVIDENCIA CIENTÍFICA

En la literatura existen varios estudios que han intentado comparar el bypass gástrico y la gastrectomía tubular como procedimiento para el tratamiento de la obesidad mórbida y resolución de comorbilidades.

El primer informe del Colegio Americano de Cirujanos de Cirugía Bariátrica en 2011¹⁶¹ donde participaron más de 100 centros hospitalarios, informó que la gastrectomía tubular presentaba una reducción del IMC y comorbilidades que se encontraba entre la banda gástrica ajustable y el bypass gástrico, a 1 año de seguimiento. Algunos autores como Chouillard et al. (2011)¹⁶³, informaron que el bypass gástrico podría asociarse a una mayor morbilidad a corto plazo en comparación con la gastrectomía tubular, pero con un mejor control de la diabetes mellitus tipo 2. En cambio, Benaiges et al. (2011)¹⁶⁴ apuntan que la gastrectomía tubular es igual de eficaz para mejorar el riesgo cardiovascular y comorbilidades, incluida la diabetes, en comparación con la técnica de tipo mixto (bypass gástrico).

Posteriormente, Boza et al. publicaron en 2012¹⁶⁵ un estudio comparativo con resultados similares entre ambas técnicas quirúrgicas. El PSP calculado a los 3 años era del 93% en el grupo bypass gástrico versus 86,8% para gastrectomía tubular; con una remisión de la diabetes mellitus similar entre los dos procedimientos. Otro grupo de autores en San Diego (2012)¹⁶⁶, con un seguimiento de 5 años, observaron una pérdida ponderal comparable entre las dos técnicas.

Vidal et al. (2013)¹⁶⁷ no observaron diferencias significativas en cuanto a pérdida de peso durante un seguimiento de 4 años, así como tampoco en la resolución de las comorbilidades medidas al año, en más de 200 pacientes incluidos. Según Moizé et al.¹⁶⁸ en ese mismo año, ambas técnicas quirúrgicas son comparables en consecuencias nutricionales y peso a largo plazo (5 años de seguimiento).

Otros estudios¹⁶⁹ se han centrado en medir calidad de vida y satisfacción de los pacientes obesos, observando que los pacientes a los que se les realiza un bypass gástrico tienen mejor calidad de vida y resolución de comorbilidades que la gastrectomía tubular.

En el año 2013 se publicó un nuevo estudio multicéntrico por Peterli et al.¹⁷⁰ concluyendo que la gastrectomía tubular presentaba un menor tiempo operatorio y una pérdida de peso casi comparable con el bypass gástrico. En este mismo año, se publicaron 2 meta-análisis que informaban de la superioridad del bypass gástrico en cuanto a pérdida ponderal y remisión de la diabetes mellitus, aunque con limitaciones por su escaso seguimiento¹⁷¹. En el estudio de Yang et al. (2013)¹⁷² analizaron parámetros bioquímicos, informando de la superioridad del bypass gástrico en la reducción del colesterol total y aumento de HDL-Colesterol. También se inició un estudio prospectivo randomizado multicéntrico “SLEEVEPASS” (2014)¹⁷³ que incluyó 240 pacientes, con resultados iniciales esperanzadores para la gastrectomía tubular; menor tiempo operatorio y menos complicaciones precoces, siendo similares ambos procedimientos para complicaciones mayores y pérdida de peso a los 6 meses de seguimiento.

Recientemente se ha publicado un nuevo meta-análisis¹⁷⁴ que incluye 21 estudios y 18.766 pacientes obesos mórbidos comparando ambas técnicas quirúrgicas. Incluye 3 estudios de 5 años de seguimiento, pero más del 60% de los estudios incluidos tienen un seguimiento menor de 2 años. No existieron diferencias significativas en el PSP entre 0,5-1,5 años de seguimiento, entre las dos técnicas; pero a partir de los 2 años el bypass gástrico logra mayor pérdida ponderal. A excepción de la DM tipo 2, no existen diferencias en la tasa de resolución del resto de comorbilidades. Además, se observaron más eventos adversos con el bypass gástrico que con la gastrectomía tubular.

Algún estudio posterior como el de Leyba et al. (2014)¹⁷⁵ informó de resultados ponderales comparables entre las dos técnicas, con un PSP del 69,8% (BP) versus 67,3% (GT) a los 5 años de seguimiento. Otros autores^{176,177} han demostrado que la gastrectomía tubular tiene una tasa de resolución de la diabetes mellitus parecida al bypass gástrico, sin diferencias significativas.

1.9-SEÑALES NEUROHORMONALES IMPLICADAS EN LA OBESIDAD

El objetivo de la regulación homeostática es alcanzar el equilibrio energético, un peso estable y una ingesta óptima de nutrientes. Consta de mecanismos de regulación a

corto y largo plazo, incluyendo péptidos gastrointestinales, hormonas y mecanismos de acción central.

La acción de los factores orexígenos (aumentan el apetito): ghrelina y el sistema de acción central del neuropéptido Y; frente a factores anorexígenos (disminuyen el apetito): colecistoquinina, péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1), bombesina, péptido YY (PYY) y la acción del sistema de la melanocortina, darán como resultado una regulación en la ingesta de los alimentos. Estas señales neurohormonales son esenciales para comprender la patogénesis de los trastornos de la obesidad y proporciona objetivos potenciales para intervenciones farmacológicas. Las hormonas orexígenas y anorexígenas tienen influencia en el metabolismo energético, siendo la única hormona orexígena conocida la ghrelina¹⁷⁸.

Se han relacionado las modificaciones que se observan con las técnicas de cirugía bariátrica con cambios en la producción de diferentes hormonas. En la gastrectomía tubular se extirpa el fundus gástrico produciendo una disminución drástica de la secreción de ghrelina¹⁷⁹ y una aceleración del vaciamiento gástrico, y por lo tanto una elevación plasmática de la GPL-1 y del PYY¹⁸⁰, ambos relacionados con la sensación de saciedad. Pero el mecanismo de la saciedad es mucho más complejo, existe un paso intermedio entre el estímulo digestivo y la respuesta del sistema nervioso central reflejada como sensación de saciedad. En esta vía neurohormonal están implicadas más de 100 hormonas y neuropéptidos, que son objeto actualmente de múltiples estudios científicos^{181,182}.

1.9.1-GHRELINA

La ghrelina es un neuropéptido gastrointestinal compuesto por 28 aminoácidos, descrito en 1999 por Kangawa et al. como ligando endógeno del receptor del secretagogo de la hormona del crecimiento (Growth Hormone Secretagogue-Receptor o GHS-R) y aislado de las células similares a las enteroendocrinas X/A de la mucosa oxíntica del estómago de la rata y del hombre¹⁷⁸.

El gen de la ghrelina es un gen complejo, cuyo procesamiento da lugar a una amplia variedad de proteínas¹⁸³, con múltiples actividades biológicas: ghrelina acilada, ghrelina no acilada y obestatina. La ghrelina acilada es la que convencionalmente llamamos “ghrelina” y presenta una característica única que la diferencia de otros péptidos, clave para su actividad biológica, la adición por la enzima O-aciltransferasa de ghrelina (GOAT) de un grupo octanoil en la serina 3. Le confiere la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica y sus acciones están mediadas a través del subtipo 1a del GHS-R. Tiene un amplio rango de efectos biológicos: estimula la secreción de la hormona del crecimiento (GH), regula la ingesta de alimentos y el balance energético^{184,185}, disminuye la secreción de insulina¹⁸⁶, tiene efectos cardiovasculares¹⁸⁷ y modula la proliferación celular¹⁸⁸.

La ghrelina no acilada posee mayores concentraciones plasmáticas (70-90%), no se une al GHS-R 1a, no afecta a la secreción de GH y tiene un receptor que aún no se ha identificado. Parece ejercer ciertos efectos no endocrinos, similares a la ghrelina acilada, protector de las células endoteliales y cardíacas. Se ha estimado que la vida media en plasma de ghrelina acilada y no acilada es de 9 a 13 y 27 a 31 minutos, respectivamente.

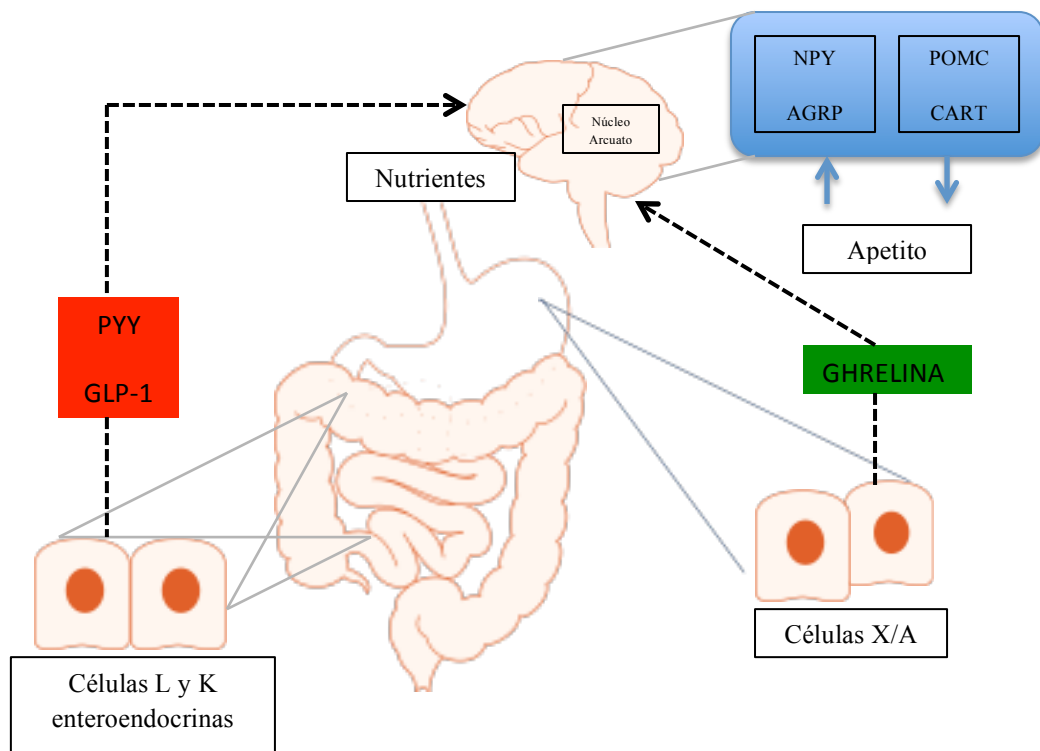
La obestatina es un péptido de 23 aminoácidos, identificado como ligando del receptor G-acoplado a la proteína 39 (GPR39), y entre sus acciones destaca la inhibición de la sed, modula funciones mnemotécnicas, regula la proliferación celular y estimula la liberación de GH en las células somatotrópicas de la rata.

La ghrelina es producida predominantemente en el estómago, fundamentalmente en el fundus gástrico, y en pacientes sometidos a una gastrectomía total los niveles circulantes de ghrelina son del 35-50% de los observados en sujetos normales¹⁸⁹. Existen otros tejidos que la producen a concentraciones más pequeñas: intestino delgado, hígado, páncreas, riñón, pulmón, pituitaria, hipotálamo, placenta y los testículos¹⁹⁰⁻¹⁹². La ghrelina acilada se une al GHS-R 1a que se expresa fundamentalmente en el hipotálamo (núcleo arcuato) y en menor cantidad en tiroides, páncreas, bazo, miocardio, adrenales, testículo, ovario e hígado. El núcleo arcuato contiene 2 poblaciones neuronales involucradas en el control de la ingesta alimentaria: el primer grupo contiene neuronas que expresan el neuropéptido Y (NPY) y la proteína asociada a agouti (AGRP), que estimulan el apetito (vía orexigénica central), y el segundo grupo contiene neuronas que expresan pro-opiomelanocortina (POMC), el precursor de la hormona estimulante de alfa melanocitos (α-MSH) y el transcrito regulado por cocaína-anfetamina (CART), que inhiben el apetito (vía anorexigénica central). La ghrelina estimula el apetito y la ingesta porque ejerce un efecto excitatorio sobre las neuronas productoras de NPY/AGRP y un efecto inhibitorio sobre las neuronas de POMC, evitando la liberación del péptido anorexigénico α-MSH¹⁹³. También se han descrito señales grelinérgicas a través de aferencias vagales, que comunican el estómago con el hipotálamo.

El ser humano presenta un mecanismo adaptativo y varias de sus funciones están sincronizadas a factores ambientales, pero también posee relojes biológicos que de forma endógena estiman el tiempo. En consecuencia, funciones como el ciclo sueño-vigilia y la secreción de diversas hormonas exhiben un ritmo que, dado su periodo, se denomina circadiano. La ghrelina sigue un ritmo circadiano y en seres humanos con alimentación a horas fijas, la concentración total de la hormona presenta un claro aumento preprandial y una caída postprandial, con un pico máximo a las 2:00h de la madrugada¹⁹⁴. De manera interesante, en fase de oscuridad, los niveles circulantes de ghrelina se sostienen para disminuir después del desayuno. Por este motivo se le ha atribuido un papel importante como señal iniciadora de la ingesta.

La ghrelina acilada estimula la liberación de la hormona del crecimiento (GH) en la pituitaria después de su unión al receptor GHSR1a y, consecuentemente, IGF-1

(factor de crecimiento insulínico tipo 1). Su papel en la regulación de la ingesta de alimentos y adiposidad corporal se describe un año más tarde de su descubrimiento¹⁹⁵. Hallazgo que se confirmó más adelante al observar que estimulaba la ingesta en roedores y humanos¹⁹⁶⁻¹⁹⁸. Aumenta el vaciamiento gástrico, probablemente por su similitud con la motilina¹⁹⁹ y la secreción ácida. Reduce la utilización de los ácidos grasos y por tanto, aumenta la acumulación de tejido adiposo corporal²⁰⁰.



NPY: neuropéptido Y, AGRP: proteína asociada a agouti, POMC: pro-opiomelanocortina, CART: cocaína-anfetamina, PYY: péptido Y, GLP-1: glucagón like peptide-1.

Figura 1. Interacciones neuro-hormonales.

El mecanismo de regulación de la secreción de ghrelina no se conoce con exactitud actualmente. Se sabe que la alimentación, glucosa (hiperglucemia) y el metabolismo de ésta dentro de las células que producen ghrelina bloquean su secreción, somatostatina e insulina (hiperinsulinemia) la modulan a la baja y el sistema colinérgico la estimula. La influencia de la composición corporal en la secreción de ghrelina no está suficientemente demostrada como en el caso de la leptina, sólo en casos en los que la grasa corporal se relaciona con la hiperinsulinemia/resistencia a la insulina.

La interpretación de las concentraciones de ghrelina es difícil, contrario a lo que se podría esperar, se encuentra disminuida en obesos y elevada en personas con índice de masa corporal bajo, caquexia y anorexia nerviosa, sin por ello aumentar el hambre.

Además del papel de regulación de la ingesta a corto plazo, la ghrelina ejerce un papel en la regulación del peso a largo plazo. Los niveles plasmáticos de ghrelina están inversamente relacionados con el IMC²⁰¹. El nivel plasmático de ghrelina fluctúa de una manera compensatoria según las variaciones del peso corporal.

En la literatura se describe la reducción de los niveles plasmáticos de ghrelina con tratamiento no quirúrgico: dietas bajas en calorías, modificaciones en el estilo de vida y aumento del ejercicio físico. La ingesta de determinados alimentos se relaciona con los niveles de ghrelina, observando disminución después de una comida rica en hidratos de carbono y en las ricas en grasas, aunque de forma más atenuada. Los estudios sobre comidas ricas en proteínas no son concluyentes²⁰².

1.9.2-PÉPTIDO SIMILAR AL GLUCAGÓN TIPO 1 (GLP-1)

La obesidad produce alteraciones significativas en el balance de una serie de péptidos implicados en la síntesis, secreción y regulación de la insulina, son las llamadas incretinas.

La mayor secreción de insulina en respuesta a una carga oral de glucosa comparada con la administración intravenosa de la misma cantidad de glucosa, se llama “efecto incretina” y se conoce desde hace tiempo²⁰³. Merecen especial atención el GLP-1 (péptido similar al glucagón tipo 1) y el GIP (polipéptido insulínico dependiente de glucosa), se trata de enterohormonas liberadas a la circulación en respuesta a la ingesta de nutrientes y ejercen su efecto principalmente en los islotes pancreáticos (células alfa y beta) donde activan receptores específicos (7-transmembrana, acoplados a proteínas-G) y regulan su secreción. Estos receptores también existen en otros tejidos del organismo: sistema nervioso central, estómago, nervio vago, pulmón, corazón y adipocitos, con efectos muy diversos.

El péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) es escindido del pro-glucagón en las células L de la mucosa intestinal y es secretado como un péptido amidado de 30 aminoácidos, *GLP1(7-36)NH2*²⁰⁴. Las células L se encuentran distribuidas en el intestino delgado distal y colon proximal. También existen neuronas productoras de GLP-1 en el núcleo del tracto solitario y se extienden a regiones del hipotálamo, con un papel importante en la regulación de la ingesta de alimentos. La superficie apical de las células L exhibe microvellosidades a la luz donde hay una alta densidad de gránulos secretorios, almacenados a la espera de un estímulo apropiado de nutrientes. El hecho de que la secreción de GLP-1 sea exagerada en pacientes después de una gastrectomía total sugiere que la exposición intestinal de los nutrientes es el mayor estímulo para la activación de las células L.

Además de una acción liberadora de insulina en respuesta a la concentración sérica de glucosa, GLP-1 reduce la secreción de glucagón, retrasa el vaciamiento gástrico y suprime la producción hepática de glucosa²⁰⁵. Tiene efectos cardioprotectores y neuroprotectores²⁰⁶.

Diferentes estudios han aumentado la sospecha del rol de GLP-1 en la conducta alimentaria. GLP-1 reduce la ingesta calórica y promueve la saciedad tanto en sujetos normales, con obesidad y sujetos con diabetes²⁰⁷. En humanos sanos, Flint et al. (1998)²⁰⁷ observaron un 21% de reducción de ingesta alimentaria, incremento de saciedad y plenitud después de la administración de GLP-1. No está claro si este efecto se produce de una forma indirecta, a través de la disminución del vaciamiento gástrico (distensión gástrica-saciedad), o por actuación a nivel central en el hipotálamo.

En un paciente con DM tipo 2 de reciente diagnóstico y un control glucémico adecuado, la secreción de GLP-1 en respuesta a una comida está preservada o incluso aumentada comparada con sujetos sanos, pero el efecto sobre las células pancreáticas está disminuido. Sin embargo, en el paciente con DM tipo 2 de larga evolución o con un control inadecuado, la respuesta de GLP-1 está disminuida²⁰⁸.

Estudios en ratones han evidenciado que GLP-1 puede revertir la pérdida de masa celular beta por inhibición de apoptosis, estimulando la proliferación betacelular e induciendo la neogénesis de islotes²⁰⁵.

Los niveles de ayuno de GLP-1 total están en el rango de 5 a 10 pmol/l y los niveles máximos alrededor de 25 pmol/l después de la ingesta de una comida mixta. Rápidamente después de su secreción, GLP-1 es inactivada por la enzima plasmática dipéptido-peptidasa IV (DPP-IV) que transfiere dos aminoácidos N-terminales y cede el metabolito GLP-1 (9-36 amida) que ha perdido su actividad biológica e incluso posee propiedades antagonistas al receptor de GLP-1. La vida media de GLP-1 se ha estimado en 2 minutos. Estudios en porcinos y humanos revelan alto grado de degradación en hígado, riñón e intestino. Por este motivo las estrategias terapéuticas para la DM tipo 2 en el campo de las incretinas se basan en análogos de GLP-1, agonistas del receptor de GLP-1 (GLP1r) e inhibidores de DPP4²⁰⁹.

1.9.3-PEPTIDO YY(PYY)

El péptido YY es otra enterohormona secretada en las células endocrinas L del íleon distal en respuesta a la ingesta (*Figura 1*) y su papel en la regulación de la glucosa está aún por determinar.

En los últimos años se ha empezado a describir el papel del PYY en la fisiopatología de la obesidad y se considera de gran potencial para el desarrollo de futuros fármacos antiobesidad.

El PYY es un péptido de 36 aminoácidos con dos residuos de tirosina (Y) tanto en su extremo N-terminal como en el C-terminal, de ahí su nombre. Comparte la misma estructura proteínica terciaria que el neuropéptido Y (NPY) y el polipéptido pancreático (PP). El péptido Y está presente en dos formas, PYY₁₋₃₆ y PYY₃₋₃₆. El PYY₃₋₃₆ es la forma circulante predominante, como consecuencia de la acción de la enzima DPP-IV²¹⁰.

El PYY se secreta en las células L de la mucosa del tracto gastrointestinal, particularmente en colon y recto, posterior a la ingesta de nutrientes tras el contacto con los microvilli apicales de estas células. También se produce en estomago, páncreas y en neuronas del sistema nervioso central (hipotálamo, tronco cerebral, médula espinal) y del sistema nervioso periférico (neuronas entéricas).

Existen 5 receptores (Y1, Y2, Y4, Y5 e Y6) que median la acción del PYY, NPY y PP. Son miembros de la familia de receptores acoplados a proteínas-G y los subtipos difieren en su distribución, función y afinidad por los diferentes péptidos. PYY₁₋₃₆ se une a todos los subtipos, PYY₃₋₃₆ tiene mayor afinidad por Y2 y también por Y1 e Y5. El subtipo Y2 está distribuido en el hipotálamo, principalmente núcleo arcuato, hipocampo, intestino y neuronas de los ganglios vagales.

El péptido YY se secreta a los 15 minutos de empezar a comer, alcanza una meseta a los 60-90 minutos y persiste elevado hasta 6 h²¹¹. El máximo plasmático está influido por el número de calorías y la composición de la comida. A igual aporte calórico, la concentración de PYY es mayor si la dieta es rica en grasa que si predominan los hidratos de carbono o las proteínas²¹². Hasta la fecha, hay pocos datos sobre el perfil del PYY en 24 h. El inicio de su secreción ocurre antes de que los nutrientes hayan llegado a la parte más distal del tracto gastrointestinal, por este motivo se cree que su secreción puede depender de reflejos nerviosos, posiblemente a través del nervio vago. Otros factores influyen en la concentración de PYY: el factor de crecimiento insulinoide-1 (IGF-1), la bombesina y el calcitonin-gene-related peptide que aumentan la cantidad de PYY y disminuyen GLP-1. En sujetos normales, las concentraciones de PYY₁₋₃₆ y PYY₃₋₃₆ aumentan de forma paralela tras una comida mixta, y simultáneamente, la ghrelina total y la acilada disminuyen. Este comportamiento indica su posible participación en la regulación aguda del apetito tras la comida²¹³. El PYY produce saciedad a través de la inhibición de las neuronas orexígenas productoras de NPY y agouti related peptide (AGRP), y de la activación de las neuronas anorexígenas productoras de proopiomelanocortina (POMC) del núcleo arcuato²¹⁴. En concreto es el PYY₃₋₃₆ periférico quien inhibe la ingesta a través del receptor Y2 (receptor presináptico inhibitorio). Al contrario de lo que ocurre con la administración periférica de PYY, la inyección intraventricular de PYY en ratas estimula la ingesta (se cree que mediado por receptores Y1 e Y5).

En individuos obesos, las concentraciones plasmáticas de PYY₃₋₃₆ en ayunas son menores que en sujetos delgados y aumentan menos tras la comida²¹⁵. La pérdida de peso con dieta en sujetos obesos se asocia a un aumento de las concentraciones de PYY en ayunas²¹⁶. Se ha observado que la administración de PYY₃₋₃₆ (intravenosa y subcutánea) a sujetos obesos produce aumento de saciedad con una reducción de la ingesta del 30% y pérdida de peso, no se observan estos efectos si se administra PYY₁₋₃₆²¹⁷.

El conocimiento del papel de PYY₃₋₃₆ en la regulación del balance energético se ha ido incrementando en la última década, pero los factores que regulan su síntesis y

liberación aún no se han dilucidado. Una mayor comprensión de cómo la cirugía de la obesidad aumenta los niveles endógenos de PYY³⁻³⁶, podría ayudar al desarrollo de nuevos fármacos para la obesidad.

1.9.4-EFECTOS DE LA CIRUGÍA BARIÁTRICA EN LAS SEÑALES NEUROHORMONALES

En el año 2002, Cummings et al.¹⁷⁹ publicaron un estudio que ha sido referencia en la literatura posterior sobre los cambios en la ghrelina en relación con la cirugía de la obesidad. En un estudio transversal estos autores encontraron que el bypass gástrico se asociaba a una inhibición de los niveles de ghrelina en ayunas y una ausencia de oscilación en su concentración plasmática en relación con las comidas. Estudios posteriores no han corroborado esta observación y de hecho, después del bypass gástrico se han descrito cambios de la ghrelina en todas las direcciones.

Los efectos de los diferentes procedimientos de cirugía bariátrica en los niveles plasmáticos de ghrelina son contradictorios, como queda reflejado en la revisión de la literatura que realizan Tymitz et al. en 2011²¹⁸. Analizaron los diferentes estudios publicados y compararon los niveles de ghrelina, tiempo de seguimiento y pérdida de peso (IMC). En unos estudios se observó reducción de los niveles postoperatorios de ghrelina, el 90 % con un seguimiento de 1 año o menos^{219-221,180}. En otros se observó incremento de los niveles de ghrelina, el 42 % de los estudios tenían un seguimiento menor de 1 año^{222,223} y por contrario, había estudios que no informaban de cambios en los niveles de ghrelina, con un 38% de seguimiento menor de un año^{224,225}. Incluían procedimientos como la banda gástrica, by-pass gástrico, gastrectomía tubular y derivación bilio-pancreática, abiertos y vía laparoscópica.

Los resultados entre los diferentes estudios son difíciles de comparar porque muchos no especifican si miden ghrelina total, ghrelina no acilada o ghrelina acilada²²⁶; tampoco aportan datos sobre el procedimiento analítico ni el método de recolección. La mayoría de los trabajos miden ghrelina después de la ingesta, siendo menos los estudios disponibles que observan la evolución de la ghrelina en ayunas^{227,222}. Hady et al. (2012)²²⁸ realizaron un estudio donde además de otros metabolitos, analizaron el comportamiento de la ghrelina en ayunas en 200 pacientes, a 100 se les realizó una gastrectomía tubular y al resto se les colocó una banda gástrica, ambos procedimientos por vía laparoscópica.

Diferentes trabajos han evaluado las relaciones entre la ghrelina y la insulina, observando una correlación lineal negativa entre las dos hormonas preoperatorias. Esto significa que su relación es inversa, a mayores niveles de insulina menor es la cantidad de ghrelina detectada^{229,230}, apoyando la hipótesis de que la ghrelina juega un papel importante en la homeostasis de la glucosa. También se ha observado una relación inversa entre ghrelina y el IMC preoperatorio en pacientes obesos.

Incluso se han encontrado diferencias entre pacientes diabéticos y no diabéticos sometidos a un mismo procedimiento bariátrico (by-pass gástrico) y las diferentes

fracciones de la ghrelina. Los pacientes no diabéticos presentaban un aumento de la ghrelina no acilada a los 6 meses de la cirugía con respecto a sus niveles preoperatorios, cambio que no se observaba en los pacientes diabéticos. Además, los niveles de ghrelina acilada eran mínimos en los pacientes no diabéticos en el preoperatorio, en contraste con los pacientes diabéticos, aunque ambos incrementaban sus niveles en el postoperatorio. Aunque se trata de un estudio con escaso número de pacientes, los autores apuntan que la ghrelina no acilada puede jugar un papel en la regulación de metabólica de los pacientes obesos, aún por determinar²⁰⁸. También existe algún trabajo²³¹ que ha determinado los niveles plasmáticos de los productos génicos de la ghrelina (acilada, no acilada y obestatina) después del by-pass gástrico, con resultados que sugieren que la remisión de la diabetes después de este procedimiento puede relacionarse con el aumento de estos productos. La ghrelina no acilada aumenta de forma significativa con respecto a sus valores preoperatorios. La impresión es que podrían proteger a la célula B manteniendo la homeostasis del calcio. Son estudios que precisan más análisis y mayor número de pacientes para llegar a conclusiones más sólidas.

En cuanto a las incretinas, algunos estudios han observado que los pacientes intervenidos de by-pass gástrico y gastrectomía tubular experimentan una elevación postprandial de las concentraciones de PYY y GLP-1^{180,232}. Este cambio se ha visto desde la primera semana y se mantiene en los pacientes con adecuada pérdida de peso, siendo atenuada en los pacientes que no consiguen la pérdida ponderal²³³, e incrementándose igualmente el GLP-1 en pacientes diabéticos y no diabéticos²⁰⁸.

La mejoría en la secreción de GLP-1 activo después de una ingesta de comida líquida, en pacientes a los que se les realiza un bypass gástrico²³⁴, ha lanzando la hipótesis de que el éxito en la pérdida de peso mantenida puede estar relacionada con la disminución del apetito y el aumento de la saciedad provocada por estos cambios hormonales y no únicamente por la restricción de volumen. El procedimiento quirúrgico altera el mecanismo fisiológico gástrico además de la longitud de las asas intestinales, produciendo un aumento del vaciamiento gástrico y por tanto un contacto anterior de los nutrientes con las microvellosidades intestinales, dando lugar a modificaciones en la respuesta hormonal²³⁵. Peterli et al.²³⁶ observaron mejora en la homeostasis de la glucosa con by-pass gástrico y gastrectomía tubular, por lo que añadieron la idea de que el intestino anterior no es único mecanismo responsable de la regulación de la glucosa. Mallipedhi et al.²³⁷ observaron en un grupo de 22 pacientes obesos a los que se les realizó una gastrectomía tubular, mejoría en la sensibilidad de la insulina y la respuesta de las incretinas, mejorando la diabetes tipo 2.

La mayoría de trabajos analizan los cambios de GLP-1 después de una ingesta de comida^{236,238,239}, son pocos los estudios que miden GLP-1 en ayunas^{208,240} y su comportamiento postoperatorio y después de la cirugía, en las diferentes técnicas quirúrgicas.

Se ha sugerido que el péptido YY podría estar involucrado en la pérdida de peso observada después de la realización de un bypass gástrico, ya que el incremento de las concentraciones de PYY posprandiales se correlacionan con la pérdida de peso²³⁴. Varios estudios en ratas y humanos han observado un aumento de los niveles de PYY basales y estimulados por comida después de un by-pass gástrico, siendo significativamente mayores que los niveles que pueden explicarse únicamente con la pérdida de peso. Parece que el cambio de ruta debido al bypass intestinal aumenta de forma significativa los niveles de PYY^{241, 242}.

Son limitados y con escaso número de pacientes, los estudios que han determinado PYY en ayunas. Algunos han observado un incremento de los niveles de este péptido a los 6 y 12 meses de la cirugía, similar en pacientes a los que se les realiza un bypass gástrico o una gastrectomía tubular¹⁸⁰, y comparable pérdida ponderal.

En el seguimiento de pacientes a los que se les realizó una diversión biliopancreática modificada, se observó elevación de PYY en ayunas a los 3 meses de la cirugía²²².

Incluso existe algún estudio que observa incremento de los niveles de PYY y descenso de los niveles GLP-1, ambos medidos en ayunas, en pacientes intervenidos de cirugía bariátrica²⁴⁰. También se han analizado la respuesta de éstas hormonas anorexígenas después de la ingesta de diferentes comidas, observando que existe un aumento postprandial de PYY y GLP-1 que es independiente de la restricción calórica²⁴³. Esto nos hace plantearnos que la relación entre las dos hormonas parece más complicada de lo que un principio se creía.

1.10-DIABETES MELLITUS Y CIRUGÍA METABÓLICA

La epidemia de la obesidad y diabetes mellitus tipo 2 están estrechamente asociadas y representan un importante problema de salud pública mundial²⁴⁴. Aunque las modificaciones en el estilo de vida y el tratamiento médico son los pilares fundamentales para el manejo de estas patologías, el control glucémico adecuado es difícil de conseguir en la mayoría de los pacientes obesos con DM tipo 2. Desde que Pories et al.²⁴⁵ describieron la remisión de la diabetes mellitus tipo 2 después de un bypass gástrico en pacientes con obesidad mórbida, otros grupos han verificado los beneficios de los procedimientos bariátricos más comúnmente realizados.

Han tenido que pasar 25 años para que aquellas observaciones preliminares, junto a la de otros grupos de cirugía bariátrica que a raíz de los primeros hallazgos revisaron su experiencia, fueran formalmente analizadas por un grupo de 50 expertos de todo el mundo en Marzo de 2007 en Roma. Los resultados de esta conferencia se dieron a conocer a la opinión y discusión de la comunidad científica en el I Congreso Mundial sobre tratamiento intervencionista para la DM tipo II, que se celebró en Nueva York en Septiembre de 2008²⁴⁶.

Los investigadores están cada vez más interesados en los mecanismos que conducen a estos resultados clínicos y la durabilidad de sus efectos. La aparición de una gran cantidad de literatura que apoya el tratamiento quirúrgico de la diabetes ha llevado a la *International Diabetes Federation (IDF)*²⁴⁷ y a la *American Diabetes Association (ADA)*²⁴⁸ a reconocer la cirugía como una opción de tratamiento eficaz para los pacientes obesos con DM tipo 2. Pero encontramos que la mayor parte de la literatura publicada que apoya la remisión de la diabetes después de la cirugía bariátrica, tiene un seguimiento a corto-medio plazo. El meta-análisis de Buchwald et al. (2009)¹¹² describe un porcentaje global de remisión de la DM tipo 2 del 56% para la banda gástrica, 80% para el bypass gástrico en Y-Roux y del 95% para la derivación biliopancreática tipo Scopinaro y el cruce duodenal, tras cirugía bariátrica en pacientes obesos (IMC >35 kg/m²). Las tasas de remisión eran similares para los estudios con resultados de menos de 2 años y más de 2 años después de la cirugía (80% y 75%, respectivamente). En el estudio realizado por Brethauer et al. (2013)²⁴⁹ a largo plazo (6 años), las tasas de remisión después del bypass gástrico alcanzan hasta un 31% y hasta el 72% en el estudio the *Swedish Obese Subjects (SOS)*⁸⁵ (con un seguimiento de 2 años). También se observan mejoras en la función cardiovascular^{250,251}.

Actualmente existen pocos estudios controlados aleatorizados que comparen la cirugía bariátrica con la terapia médica intensiva en pacientes obesos con DM tipo 2. Existen múltiples definiciones de remisión y escasos estudios que informen de las tasas de remisión de las diabetes a largo plazo (>5 años) fundamentadas en datos bioquímicos. Se acepta de forma general que las intervenciones tipo bypass gástrico tienen mayores efectos sobre la diabetes mellitus tipo 2 que las intervenciones puramente restrictivas, pero la evidencia a largo plazo es escasa para afirmar esta diferencia.

En el último meta-análisis publicado que incluye 16 estudios con 6.131 pacientes y una media de seguimiento de 17,3 meses²⁵², la cirugía bariátrica fue significativamente más eficaz que el tratamiento médico convencional para lograr la pérdida de peso y disminución de HbA1c y glucosa plasmática en ayunas. El reciente estudio publicado por Schauer et al. (2014)²⁵³ apoya este resultado, incluye 137 pacientes con IMC >35 kg/m² y diabetes mellitus tipo 2, con un seguimiento de 3 años. Las tasas de remisión para la DM tipo 2 son del 5%, 37,5% y 24,5% para terapia médica convencional, bypass gástrico y gastrectomía tubular, respectivamente. Además, los componentes del síndrome metabólico experimentan franca mejoría después de la cirugía.

Pero la auténtica cirugía de la diabetes es tratar de forma quirúrgica a diabéticos tipo 2 con un IMC por debajo de 30 kg/m², sin ni siquiera obesidad simple, ni pacientes con un IMC entre 30 kg/m² y 35 kg/m², subgrupo en que los datos existentes demuestran un comportamiento en cuanto a resolución o mejora de la DM tipo 2, similar a los pacientes con IMC >35 kg/m²²⁵⁴. De acuerdo a la técnica utilizada, los mejores resultados se consiguen con el bypass gástrico (97,7%), seguido de la derivación biliopancreática (72,9%) y la banda gástrica (72,2%), tras un seguimiento

entre 6 y 16 meses²⁵⁵. Existe un único meta-análisis con pacientes con IMC <35 kg/m² y DM tipo 2 publicado en 2011, incluye 13 estudios (11 prospectivos), 357 pacientes y un seguimiento de 26,8 meses. Describe una disminución de los niveles de HbA1c del 2,59% (p<0,00001), sin mortalidad ni complicaciones tardías²⁵⁶. La incógnita que existe en pacientes con DM tipo 2 e IMC <30 kg/m², según los datos existentes hasta el momento, es que el mecanismo de desarrollo y progresión de la DM tipo 2 sea distinto que en los pacientes con IMC por encima de 30 kg/m², donde el exceso de peso parece jugar un papel central en el desarrollo y progresión de la diabetes mellitus tipo 2.

En base a la evidencia anterior, algunas asociaciones y estamentos han publicado guías clínicas sobre la cirugía bariátrica y la diabetes mellitus tipo 2 como *Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad* (SEEDO), *Sociedad Española de Cirugía de la Obesidad Mórbida* (SECO)¹⁵⁴, *Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición* (SEEN), *Sociedad Española de Diabetes* (SED).

Documento de posicionamiento de la SECO-SEEDO-SEEM- SED
<p>Indicaciones:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1- Pacientes con IMC >35 kg/m² especialmente si la DM2 o alguna de sus comorbilidades son de difícil control. 2- No se recomienda en pacientes con IMC 30-35 kg/m² (no hay suficientes datos a largo plazo) pero se puede plantear en las siguientes situaciones: <ol style="list-style-type: none"> 2.1- Pacientes evaluados por endocrino y que haya descartado DM 1, LADA, MODY etc. y muestren deterioro progresivo de la HbA1c (<7.5 %) a pesar del tratamiento optimizado y coexistan otras comorbilidades mayores no controladas. 2.2- La inclusión fuera de estos criterios sólo en protocolos de investigación bien controlados. 3- Las tasas de remisión son menores cuando el diagnóstico de DM es superior a 10 años, hay tratamiento con insulina y hay escasa evidencia de reserva pancreática.

IMC: índice de masa corporal, DM2: diabetes mellitus tipo 2, LADA: latent autoimmune diabetes in adults, MODY: maturity onset diabetes of the young, HbA1c: hemoglobina glicosilada.

Tabla V. Documento sobre Cirugía Metabólica para la DM tipo 2 (Indicaciones).

Documento de posicionamiento de la SECO-SEEDO-SEEM- SED

Criterios de Remisión:

- 1- Remisión parcial: HbA1c <6.5% + glucemia basal 100-125 mg/dl + ausencia de tratamiento farmacológico + al menos 1 año de duración.
- 2- Remisión completa: HbA1c < 6% + glucemia basal <100 mg/dl + no fármacos + 1 año de duración.
- 3- Remisión prolongada: > 5 años de remisión.
- 4- Mejoría: HbA1c < 7% con fármacos.

HbA1c: hemoglobina glicosilada.

Tabla VI. Documento sobre Cirugía Metabólica para la DM tipo 2 (Criterios de Remisión).

En resumen, estas asociaciones consideran que la cirugía bariátrica es una opción de tratamiento en los pacientes con DM tipo 2 mal controlada, que no responden al tratamiento médico adecuado y tienen otros factores de riesgo cardiovascular. Es necesaria una incorporación progresiva y racional de la cirugía metabólica como tratamiento alternativo eficaz en los algoritmos de tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

1.10.1-MECANISMOS IMPLICADOS

-Pérdida de peso:

Dada la estrecha relación entre obesidad y diabetes mellitus tipo 2, se ha sospechado que la pérdida de peso es un mecanismo primario responsable de la resolución de la DM tipo 2 después de la cirugía. Se conoce que cambios en el estilo de vida o la cirugía bariátrica mejora la tolerancia a la glucosa y la sensibilidad a la insulina²⁵⁷⁻²⁵⁸. De hecho, la mejora o remisión de la DM tipo 2 después de cirugías restrictivas, como la banda gástrica, se produce a lo largo de semanas-meses, en paralelo y proporcional a la pérdida de peso²⁵⁹. Por el contrario, la pérdida de peso *per se* no parece ser el mecanismo fundamental después del bypass gástrico o la derivación biliopancreática-cruce duodenal, y en menor grado después de la gastrectomía tubular. Múltiples estudios^{236,260} han demostrado que la resolución ocurre a los pocos días de la cirugía, antes de que se haya producido una pérdida de peso sustancial. Impresiona que el efecto glucémico de la cirugía bariátrica es independiente de la pérdida de peso. En un estudio prospectivo longitudinal donde se realiza bypass gástrico en Y-Roux y son pacientes diabéticos tipo 2, la necesidad de tratamiento antidiabético al alta hospitalaria fue eliminado en más del 30% de los pacientes²⁶¹. Además, la remisión de la diabetes estaba relacionada con la duración de la misma, lo que sugiere que una exposición más corta a la hiperglucemia de las células B de los islotes pancreáticos, parece que hace responder mejor al tratamiento quirúrgico. Este efecto hipoglucemiante inmediato del

bypass gástrico Y-Roux se ha atribuido alteraciones en la llegada de los nutrientes²⁶² y cambios en la señalización enteroinsular²⁶³.

En definitiva, sigue siendo un tema controvertido, algunos autores han afirmado que existe relación entre la pérdida de peso y la resolución de la DM tipo 2, mientras que otros están en desacuerdo.

-Disminución de la ingesta calórica:

La disminución de la ingesta calórica es otro factor que podría ser responsable de la mejora de la DM tipo 2. En un estudio de Isabell et al.²⁶⁴ se concluye que la mejora en la resistencia a la insulina durante la primera semana después de un bypass gástrico es debida fundamentalmente a la restricción calórica. En cambio, estudios realizados por otros autores como Rubino et al. (2004)²⁶⁵, sugieren que la ingesta calórica no es un factor relevante en la mejora de la DM tipo 2. Observan que los pacientes donde se ha producido una mejora después de un bypass gástrico o derivación biliopancreática, al progresar la ingesta y el aporte calórico se mantiene el control de la diabetes mellitus.

-Malabsorción intestinal:

La malabsorción intestinal juega un papel relevante en la resolución de la diabetes mellitus después de cirugías como la derivación biliopancreática y cruce duodenal. Inducen una importante disminución de la absorción intestinal de grasas, lo que produce una menor disposición de ácidos grasos libres, que de forma indirecta mejora la resistencia a la insulina. Scopinaro et al. (2008)²⁶⁶ publica excelentes resultados para la resolución de la DM tipo 2, con una normalización de los niveles de glucosa e insulina por encima del 90%, a los 20 años de seguimiento. El gran índice de complicaciones y complejidad técnica, hace que estas intervenciones no gocen de mucha aceptación por parte de los cirujanos.

-Hormonas gastrointestinales y alteración del tracto gastrointestinal:

El efecto metabólico que se produce incluso antes de la pérdida de peso puede ser debido a cambios en las hormonas gastrointestinales²⁶⁷ y se ha planteado que pudieran ser las responsables del éxito a largo plazo del tratamiento quirúrgico. Estas hipótesis vienen apoyadas por numerosos estudios que reflejan los cambios hormonales acontecidos después de las diferentes técnicas quirúrgicas, descritos en el *apartado 1.9*.

Merecen especial atención las incretinas como el GLP-1 y el GIP, ya descritas con anterioridad y así como también sus modificaciones con las técnicas de cirugía bariátrica. Múltiples estudios transversales y longitudinales han demostrado el incremento en la secreción de GLP-1 después del bypass gástrico en Y-Roux. El mecanismo por el que se produce este incremento no es totalmente conocido, pero parece que juega un papel importante la aceleración del vaciamiento gástrico y el tiempo de tránsito intestinal después del bypass gástrico. Hay que señalar que los estudios publicados muestran asociación (que no causalidad) entre la mejoría en la secreción del GLP-1 y la resolución de la diabetes tipo 2. Además, también se han

1.10.2-PRESENTE Y FUTURO DE LA CIRUGÍA METABÓLICA

En la actualidad, ninguno de los mecanismos descritos para la mejora o resolución de la diabetes mellitus han demostrado ser concluyentes.

Cada vez existen más estudios a favor de la gastrectomía vertical (técnica restrictiva) como procedimiento que produce una mejora temprana en la homeostasis de la glucosa, similar a técnicas como el bypass gástrico^{268,269}. Pero los mecanismos implicados permanecen inciertos, ya que a pesar de que no existe exclusión duodenal, se producen importantes cambios en las hormonas gastrointestinales^{270,271}. Algunos autores han observado un impacto similar en la resolución de la diabetes entre el bypass gástrico y la gastrectomía vertical, restaurando una adecuada respuesta a GLP-1, al año de seguimiento. Cambios en otras hormonas, como el PYY, aparecen como consecuencia del reordenamiento anatómico y podrían tener una significación, ya que mejoran la sensibilidad a la insulina de forma paralela a la pérdida de peso²⁷².

La investigación experimental no ha precedido en todos los casos a la práctica clínica y muchos descubrimientos se han realizado a posteriori, una vez observado el efecto beneficioso de la cirugía bariátrica sobre el síndrome metabólico. Se están realizando estudios experimentales en ratas diabéticas/no diabéticas y existen varias líneas de investigación abiertas para intentar dilucidar el futuro de la cirugía metabólica, algunas son las siguientes:

-“Exclusión duodenal”: evitar el contacto del bolo alimentario con el duodeno y así evitar los factores anti-incretinas (p.ej. Endobarrier).

-“Transposición ileal”: estudia el efecto del cambio topográfico de los segmentos intestinales y la llegada precoz del bolo alimentario al íleon.

-“Extracción de grasa visceral + técnicas quirúrgicas convencionales”.

La mayoría de las series coinciden en que la cirugía es el único tratamiento que ha conseguido cambiar el curso evolutivo de la diabetes mellitus tipo 2. A pesar de no conseguir la remisión de la DM tipo 2 en todos los pacientes intervenidos, la cirugía parece ejercer un efecto beneficioso sobre el control de la glucemia. Aunque la DM tipo 2 no mejore o recurra, el efecto sobre la disminución del riesgo cardiovascular se reduce²⁷³.

2-JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

En el Complejo Hospitalario de Cartagena se empezó con el programa de cirugía bariátrica en el año 2007, realizando a todos los pacientes un by-pass gástrico por abordaje laparoscópico.

El inicio de mi formación como residente de Cirugía General y Aparato Digestivo en este hospital fue en Mayo del 2009. A principios de Enero de este mismo año se empezó a realizar otra técnica quirúrgica como procedimiento bariátrico, la gastrectomía tubular, también por vía laparoscópica. En un principio se fueron seleccionando los pacientes, pero a la vista de los buenos resultados en cuanto a pérdida ponderal y resolución de comorbilidades, se incorporó al arsenal terapéutico cada vez con más intensidad.

Con un programa de cirugía bariátrica en marcha, surge mi interés por evaluar los resultados de nuestros pacientes, siendo el tema principal de mi actividad científica. La continuación lógica de esta labor investigadora era llevar a cabo la Tesis Doctoral en este campo.

Para poder comprender la materia, primero tuve que analizar los resultados globales de la literatura y de nuestra experiencia, como paso previo para intentar progresar en el conocimiento de la fisiopatología de la obesidad mórbida.

La gastrectomía vertical es una técnica restrictiva, cuyo mecanismo para la pérdida ponderal es fundamentalmente la reducción del reservorio gástrico. El mecanismo del by-pass gástrico parece a priori más complejo, pero lo cierto es que con ambos procedimientos se produce una nueva reorganización anatómico-fisiológica. Es esta nueva arquitectura anatómica la que va a provocar cambios a corto y largo plazo relacionados con la señalización neuronal, hormonal y de nutrientes.

Todos los procedimientos que se plantean para la cirugía metabólica vienen derivados de la cirugía bariátrica, y éstos tienen como primera consecuencia la pérdida ponderal, ya sea en mayor o menor medida. Con esta pérdida ponderal se explica una parte del efecto metabólico de estos procedimientos, pero parte del efecto que se observa tras algunos de los procedimientos ocurren antes de que se inicie la pérdida ponderal, fundamentalmente la resolución de la diabetes mellitus tipo 2.

Existen estudios que comparan ambos procedimientos, bypass gástrico y gastrectomía tubular, pero aún con resultados a corto y medio plazo. Además, los cambios hormonales que acontecen después de estas técnicas tienen resultados heterogéneos en la literatura, los autores utilizan diferentes metodologías y sistemas de recolección muy variados para su análisis.

El presente trabajo sobre obesidad mórbida, representa un estudio clínico, analítico y hormonal, utilizando técnicas de cuantificación y análisis mediante paneles

metabólicos, fundamentándonos en nuestra experiencia en el tratamiento de la obesidad mórbida. Una vez analizados exhaustivamente los resultados podremos abordar la prevención y el tratamiento de la obesidad mórbida desde una perspectiva cada vez más racional.

3-OBJETIVOS

La mayoría de series coinciden que el by-pass gástrico tiene mejores resultados que la gastrectomía tubular en cuanto a pérdida ponderal y resolución de la diabetes mellitus tipo 2.

Planteamos como hipótesis de trabajo que la gastrectomía tubular es igual de efectiva que el by-pass gástrico para la pérdida de peso y control de la diabetes mellitus tipo 2.

Nos marcamos unos objetivos:

1- Comparar el tiempo operatorio y complicaciones entre ambas técnicas quirúrgicas.

2- Comprobar la pérdida de peso alcanzada al mes, tres, seis, doce, dieciocho y veinticuatro meses de seguimiento.

3- Evaluar la resolución de comorbilidades con las dos técnicas quirúrgicas al año de su realización.

4- Estudiar el comportamiento analítico de los posibles marcadores del síndrome metabólico entre by-pass gástrico y gastrectomía tubular.

5- Objetivar los factores predictores de resolución de la diabetes mellitus tipo 2 al año de la cirugía.

6- Describir las modificaciones de ghrelina acilada en el postoperatorio y la correlación de ghrelina con el IMC e insulina.

7- Analizar las variaciones de GLP-1 activa producidas en el postoperatorio con las dos técnicas quirúrgicas.

8- Observar el comportamiento de PYY total en el postoperatorio con ambos procedimientos.

4- MATERIAL Y MÉTODOS

4.1-DISEÑO DEL ESTUDIO

Basado en un estudio piloto previo de nuestro grupo (datos no publicados), y asumiendo una diferencia de medias estimada de 6 Kg entre los grupos de comparación, una desviación típica del peso en el grupo BP de 14 Kg y de 16 Kg en el grupo GT, una relación 1:1 entre los grupos, una potencia del 80% y un error tipo 1 del 5%, hemos calculado un tamaño muestral total de 188 sujetos (94 pacientes por grupo), reclutando un 5% adicional de pacientes para compensar las potenciales pérdidas.

El estudio se realizó en el Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo del Complejo Hospitalario de Cartagena, en un periodo comprendido entre 2011-2013 y un período de seguimiento de 24 meses. Se trata de un estudio observacional de cohortes analíticas prospectivo consecutivo, donde se diseñaron dos grupos de estudio distribuidos de forma no aleatoria: designando como grupo A el formado por 100 pacientes a los que se realiza un BP, y como grupo B al formado por otros 100 pacientes a los que se realiza una GT. La asignación de los pacientes a un determinado grupo, después de verificar que cumplen los criterios de inclusión/exclusión en el estudio, se realizó siempre en el mismo orden y según fecha de inclusión en lista de espera quirúrgica. Los procedimientos se realizaron una vez a la semana, todos los miércoles, y por el mismo grupo de 4 cirujanos bariátricos. Al primer paciente se le realizó un BP y al segundo paciente una GT, ambos procedimientos por vía laparoscópica.

4.2-MATERIAL

4.2.1-PACIENTES

Todos los pacientes fueron incluidos en un protocolo de estudio y seguidos simultáneamente por los Servicios de Endocrinología y Nutrición y Cirugía General.

Los pacientes acudían a Consulta Externa de Cirugía General la semana previa a la intervención quirúrgica, donde se les asignó por número de orden un grupo de tratamiento quirúrgico. Los pacientes firmaron consentimiento informado para la asignación de grupo y para las extracciones de sangre, con congelación y almacenamiento posterior de sus hemoderivados (*Anexo 1*).

A todos los pacientes incluidos se les realizó una ecografía abdominal, tránsito esófago-gástrico y endoscopia digestiva alta para descartar infección por *Helicobacter pylori* y úlcera asociada (*Anexo 2a*).

4.2.2-CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Los criterios que se utilizaron para la selección de pacientes candidatos a cirugía bariátrica fueron los siguientes (SECO)⁹²⁻⁹³:

- 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 (HTA, DM tipo 2, dislipemia, SAOS).
- Obesidad mórbida de larga evolución (más de un año, preferentemente más de 5 años).
- Fracasos continuados a tratamientos conservadores (dieta, ejercicio, fármacos) debidamente supervisados.
- Ausencia de trastornos endocrinos que sean causa de la obesidad mórbida (síndrome de Cushing, síndrome del ovario poliquístico, hipotiroidismo, hipogonadismo, insulinomas, lesiones hipotalámicas, etc.).
- Ausencia de enfermedades graves (cardíacas, hepáticas, renales).
- Estabilidad psicológica: ausencia de alcoholismo o drogodependencia. Ausencia de alteraciones psiquiátricas mayores (esquizofrenia, psicosis), trastornos del comportamiento alimentario (bulimia nerviosa).
- 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).

4.2.3-CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Enlazando con el apartado anterior, los criterios para la exclusión de pacientes fueron los siguientes:

- Pacientes con IMC $> 55 \text{ kg/m}^2$.
- Pacientes con Riesgo Preoperatorio según la *American Society of Anesthesiologists* (ASA) IV.
- Enfermedades inflamatorias intestinales.
- Neoplasias.
- Cirugía gástrica previa.
- Contraindicación formal de cirugía laparoscópica.

- Enfermedad por reflujo gastroesofágico y/o hernia de hiato.
- Obesidad por endocrinopatías.
- Enfermedades sistémicas graves.
- Toxicomanías.
- Psicosis.
- Pacientes con datos incompletos o que no acudieran a 2 visitas en el seguimiento.

4.2.4- PROTOCOLO DE ESTUDIO

Cada paciente fue incluido en protocolo de obesidad y se incorporó a una base de datos que incluía lo siguiente:

Datos demográficos

- Nombre y apellidos.
- Sexo (hombre/mujer).
- Edad (años).

Variables Clínicas

Preoperatorias

- Peso pre-quirúrgico, talla, peso ideal, IMC pre-quirúrgico
- Comorbilidades asociadas:
 - DM tipo 2: si o no, duración y tratamiento (si o no), tipo (insulina, antidiabéticos orales (ADOs), ambos, dieta).
 - HTA: si o no, duración y tratamiento (si o no; especificar medicación).
 - SAOS: si o no, tratamiento (CPAP o no).
 - Hipercolesterolemia/Hipertrigliceridemia: si o no, tratamiento (si o no; especificar medicación).
- Clasificación de Riesgo Preoperatorio según la *American Society of Anesthesiologists*. Se trata de una clasificación que pretende evaluar la situación de salud de los pacientes previa a la realización de una intervención quirúrgica, lo que conlleva un mayor o menor riesgo anestésico (ASA: I, II, III, IV, V).

Tratamiento quirúrgico

- Tipo de intervención: BP o GT, realizadas según lo indicado en el *apartado 4.2.6.*
- Fecha de la intervención (--/--/----).
- Tiempo operatorio (minutos).
- Conversión: si o no.
- Complicaciones perioperatorias: si o no, tipo (descripción).
- Complicaciones precoces (<30 días después de la cirugía): si o no, tipo (descripción) y tratamiento (especificar).
- Complicaciones tardías (>30 días después de la cirugía): si o no, tipo (descripción) y tratamiento (especificar).
- Mortalidad y seguimiento.

Postoperatorias

- Peso, porcentaje de sobrepeso perdido (PSP), IMC y porcentaje de exceso de IMC perdido (PEIMCP) evaluado a 1, 3, 6, 12, 18 y 24 meses.
- Resolución de las comorbilidades:
 - DM tipo 2:
 - Al 5º día postoperatorio, 1º y 6º mes postoperatorio (mejoría y/o remisión parcial, sí o no).
 - A los 12 meses de la cirugía (remisión completa, sí o no).
 - HTA: si o no, remisión (si o no), tratamiento (si o no).
 - SAOS: si o no, remisión (si o no), tratamiento (si o no).
 - Hipercolesterolemia/Hipertrigliceridemia: si o no, remisión (si o no), tratamiento (si o no).

Variables Analíticas:

A los pacientes se les realizaron determinaciones analíticas de forma preoperatoria, al 5º día, 1º mes, 6º mes y 12º mes postoperatorio según se detalla a continuación en la *Tabla VII:*

DETERMINACIONES	PREOP	5ºDIA PO	1ºM	6ºM	12ºM
HbA1c	X		X	X	X
Glucosa	X	X	X	X	X
Colesterol	X		X	X	X
HDL-Colesterol	X		X	X	X
LDL-Colesterol	X		X	X	X
Trigliceridos	X		X	X	X
AST	X		X	X	X
ALT	X		X	X	X
Y-GT	X		X	X	X
FA	X		X	X	X
PCR	X		X	X	X
Insulina	X	X	X	X	X
HOMA	X	X	X	X	X
Péptido C	X	X	X	X	X
IL-6	X		X	X	X
Ghrelina acilada	X	X	X	X	X
Péptido YY (total)	X	X	X	X	X
GLP-1 activa	X	X	X	X	X

HbA1c: hemoglobina glicosilada, HDL: high density lipoprotein, LDL: low density lipoprotein, AST: aspartato aminotransferasa, ALT: alanina aminotransferasa, Y-GT gamma-glutamilttransferasa, FA: fosfatasa alcalina, PCR: proteína C reactiva, IL-6: interleuquina 6, HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, GLP-1: glucagón like peptide-1.

Tabla VII. Determinaciones analíticas.

4.2.5-MEDIDAS PREVENTIVAS

Todos los pacientes intervenidos de cirugía bariátrica fueron incluidos en una vía clínica realizada en nuestro hospital.

Antes de la intervención, los pacientes se sometieron a un tratamiento dietético recomendado por el Endocrinólogo de nuestro hospital, que es igual para todos los pacientes. La intención era que el paciente perdiera peso antes de la cirugía, intentando una disminución del 10% de su peso o evitando, en cualquier caso, la ganancia de peso justo antes de la cirugía. Con la pérdida de peso se pretendía mejorar su reserva funcional cardiopulmonar, reducir el tamaño del hígado, reducir la cantidad de grasa y facilitar la actuación del anestesista y del cirujano durante la intervención quirúrgica (*Anexo 2a*).

Los pacientes ingresaban la tarde previa a la intervención y se solicitaban pruebas cruzadas para la reserva de hemoderivados. Debido al elevado riesgo de tromboembolismo pulmonar (TEP) en los obesos que se someten a cirugía mayor, se realizó profilaxis de trombosis venosa profunda (TVP) administrando 4000 UI subcutáneos de heparina de bajo peso molecular a las 20:00 h y la colocando medias de compresión la misma mañana de la intervención. Los pacientes fueron informados de la importancia de realizar fisioterapia respiratoria con inspirómetro incentivador pre y postoperatoriamente.

4.2.6-TÉCNICAS QUIRÚRGICAS

El BP se realizó por vía laparoscópica según la técnica popularizada por Wittgrove et al. (1994)¹³² (Figura 3), confeccionando un reservorio gástrico de 20-30 ml, un asa biliopancreática de 100-150 cm, asa alimentaria entre 100-150 cm y un asa común que no se cuantifica. Se utilizó una endograpadora circular del número 21, realizando una anastomosis gastroyeyunal termino-lateral mecánica. El pie de asa fue realizado mediante una anastomosis latero-lateral mecánica (endograpadora lineal) y posteriormente, se suturó con monofilamento reabsorbible, de forma continua, toda la línea de grapado del estómago excluido (fundamentalmente por hemostasia). La estanqueidad de la anastomosis se comprobó mediante la instilación de azul de metileno por sonda nasogástrica (que se retiró) y dejamos un drenaje tipo laminar en contacto con la anastomosis gastroyeyunal, exteriorizado por hipocondrio izquierdo.

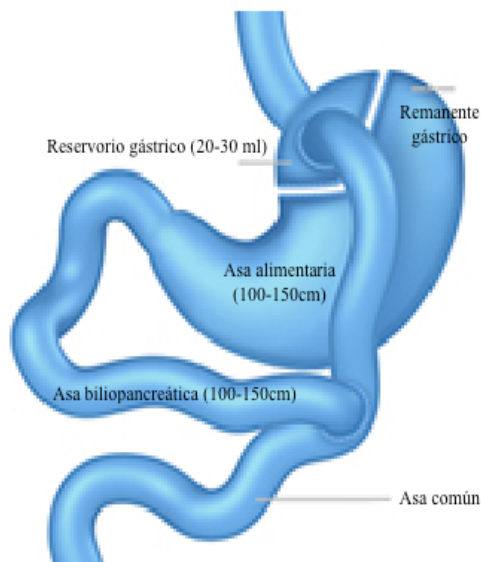


Figura 3. Bypass gástrico.

La GT también se realizó por vía laparoscópica, utilizando para la confección del tubo gástrico un tutor de 32 Fr, liberando la curvatura mayor del estómago

seccionando el epiplón gastrocólico. La sección gástrica se realizó mediante endograpadora lineal roticulator mediante una sección longitudinal del estómago, tutorizada, con inicio entre 4-5 cm del píloro y terminando en el ángulo de His (*Figura 4*). La línea de sección se reforzó mediante una sutura continua con monofilamento reabsorbible, su función fue la hemostasia. El estómago excluido se extrajo a través del puerto localizado en hipocondrio izquierdo, comprobando la estanqueidad del reservorio mediante la instilación de azul de metileno por sonda nasogástrica (que se retiró) y dejamos un drenaje tipo laminar próximo al ángulo de His, exteriorizado por hipocondrio izquierdo.

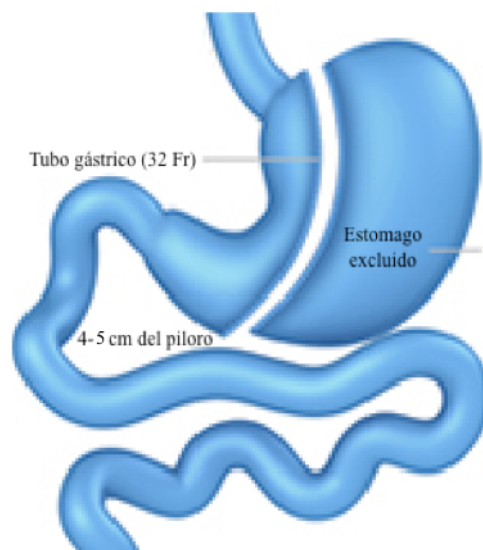


Figura 4. Gastrectomía tubular.

4.2.7-CUIDADOS POSTOPERATORIOS

Todos los pacientes permanecieron 24 h monitorizados y vigilados en la Unidad de Reanimación. En este periodo se les realizó analítica que incluía hemograma y bioquímica, y posteriormente se repitió según evolución y/o vía clínica.

Es fundamental la fisioterapia respiratoria tanto pre como postoperatoria, especialmente para los pacientes con problemas respiratorios severos y retención de CO₂. En aquellos pacientes que utilizaban CPAP domiciliaria, se indicó la misma en las horas posteriores a la cirugía.

Se insistió en la movilización precoz después de la intervención, permaneciendo los pacientes ingresados durante 5 días, siguiendo las pautas de tratamiento y cuidados indicados en la vía clínica (*Anexo 3*).

La cirugía se comporta como una terapia conductual y en las primeras semanas postoperatorias se intentó mejorar los hábitos dietéticos de los pacientes, para esto

contamos con la colaboración de una enfermera de dietética. Antes del alta hospitalaria, los pacientes recibieron instrucciones para una “dieta de gastroplastia”. Las intervenciones con reducción gástrica requieren que el paciente lleve una alimentación adecuada, haciendo pequeñas comidas de buena calidad y evitando las bebidas con alto contenido en calorías, sino, el paciente vomitará y/o fracasará en la pérdida de peso.

Al paciente se le dieron por escrito unas recomendaciones nutricionales e iniciaron una dieta por fases (a cargo del Servicio de Nutrición, *Anexo 2c*). Junto con la dieta a todos los pacientes se les prescribió el siguiente tratamiento al alta: suplementos multivitamínicos, omeprazol 40 mg cada 24 h y enoxaparina 4000 UI cada 24 h hasta completar 1 mes desde la cirugía.

El seguimiento de los pacientes y sus revisiones se realizaron por el Servicio de Endocrinología, Nutrición y Cirugía General, según se detalla en el *Anexo 2b*. Los pacientes fueron vistos en Consulta Externa de Cirugía al mes de la intervención, posteriormente acudieron a intervalos de 3 meses durante el primer año, cada 6 meses el segundo año, y posteriormente se les seguirá una vez al año de forma indefinida. En estos controles evolutivos se analizaron las variables clínicas y analíticas descritas en el protocolo del estudio.

4.3-MÉTODOS

4.3.1-METODOLOGÍA DEL TRATAMIENTO DIETÉTICO

Se planteó como objetivo al paciente que va a ser intervenido una pérdida del 10% del peso preoperatorio. No se estableció un tiempo máximo necesario, pero entre 2 y 6 semanas sería un tiempo suficiente. Algunos estudios consideran una pérdida del 10% del sobrepeso suficiente para conseguir beneficios preoperatorios:

- Mejorar las comorbilidades.
- Reducción del volumen hepático y de la grasa abdominal.
- Mejorar la mecánica respiratoria.
- Mejorar la respuesta cardiovascular al stress quirúrgico.
- Facilitación de la técnica quirúrgica.
- Disminución del número de las complicaciones.
- Es un buen indicador de mejor respuesta a las modificaciones dietéticas postoperatorias (el paciente que perdió peso en el preoperatorio habitualmente tiene buen resultado ponderal a largo plazo, indicando el grado de compromiso del paciente). Si el paciente no cumple el compromiso fue motivo de demora de la intervención quirúrgica.

Existen diferentes métodos para lograr la pérdida de peso preoperatoria de manera aguda. Se utilizan las dietas muy bajas en calorías *VLCD* (very low calories diets) (600 Kcal/día), que se consiguen a partir de preparados comerciales, que existen

en diferentes presentaciones (sobres para batidos o sopa de 200 Kcal cada uno). Tienen una composición muy ajustada, con una alta proporción de proteínas (50 g de proteínas de alto valor biológico, lo que significa más del 33% de la energía diaria en forma de proteínas), y aportan 13,5 g de grasas (el 22% de la energía total diaria) y 67,5 g (el 45% de la energía total diaria) de carbohidratos, además de vitaminas y oligoelementos. Es recomendable que los pacientes ingieran al menos 2 litros de agua al día, ya que el principal efecto secundario de las *VLCD* es el estreñimiento. No se deben exceder las 8-10 semanas de tratamiento, siempre bajo supervisión y control tanto hepático como renal por parte del Endocrinólogo (*Anexo 2a*).

4.3.2-METODOLOGÍA DEL ESTUDIO ANTROPOMÉTRICO

4.3.2.1-PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS

Los parámetros antropométricos evaluados de forma pre y postoperatoria fueron:

-Talla, en metros y en centímetros.

-Peso preoperatorio, en kilogramos.

-Peso ideal, fórmula:

$$P. \text{ Ideal} = (\text{Talla}-150) \times 0,75 + 50 \text{ (Kg)}$$

-Índice de masa corporal (BMI) o Índice de Quetelec, calculado por la fórmula:

$$BMI = \text{Peso} / \text{Talla}^2 \text{ (Kg/metros)}$$

4.3.2.2-PARÁMETROS EVOLUTIVOS

Para la evaluación evolutiva de los resultados de la pérdida de peso se determinaron el porcentaje de sobrepeso perdido (PSP) y el porcentaje de exceso de IMC perdido (PEIMCP), según las siguientes fórmulas:

$$PSP = (\text{Peso inicial} - \text{peso actual} / \text{peso inicial} - \text{peso ideal}) \times 100$$

$$PEIMCP = (\text{IMC inicial} - \text{IMC actual} / \text{IMC inicial} - 25) \times 100$$

4.3.2.3-CRITERIOS DE ÉXITO O DE FRACASO

Siguiendo las últimas recomendaciones de la literatura⁷⁰, el conjunto de peso perdido de la serie que analizamos debe expresarse como PSP o como PEIMCP. Baltasar et al. (2009-2011)^{274,275} propusieron los siguientes criterios: excelentes si el PSP es superior al 65% y el IMC inferior a 30 kg/m²; buenos o aceptables si el PSP está entre el 50 y el 65% y el IMC, entre 30-35 kg/m², y fracasos si el PSP es inferior al 50% y el IMC, superior a 35 kg/m². Puesto que el PSP se correlaciona perfectamente con el PEIMCP, se propuso la valoración individualizada con un solo parámetro, considerando

como punto de corte para establecer el éxito o el fracaso de la intervención el 50%, indicando la desviación estándar de la media calculada, el número de pacientes seguidos y el número de pacientes utilizados en cada momento del estudio.

En este estudio los resultados se clasificaron como:

PEIMCP >65% = Excelentes

PEIMCP 50-65% = Buenos

PEIMCP <50% = Fracasos

No se puede olvidar que los resultados deben ser evaluados en el contexto de la mejoría de los problemas médicos relacionados con la obesidad. Nos esforzamos en conseguir un peso final lo más próximo al peso ideal, pero la ganancia metabólica obtenida a veces con una mínima reducción ponderal, puede modificar completamente la vida del paciente obeso.

Por ello, como ya se ha indicado en otros trabajos⁷¹, se acepta como éxito de la intervención, la obtención de un peso final con el que se consigue curar las comorbilidades que más se relacionan con la mortalidad precoz del obeso mórbido (a veces obtenidas con una reducción del 35% del PSP).

4.3.3-METODOLOGÍA DEL ESTUDIO DE LAS COMORBILIDADES

En todos los pacientes se determinó la presencia o no de enfermedades asociadas a la obesidad y su resolución después de la cirugía. Las patologías estudiadas fueron: DM tipo 2, HTA, SAOS, Dislipemias (Hipercolesterolemia / Hipertrigliceridemia), y los criterios que se evaluaron fueron los siguientes:

- DM tipo 2:

Al 5º día, 1º mes, 6º mes de la cirugía:

-Remisión Parcial DM tipo 2: ausencia de uso farmacológico, glucemia plasmática basal 100-125 mg/dl y HbA1c <6,5% (SECO)¹⁵⁴.

A los 12 meses de la cirugía:

-Remisión Completa DM tipo 2: no toma medicación (ADOs e insulina) y glucemia plasmática basal <100 mg/dl y HbA1c <6% (Criterios de la Asociación Americana de Diabetes (ADA)⁵⁹ 2012 y SECO)¹⁵⁴.

- HTA:

A los 12 meses de la cirugía:

-Remisión HTA: no toma medicación antihipertensiva.

- SAOS:

A los 12 meses de la cirugía:

-Remisión SAOS: *no utiliza CPAP.*

- Dislipemias:

A los 12 meses de la cirugía:

-Remisión Hipercolesterolemia: *no toma medicación hipolipemiente y Colesterol total <200 mg/dl y LDL <100 mg/dl.*

-Remisión Hipertrigliceridemia: *no toma medicación hipolipemiente y Triglicéridos <150 mg/dl.*

4.3.4-METODOLOGÍA DEL ESTUDIO DE LAS COMPLICACIONES

La ausencia de una definición o escala ampliamente aceptada para clasificar las complicaciones quirúrgicas ha dificultado la correcta interpretación de los resultados quirúrgicos durante muchos años.

Para el estudio de las complicaciones precoces (< 30 días) se utilizó la escala de puntuación de Clavien-Dindo^{276,277}, un sistema de clasificación de gravedad basada en la intervención necesaria para resolver la complicación (orientación terapéutica). Esta escala describe diferentes grados, consideramos grados I y II como complicaciones menores y los grados Clavien III, IV y V como complicaciones mayores, según se observa en la *Tabla VIII*.

Esta escala puede ser aplicada en la mayor parte de los centros hospitalarios y permitirá evaluar y comparar los resultados quirúrgicos.

GRADOS	DEFINICIÓN
Grado I	Cualquier desviación del curso normal postoperatorio que no precise tratamiento médico, quirúrgico, endoscópico o intervencionista. Incluye el uso de antieméticos, antipiréticos, analgésicos, diuréticos, electrolitos y fisioterapia. Este grado incluye también las úlceras de decúbito y las infecciones de herida leves que se pueden drenar en la cama del paciente.
Grado II	Requerimiento de tratamiento farmacológico diferente al especificado en las complicaciones de grado I. Transfusión de hemoderivados y nutrición parenteral.
Grado III • Grado IIIa • Grado IIIb	Requerimiento de cirugía y de intervencionismo radiológico o endoscópico. • Intervención sin anestesia general • Intervención bajo anestesia general
Grado IV • Grado IVa • Grado IVb	Complicaciones que amenazan potencialmente la vida del paciente, requiriendo cuidados intensivos (incluye complicaciones del SNC) • Insuficiencia de un solo órgano (incluye diálisis) • Fallo multiorgánico
Grado V	Muerte del paciente.
Sufijo "d"	Si el paciente padece las consecuencias de una complicación tras el alta hospitalaria, se añade el sufijo "d" (<i>disability</i>) al grado respectivo de complicación. Informa de la necesidad de seguimiento del paciente para una completa evaluación de la complicación.

Tabla VIII. Clasificación de Clavien-Dindo.

4.3.5-METODOLOGÍA DEL ESTUDIO ANALÍTICO

Las extracciones sanguíneas se realizaron en el área de Consultas Externas y todos los pacientes cumplieron un ayuno de 12 h.

A cada paciente, se le realizó una punción venosa y extracción de 3 tubos de sangre, para la determinación de los analitos descritos en la *Tabla VII*. El tubo de hemograma y bioquímica se remitían a Laboratorio para su procesamiento inmediato, pero el tubo BD™ P800 se almacenaba para su posterior análisis, el procedimiento se describe a continuación:

1-Tubo de hemograma con EDTA-K₂ (2 ml):

Tubo convencional de hemograma con anticoagulante EDTA-K₂. En el suero obtenido tras la centrifugación se determinó *HbA1c*, mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC: high performance liquid chromatography).



Figura 5. Tubo EDTA-K₂.

2-Tubo de bioquímica seco siliconado (3 ml):

En este tubo se recogió sangre para la determinación de *glucosa, insulina, péptido-C, colesterol, HDL-colesterol, LDL-colesterol, triglicéridos, AST, ALT, fosfatasa alcalina, Y-GT, y PCR*. La peculiaridad de que se trate de un tubo de bioquímica seco, es porque tenía que servir para determinar *Interleuquina-6*. Los métodos utilizados para la determinación de cada uno de los analitos, fueron los siguientes:

-*Glucosa*: método de la hexoquinasa.

-*Insulina y péptido-C*: método inmunométrico quimioluminiscente en fase sólida.

-Índice HOMA, se calcula según la fórmula:

$$\text{Resistencia Insulina (R.I.)} = \text{glucosa (mg/dl)} \times \text{insulina (\mu U/ml)} / 405$$

-*AST, ALT, FA, Y-GT*: método de la Federación Internacional de Clínica Química (IFCC) modificado.

-*PCR*: método inmunoturbidimétrico potenciando con látex para la determinación cuantitativa de la proteína C reactiva (PCR ultrasensible).

-*Colesterol total*: método enzimático.

-*HDL-colesterol*: método eliminación catalasa.

-*LDL-colesterol*: método diferencia por ecuación.

-*Triglicéridos*: método del glicol fosfato oxidasa (GPO), trinder sin blanco de suero.

-*IL-6*: método inmunométrico enzimático secuencial en fase sólida por quimioluminiscencia.



Figura 6. Tubo seco siliconado.

3-Tubo BD™ P800: Ref. 366420 (2ml – EDTA K₂)

Tubo de extracción de sangre por vacío que contiene aditivos específicos para la estabilización de distintos marcadores metabólicos plasmáticos. Contiene un spray seco EDTA-K₂ como anticoagulante y un cocktail de inhibidores específicos de la dipeptidil peptidasa-IV (DPP-IV). Debido a estas propiedades inhibitoras de proteasas, el uso de P800 está especialmente recomendado en ensayos de detección y cuantificación en plasma de Ghrelina, Glucagon-Like Peptide 1 (GLP-1) y péptido YY (PYY), permitiendo la protección y estabilización de estas hormonas.

Este tubo tiene que mantenerse refrigerado hasta su utilización, motivo por el cual se almacenó en un frigorífico especial (-2-4°C) en Consultas Externas de Cirugía. Una vez realizada la extracción, se volvió a refrigerar inmediatamente hasta la centrifugación de los mismos, en un plazo inferior a 72 h. Posteriormente se transportaron al laboratorio del hospital y se centrifugaron durante 10 minutos a 3500 rpm. Se etiquetaron 4 tubos eppendorf por cada muestra de sangre, reflejando el número de historia clínica del paciente y momento de la extracción (preoperatorio y 5º día, 1, 3, 6, 12 meses postoperatorios). Se utilizaron pipetas de plástico para transferir el plasma sobrenadante de cada tubo entre los 4 tubos eppendorf de forma equitativa. Después, dos eppendorf se almacenaron en un congelador a -30°C y los otros dos a -80°C.



Figura 7. Tubo BD™ P800.

Para el análisis de las muestras se utilizó el kit *Human Metabolic Hormone Magnetic Bead, Panel 96 Well Plate Assay, MILLIPLEX® MAP*.



Figura 8. Presentación y distribución del kit MILLIPLEX®MAP.

MILLIPLEX® MAP es un panel metabólico humano diseñado para el estudio de biomarcadores, analíticamente validados e integrados en un solo panel. Permite investigar la expresión de múltiples analitos simultáneamente, con la ventaja de una mayor velocidad y sensibilidad. Se puede elegir cualquier combinación del panel que se oferta y diseñar un kit personalizado según las necesidades. En nuestro caso fue diseñado para poder determinar Ghrelina acilada, GLP-1 activa y PYY total, realizando la determinación de cada analito por duplicado.

MILLIPLEX® MAP se basa en la tecnología *Luminex® xMAP®*, una tecnología rápida, en crecimiento y muy respetada porque ofrece aplicaciones en todas las ciencias de la vida. Es capaz de realizar una variedad de bioensayos (inmunoensayos) en la superficie de perlas magnéticas fluorescentes codificadas, conocidas como *MagPlex™-C microspheres*. Gracias a estas microesferas, que tienen un código de color interno, se crean juegos de microesferas coloreadas, cada uno de los cuales tiene adherido un anticuerpo de captura específico. Este anticuerpo se une al analítico de la muestra y se incuban con *Streptavidin PE conjugate*, la molécula informadora.

El análisis se produce cuando las microesferas pasan rápidamente a través de un láser, que excita los colorantes internos. Después pasan por un segundo láser que excita el colorante PE fluorescente. Por último, los procesadores de señal de alta velocidad identifican cada microesfera y cuantifican el resultado de su bioensayo, obteniendo así múltiples resultados de cada muestra. Cada kit lleva adjuntos los rangos de control para el analito que se va a determinar, cuantificados en pg/ml.

En nuestro kit, el límite de detección inferior para Ghrelina acilada fue 2 pg/ml con un coeficiente de variación intra-ensayo del 2% e inter-ensayo del 8%. Para GLP-1 activa y PYY total, el límite de detección inferior fue de 7 pg/ml y 8 pg/ml respectivamente, con un coeficiente de variación intra-ensayo del 7% y 2%; e inter-ensayo del 10% y 11%, también respectivamente.

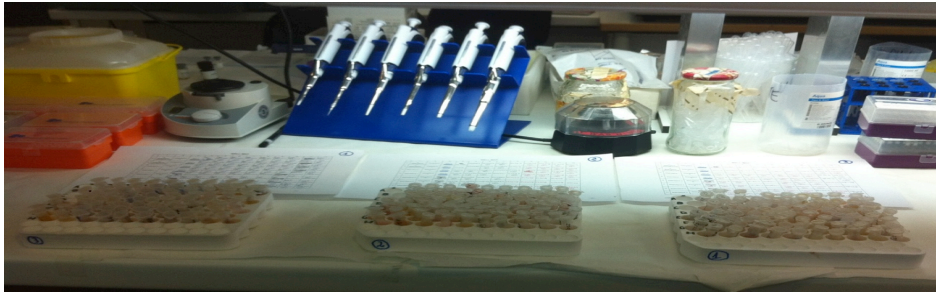


Figura 9. Placas portadoras de las muestras, preparadas para su procesamiento.

La metodología y material necesario para la preparación de las muestras y determinación de los analitos vienen descritos en el manual que adjunta el kit y que se puede consultar en el *Anexo 4*. Hay que destacar la necesidad de un imán de placa, para la correcta preparación de las muestras, reactivos y lavado manual de la placa.

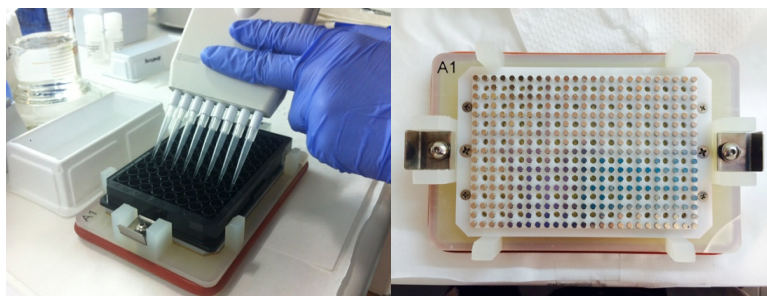


Figura 10. Preparación de la placa e imán.

Una vez preparadas las placas, se procedió a la incubación de las mismas durante la noche (16-18 h). La incubación se realizó sobre un agitador de placas y a una temperatura de 4°C. A la mañana siguiente, continuamos con el protocolo según el manual y se procedió a la lectura de las placas.



Figura 11. Agitador de placas y aplicación de Streptavidin.

Para la lectura de cada placa se necesitaron 20-30 minutos y los resultados se exportaron a una hoja de datos de Excel para su posterior análisis.



Figura 12. Introducción de placa en Luminex para su lectura.

4.3.5-METODOLOGÍA ESTADÍSTICA

Las variables cuantitativas se expresaron mediante media y desviación estándar o bien como mediana y rango intercuartílico, según lo apropiado. Aquellas variables categóricas se expresaron como frecuencia y porcentaje. La normalidad de las variables se estimó mediante un método gráfico (curvas P-P y Q-Q) y un test de contraste de hipótesis (Shapiro-Wilk).

Las comparaciones entre variables cuantitativas entre los grupos de comparación (BP versus GT) se realizaron mediante el test de la t de Student /análisis de la varianza o bien mediante Test de Mann-Whitney/Kruskal-Wallis, según lo apropiado. La comparación entre variables categóricas de grupos independientes (BP versus GT) se realizaron mediante test de χ^2 . Este análisis se realizó para cada punto de tiempo (preoperatorio, 5º día, 1º mes, 3º mes, 6º y 12º mes). Para las variables cuantitativas se representó gráficamente la media y su intervalo de confianza al 95% a través del cálculo del error estándar de la media, para cada punto de tiempo. Para el análisis de datos apareados se utilizó el test de Friedman.

Realizamos análisis de correlación con la prueba de Spearman para evaluar la relación entre ghrelina y el IMC, así como ghrelina y dos parámetros analíticos (insulina y péptido C). La representación de las correlaciones se realizó mediante diagramas de dispersión.

Para investigar los factores predictores de resolución de diabetes mellitus, se realizó un análisis multivariante de regresión logística binaria. Como covariables se consideraron aquellas asociadas a la resolución de la diabetes mellitus en el análisis bivariado ($p < 0,05$), así como las consideradas relevantes por la literatura previa; fueron incluidas: edad, duración de la diabetes, técnica quirúrgica y reserva pancreática (péptido C). Se realizó un análisis por pasos hacia adelante con p de entrada y de salida de 0,05 y 0,10. Se obtuvo una odds ratio (OR) y el intervalo de confianza (IC) al 95% para cada covariable del modelo final.

Todos los análisis fueron realizados con el programa estadístico SPSS versión 20 (IBM, Estados Unidos). Los análisis fueron supervisados por la Unidad de Apoyo a la Investigación del Hospital Universitario de Santa Lucía, Cartagena.

4.3.6-CARACTERÍSTICAS DE EDICIÓN

Se utilizó un ordenador personal *HP* para la elaboración y tratamiento de los textos, empleando el programa Microsoft Word 2010. Los gráficos fueron realizados mediante el programa Microsoft Excel 2010.

La impresión de este trabajo y la encuadernación se realizaron en la Librería Serrano de Cartagena (Murcia).

5-RESULTADOS

5.1-ESTUDIO CLÍNICO

5.1.1-VARIABLES PREOPERATORIAS

5.1.1.1-VARIABLES DEMOGRÁFICAS

5.1.1.1.1-Sexo

El grupo BP estaba formado por 31 hombres (32%) y 69 mujeres (69%).

El grupo GT estaba formado por 43 hombres (43%) y 57 mujeres (56%).

No existieron diferencias significativas en cuanto al sexo, al comparar ambos grupos (*Tabla IX y Figura 13*).

5.1.1.1.2-Edad

El grupo BP tenía una edad media de $40,6 \pm 9,0$ años.

En el grupo GT se observó una edad media de $42,1 \pm 10,7$ años.

Si comparamos el grupo BP versus GT, no existieron diferencias significativas en cuanto a la edad. (*Tabla IX y Figura 14*).

5.1.1.1.3-Medidas Antropométricas

Se observó un peso medio de $125,4 \pm 18,1$ kg, talla $164,8 \pm 13,4$ cm, IMC $45,9 \pm 4,7$ Kg/m² y peso ideal de $61,8 \pm 6,9$ Kg en el grupo BP.

En el grupo GT el peso medio fue de $125,1 \pm 19,1$ kg, talla $165,2 \pm 9,8$ cm, IMC $46,2 \pm 5,5$ Kg/m² y peso ideal de $64,3 \pm 49$ Kg.

No existieron diferencias entre los dos grupos en cuanto a las variables preoperatorias antropométricas (*Tabla IX, Figuras: 15, 16, 17, 18*).

5.1.1.2-COMORBILIDADES Y RIESGO PREOPERATORIO

5.1.1.2.1-Diabetes

En el grupo BP se observaron 22 pacientes diabéticos tipo 2 (22%). En cuanto a la duración, el 86,3% eran diabéticos igual o menos de 5 años, el 9,1 % presentaban la

enfermedad más de 5 años pero igual o menos de 10 años, sólo 1 paciente era diabético más de 10 años (4,6%). La mayor parte de los pacientes estaban en tratamiento únicamente con antidiabéticos orales, el 68,1%.

En el grupo GT se observaron 30 pacientes diabéticos tipo 2 (30%). En cuanto a la duración, el 76,7% eran diabéticos igual o menos de 5 años, presentaban la enfermedad más de 5 años pero igual o menos de 10 años el 16,7%, 2 pacientes eran diabéticos más de 10 años (6,6%). En este grupo el tratamiento predominante también fueron los antidiabéticos orales (63,3%).

Si comparamos ambos grupos, observamos que no existieron diferencias significativas en el número de diabéticos, duración y tratamiento preoperatorio (*Tablas: X, XI, XII, XIII*).

5.1.1.2.2-HTA

En el grupo BP el 40% de los pacientes eran hipertensos, con una duración de la enfermedad igual o menor de 5 años en el 57,5%. El 30% eran hipertensos más de 5 años pero igual o menos de 10 años, 5 pacientes presentaban la enfermedad más de 10 años (12,5%). El 85 % de los pacientes tomaban un sólo fármaco para su control y el 5% no estaban en tratamiento.

En el grupo GT el 44% eran hipertensos, con una duración de la enfermedad igual o menor de 5 años en el 47,7% de los pacientes. El 36,4% eran hipertensos más de 5 años pero igual o menos de 10 años, 7 pacientes presentaban la enfermedad más de 10 años (15,9%). El 84,1% tomaban un solo fármaco para el manejo de su hipertensión, y todos los demás pacientes estaban en tratamiento con 2 o 3 fármacos.

Comparando los dos grupos, observamos que no existieron diferencias significativas en el número de hipertensos, duración y tratamiento preoperatorio (*Tablas: X, XIV, XV, XVI*).

5.1.1.2.3-SAOS

El grupo BP presentaba 39 pacientes con SAOS (39%), de los cuales sólo 1 paciente no lleva CPAP nocturna (2,6%).

El grupo GT tenía un número de pacientes similar, 42 pacientes (42%), pero todos los pacientes estaban en tratamiento con CPAP nocturna (100%).

Si comparamos ambos grupos, no existieron diferencias significativas, como se observa en las *Tablas X, XVII y XVIII*.

5.1.1.2.4-Hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia

En el grupo BP se observaron 20 pacientes con diagnóstico de hipercolesterolemia (20%), aunque el 65% no llevaban tratamiento para su manejo. En cuanto a la hipertrigliceridemia, se observaron 11 pacientes (11%), sin tratamiento médico el 72,8 % de los mismos.

En el grupo GT se observaron 17 pacientes con diagnóstico de hipercolesterolemia (17%), y hasta el 41,2% estaban en tratamiento médico. En cuanto a la hipertrigliceridemia, se observó en 8 pacientes (8%), de los cuales sólo el 25 % tomaba medicación para su tratamiento.

Si comparamos el grupo BP versus GT, no se observaron diferencias significativas en el número de dislipemias y tratamiento preoperatorio (*Tablas: X, XIX, XX, XXI, XXII*).

	N=200	By-pass gástrico n=100	Gastrectomía Tubular n=100	P
Comorbilidades				
DM tipo 2	52 (26%)	22 (22%)	30 (30%)	ns
HTA	84 (42%)	40 (40%)	44 (44%)	ns
SAOS	81 (40,5%)	39 (39%)	42 (42%)	ns
Hipercolesterolemia	37 (18,5%)	20 (20%)	17 (17%)	ns
Hipertrigliceridemia	19 (9,5%)	11 (11%)	8 (8%)	ns

DM tipo 2: diabetes mellitus tipo 2, HTA: hipertensión arterial, SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño, ns: no significativo.

Tabla X. Comorbilidades preoperatorias.

5.1.1.2.5-Clasificación del Riesgo Preoperatorio (ASA)

En el grupo BP el 100% de los pacientes presentaban riesgo ASA III.

En el grupo GT los 100 pacientes presentaban riesgo ASA III.

No existieron diferencias significativas entre los dos grupos (*Tabla XXIII*).

5.1.1.3-VARIABLES ANALÍTICAS

5.1.1.3.1-Glucosa, insulina, péptido-C, HOMA y HbA1c

Los pacientes incluidos en el grupo BP presentaron una glucemia media en ayunas de $99,4 \pm 24,6$ mg/dl, insulina de $27,1 \pm 29,2$ μ UI/ml, péptido C $4,7 \pm 2,2$ ng/ml, cálculo de Índice Homa de $7,5 \pm 10,5$ y una HbA1c de 7,2%.

Los pacientes del grupo GT presentaron una glucemia media en ayunas de $113,4 \pm 33,7$ mg/dl, insulina de $22,5 \pm 11,7$ μ UI/ml, péptido C $5,2 \pm 3,2$ ng/ml, cálculo de Índice Homa de $6,4 \pm 4,4$ y una HbA1c de 6,4 %.

Si comparamos los dos grupos, se observaron diferencias significativas para la glucemia media en ayunas, mayor en el grupo GT, con una $p=0,031$. Sin embargo, no hubo diferencias para los valores medios de insulina, péptido C, Índice Homa y HbA1c (*Tabla XXIV*).

5.1.1.3.2-Colesterol total, HDL-C, LDL-C, Triglicéridos

En el grupo BP el colesterol total medio fue de $176,9 \pm 35,2$ mg/dl, el HDL-Colesterol de $40,5 \pm 7,6$ mg/dl, el LDL-Colesterol de $110,0 \pm 30,8$ mg/dl y los triglicéridos de $130,1 \pm 53,9$ mg/dl.

En el grupo GT el colesterol total medio fue de $186,6 \pm 41,1$ mg/dl, el HDL-Colesterol de $42,5 \pm 8,8$ mg/dl, el LDL-Colesterol de $109,4 \pm 37,7$ mg/dl y los triglicéridos de $172,2 \pm 72,2$ mg/dl.

No hubo diferencias preoperatorias para los valores medios de colesterol total, HDL-Colesterol y LDL-Colesterol entre los dos grupos, observando que el grupo GT presentó mayores niveles de triglicéridos con respecto al grupo BP, estadísticamente significativo ($p=0,008$) (*Tabla XXIV*).

5.1.1.3.3-Función hepática

Se observó en el grupo BP la actividad de las enzimas alanina aminotransferasa (ALT) de $33,9 \pm 19,4$ UI/L, aspartato aminotransferasa (AST) de $23,7 \pm 6,9$ UI/L, gamma-glutamilttransferasa (GGT) de $29,3 \pm 24,5$ UI/L y fosfatasa alcalina (FA) de $72,4 \pm 18,9$ UI/L.

En el grupo GT se observó la actividad de las enzimas alanina aminotransferasa (ALT) de $30,4 \pm 20,7$ UI/L, aspartato aminotransferasa (AST) de $22,0 \pm 8,3$ UI/L, gamma-glutamilttransferasa (GGT) de $34,0 \pm 24,9$ UI/L y fosfatasa alcalina (FA) de $79,5 \pm 27,2$ UI/L.

El grupo BP y el grupo GT no presentaron diferencias significativas preoperatorias en los valores analíticos de función hepática (*Tabla XXIV*).

5.1.1.3.4-PCR, Interleuquina-6

Los pacientes incluidos en el grupo BP presentaron una concentración de Proteína C Reactiva (PCR) de $1,1 \pm 0,9$ mg/dl y una interleuquina 6 de 1,0.

Los pacientes incluidos en el grupo GT presentaron una concentración de Proteína C Reactiva (PCR) de $0,9 \pm 0,7$ mg/dl y una interleuquina 6 de 0,9.

No hubo diferencias significativas entre ambos grupos para la concentración de Proteína C Reactiva e Interleuquina-6 preoperatoria (*Tabla XXIV*).

Podemos concluir que no existieron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo BP y el grupo GT si comparamos sus características preoperatorias: variables demográficas, comorbilidades asociadas (DM tipo II, HTA, SAOS y dislipemias), así como para el riesgo preoperatorio ASA. Incluso presentaron valores analíticos medios con distribución similar en ambos grupos, sólo fueron las diferencias estadísticamente significativas para la glucemia en ayunas y triglicéridos, que fue mayor en el grupo GT.

5.1.2-VARIABLES TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

5.1.2.1-TIEMPO OPERATORIO

En el grupo BP se observó un tiempo operatorio de $123,6 \pm 12,3$ minutos.

En el grupo GT se observó un tiempo operatorio medio de $67,8 \pm 11,1$ minutos.

Si comparamos ambos grupos, el grupo BP presentó un tiempo operatorio significativamente mayor que el grupo GT (*Tabla XXV*).

5.1.2.2-CONVERSIÓN

En el grupo BP se realizaron todos los procedimientos por vía laparoscópica, no existió conversión a cirugía abierta (0%).

En el grupo GT se realizaron 2 conversiones (2%) por sangrado no controlable de origen esplénico. Se realizó en ambos casos esplenectomía.

Si comparamos ambos grupos, las diferencias no fueron estadísticamente significativas (*Tabla XXV*).

5.1.2.3-COMPLICACIONES PERIOPERATORIAS

El grupo BP presentó un 10% de complicaciones perioperatorias: 4 sangrados a nivel de la anastomosis gastroyeyunal, 1 sangrado por lesión esplénica, 1 sangrado a nivel de curvatura menor, 1 lesión del mesenterio durante la maniobra de introducción del trocar de visión directa, 1 sección de la sonda nasogástrica y de temperatura con la endograpadora lineal y 2 sangrados en el trocar localizado en hipocondrio izquierdo. Todas las complicaciones fueron resueltas de forma conservadora, mediante puntos de sutura y hemostáticos-sellantes.

El grupo GT presentó un 6% de complicaciones relacionadas con la técnica quirúrgica: 5 sangrados esplénicos, 3 se resolvieron de forma conservadora (hemostáticos-sellantes) y 2 precisaron esplenectomía. Hubo un solo caso de sangrado de la línea de grapas de la tubular, que se resolvió mediante sutura.

El grupo BP y el grupo GT no presentaron diferencias significativas al comparar las complicaciones perioperatorias (*Tabla XXV*).

5.1.2.4-COMPLICACIONES PRECOCES

El grupo BP presentó un 14% de complicaciones precoces, que se distribuyeron de la siguiente forma: 4 estenosis de la anastomosis gastroyeyunal (que se resolvieron mediante dilatación endoscópica), 1 hemoperitoneo que precisó tratamiento quirúrgico, 1 hemorragia digestiva alta (HDA) y 1 hemorragia digestiva baja (HDB) que se resolvieron mediante endoscopia y tratamiento conservador. Se registraron 4 infecciones y 1 seroma de herida, 1 hematoma infectado intraabdominal que precisó drenaje radiológico y 1 caso de tromboembolismo pulmonar (TEP) instaurando anticoagulación posterior. De estas complicaciones, el 8% fueron complicaciones mayores (Clavien grado III-IV) y el 6% fueron complicaciones menores (Clavien grado I-II), según se puede observar en la *Tabla XXVI*.

El grupo GT presentó un 7% de complicaciones en el primer mes postoperatorio: 1 vólvulo gástrico, 1 dehiscencia de la sutura mecánica del grapado antral, 1 sangrado esplénico y 1 absceso subfrénico que precisó cirugía para su resolución. Se registraron 1 infección de herida y 1 fístula del ángulo de His que precisó pegamento-sellante y colocación de una endoprótesis endoscópica para su resolución. Hubo 1 caso de TEP masivo que fue exitus. De estas complicaciones, el 6% fueron complicaciones mayores (Clavien grado III-IV-V) y sólo el 1% fue una complicación menor (Clavien I), según se puede observar en la *Tabla XXVI*.

Al comparar las dos técnicas quirúrgicas, no existieron diferencias significativas para las complicaciones precoces, aunque en el grupo de la GT predominaron las complicaciones mayores (*Tabla XXV*).

5.1.2.5-COMPLICACIONES TARDÍAS

En el grupo BP se observó un 23% de complicaciones tardías: la complicación más frecuente fue la estenosis de la anastomosis gastroyeyunal (19 pacientes), 18 pacientes precisaron dilataciones endoscópicas para su resolución y 1 caso se manejó de forma conservadora. En segundo lugar destacó el hallazgo de colelitiasis postoperatoria (3 pacientes) y 1 paciente con síndrome de Dumping.

En el grupo GT se observó un 5% de complicaciones después de 1 mes de la cirugía: 1 acodamiento de la plastia gástrica que precisó cirugía para su resolución, 3 pacientes presentaron colelitiasis y 1 fístula del ángulo de His que precisó colocación de una endoprótesis endoscópica.

Si comparamos el grupo BP y el grupo GT, existieron diferencias significativas para las complicaciones tardías ($p=0,001$), siendo más frecuentes en el grupo by-pass gástrico (*Tabla XXV*).

5.1.2.6-MORTALIDAD

El grupo BP no presentó ningún caso de mortalidad.

El grupo GT presentó un caso de TEP masivo que fue exitus.

No existieron diferencias significativas al comparar ambas técnicas quirúrgicas en cuanto a la mortalidad (*Tabla XXV*).

5.1.2.7-SEGUIMIENTO

En el grupo BP se obtuvo un seguimiento del 100% de los pacientes a los 6 y 12 meses, disminuyendo al 98% a los 18 meses y alcanzando el 96% a los 24 meses.

En el grupo GT se obtuvo un seguimiento del 100% a los 6 y 12 meses de la cirugía, disminuyendo al 97% y 95%, a los 18 y 24 meses respectivamente. En este grupo se mantuvo el seguimiento del 100% en los 6 primeros meses porque el paciente que falleció fue sustituido por otro paciente y sus datos.

No existieron diferencias significativas en el seguimiento entre ambos grupos de estudio (*Tabla XXV*).

5.1.3-VARIABLES POSTOPERATORIAS

5.1.3.1-VARIABLES PONDERALES

5.1.3.1.1-Peso

En el grupo BP se observó una disminución estadísticamente significativa del peso a 1, 3, 6, 12, 18 y 24 meses postoperatorios, con respecto al valor medio preoperatorio. Si comparamos el peso a los 18 ($79,3 \pm 13,2$ kg) y 24 meses ($78,9 \pm 12,5$ kg), no se observaron diferencias significativas, por lo que se estabilizó el peso en este tiempo (*Tablas XXVIII y XXIX*).

En el grupo GT se observó una disminución del peso a 1, 3, 6, 12, 18 y 24 meses postoperatorios, estadísticamente significativo con respecto al valor medio preoperatorio. Si comparamos el peso medio a los 18 y 24 meses ($83,3 \pm 15,7$ kg versus $81,5 \pm 16,4$ kg), no existieron diferencias significativas, ya que el peso en este tiempo fue similar (*Tablas XXVIII y XXIX*).

No existieron diferencias entre los dos grupos en cuanto a la evolución en el tiempo del peso medio a 1, 3, 6, 18 y 24 meses; siendo significativa la diferencia a los 12 meses postoperatorios (*Tabla XXVII y Figura 19*).

5.1.3.1.2-Porcentaje de sobrepeso perdido (PSP)

En el grupo BP se observó un aumento del porcentaje de sobrepeso perdido a 1, 3, 6, 12 y 18 meses, estadísticamente significativos, alcanzando un PSP $>65\%$ a los 12 meses. Este aumento no ocurrió si comparamos el PSP a los 18 y 24 meses, donde esta diferencia no fue significativa ($74,3 \pm 14,8$ versus $75,3 \pm 13,6$) respectivamente (*Tablas XXVIII y XXIX*).

En el grupo GT se observó un aumento del porcentaje de sobrepeso perdido a 1, 3, 6, 12 y 18 meses, estadísticamente significativos, pero alcanzó un PSP $>65\%$ a los 18 meses. Esta diferencia no fue significativa al comparar el PSP a los 18 y 24 meses ($65,2 \pm 15,0$ versus $68,4 \pm 16,9$) respectivamente (*Tablas XXVIII y XXIX*).

Si comparamos ambos grupos, el grupo BP presenta un PSP mayor que el grupo GT, a 1, 3, 6, 12, 18 y 24 meses de la cirugía. Además, el grupo BP alcanza un PSP $>65\%$ 6 meses antes que el grupo GT (*Tabla XXVII y Figura 20*).

5.1.3.1.3-IMC

En el grupo BP se observó una disminución estadísticamente significativa del IMC a 1, 3, 6, 12, 18 y 24 meses postoperatorios, con respecto al valor medio

preoperatorio. Pero si comparamos el IMC a los 18 ($28,2 \pm 3,5$) y 24 meses ($28,1 \pm 3,2$), no se observaron diferencias significativas, se estabilizó el IMC durante este periodo (*Tablas XXVIII y XXIX*).

En el grupo GT se observó una disminución estadísticamente significativa del IMC a 1, 3, 6, 12, 18 y 24 meses postoperatorios, con respecto al valor medio preoperatorio. Si comparamos el IMC a los 18 ($30,1 \pm 5,4$) y 24 meses ($29,3 \pm 5,4$), no se observaron diferencias significativas, el IMC permaneció de manera estable (*Tablas XXVIII y XXIX*).

Si comparamos los dos grupos, el IMC disminuyó de forma significativa a los 6 y 12 meses en el grupo BP con respecto al grupo GT. Sin diferencias entre ambos a 1, 3, 18 y 24 meses (*Tabla XXVII y Figura 21*).

5.1.3.1.4- Porcentaje de exceso IMC perdido (PEIMCP)

En el grupo BP se observó un aumento del porcentaje de exceso de IMC perdido a 1, 3, 6, 12 y 18, estadísticamente significativo, alcanzando un PEIMCP $>65\%$ al 6° mes de la cirugía. A los 18 y 24 meses ($84,7 \pm 15,3$ versus $85,0 \pm 15,0$) este aumento no fue significativo (*Tablas XXVIII y XXIX*).

En el grupo GT se observó un aumento del porcentaje de exceso de IMC perdido a 1, 3, 6, 12 y 18, estadísticamente significativo, alcanzando un PEIMCP $>65\%$ al 12° mes de la cirugía. Este aumento no fue significativo entre los 18 y 24 meses ($80,3 \pm 22,2$ versus $83,6 \pm 22,7$) (*Tablas XXVIII y XXIX*).

En el grupo BP se observó un PEIMCP mayor que el grupo GT a los 6 y 12 meses de la cirugía. Siendo similares a 1, 3, 18 y 24 meses de seguimiento. Los pacientes incluidos en el grupo BP alcanzaron un PEIMCP $>65\%$ de forma más precoz (6 meses versus 12 meses) que el grupo GT (*Tabla XXVII y Figura 22*).

5.1.3.2-VARIABLES ANALÍTICAS

5.1.3.2.1-Glucosa, insulina, péptido-C, HOMA y HbA1c

Los pacientes incluidos en el grupo BP presentaron un descenso significativo de la glucemia media en ayunas desde el 5° día postoperatorio, que continuó en el 1°, 6° y 12° mes después de la cirugía, y alcanzando una glucemia media al año de $82,0 \pm 17,1$ mg/dl. Este descenso también ocurrió de forma significativa entre el 1° y 6° mes ($87,3 \pm 12,7$ versus $81,0 \pm 13,7$ mg/dl), siendo más atenuado para el resto de intervalos de tiempo. En cuanto al comportamiento de la insulina, experimentó una disminución de sus niveles de forma significativa con respecto al valor preoperatorio, al 5° día, 1° y 6° mes; a los 12 meses, volvió a aumentar aproximándose al valor inicial ($14,4 \pm 18,1$

$\mu\text{UI/ml}$ versus $27,1 \pm 29,2$ (ns)). El Índice HOMA se comportó de la misma forma, descendió de forma significativa al 5° día, 1° y 6° mes, para luego aproximarse a los valores preoperatorios al año de la cirugía ($3,2 \pm 7,2 \mu\text{UI/ml}$ versus $7,5 \pm 10,5$). En el péptido C se observó un descenso muy significativo al 5° día de la cirugía con respecto al valor preoperatorio ($2,7 \pm 1,3$ versus $4,7 \pm 2,2 \text{ ng/dl}$), manteniéndose esta disminución en el 1°, 6° y 12° mes, de forma significativa con respecto al valor inicial. La HbA1c presentó un descenso significativo de su valor preoperatorio a lo largo de los meses ((preop.) $7,2 \pm 7,0 \%$ versus (12 meses) $5,2 \pm 0,5 \%$) (*Tabla XXX*).

Los pacientes incluidos en el grupo GT presentaron un descenso significativo de la glucemia media en ayunas a partir del 1° mes, manteniéndose este descenso al 6° y 12° meses de la cirugía, con respecto al valor medio preoperatorio, alcanzando una glucemia media al año de $96,0 \pm 20,1 \text{ mg/dl}$. El descenso acontecido al 5° día no fue significativo. La insulina experimentó un descenso significativo al 6° mes ($11,6 \pm 9,3 \mu\text{UI/ml}$ versus $22,5 \pm 11,7$), para luego recuperar prácticamente sus niveles preoperatorios al año. El Índice HOMA describió un patrón similar a la insulina, siendo significativo su descenso al 6° mes ($2,8 \pm 2,9 \mu\text{UI/ml}$ versus $6,4 \pm 4,4$). En el péptido C se observó un descenso muy significativo al 5° día de la cirugía con respecto al valor preoperatorio ($2,6 \pm 0,9$ versus $5,2 \pm 3,2 \text{ ng/dl}$), ascendiendo ligeramente al 1° mes, pero manteniéndose esta disminución en el 1°, 6° y 12° mes, de forma significativa con respecto al valor inicial. La HbA1c presentó un descenso significativo de su valor preoperatorio a lo largo de los meses ((preop.) $6,4 \pm 1,0 \%$ versus (12 meses) $5,6 \pm 0,6 \%$) (*Tabla XXX*).

Si comparamos los dos grupos, observamos que el descenso de la glucemia media en ayunas fue mayor en el grupo BP en el 1°, 6° y 12° meses. Ambos grupos presentaron valores similares de insulinemia e Índice HOMA, pero en el grupo GT se observaron mayores concentraciones al 5° día, con respecto al grupo BP. Aunque en ambos grupos se observó un descenso de los niveles de péptido C, el grupo GT presentó mayores concentraciones a partir del 1° mes, manteniéndose hasta los 12 meses. La HbA1c descendió de forma paralela en ambos grupos, pero el grupo BP presentó valores más bajos con respecto al grupo GT, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (*Tabla XXIV y Figuras 23, 24, 25, 26, 27*).

5.1.3.2.2-Colesterol total, HDL-C, LDL-C, Triglicéridos

En el grupo BP el colesterol total medio descendió sus niveles con respecto al valor preoperatorio, de forma significativa a 1°, 6° y 12° mes de la cirugía, donde alcanzó un valor de $159,9 \pm 28,1 \text{ mg/dl}$. El HDL-Colesterol aumentó de forma significativa desde $40,5 \pm 7,6 \text{ mg/dl}$ preoperatorio, a $55,3 \pm 15,0 \text{ mg/dl}$ al año de la cirugía; por el contrario el LDL-Colesterol experimentó un descenso de $110,0 \pm 30,8 \text{ mg/dl}$ preoperatorio a $88,0 \pm 22,3 \text{ mg/dl}$ al año de la cirugía, estadísticamente

significativo. Los triglicéridos presentaron un descenso a partir del 6° y 12° mes, alcanzando niveles de $85,6 \pm 39,4$ mg/dl, de forma significativa (*Tabla XXXI*).

En el grupo GT el colesterol total medio y LDL-Colesterol no se modificaron a lo largo de los meses posteriores a la cirugía. En cambio, el HDL-Colesterol aumentó de forma significativa desde $42,5 \pm 8,8$ mg/dl preoperatorio, a $52,6 \pm 14,5$ mg/dl al año. Los triglicéridos presentaron un descenso significativo de sus concentraciones, alcanzando su pico máximo de descenso al 6° mes ($110,4 \pm 56,0$ mg/dl) (*Tabla XXXI*).

En el grupo BP se observó un descenso significativamente mayor en las concentraciones de colesterol total y LDL-Colesterol, si las comparamos con el grupo GT. No existiendo diferencias para HDL-Colesterol. En ambos grupos se observó un descenso en los niveles de triglicéridos, siendo más acentuado al inicio en el grupo GT que presentaba niveles más elevados, pero sin diferencias significativas entre ambas técnicas quirúrgicas. (*Tabla XXIV y Figuras 28, 29, 30, 31*).

5.1.3.2.3-Función hepática

Se observó en el grupo BP una actividad enzimática de alanina aminotransferasa (ALT) aumentada durante el 1° mes, para luego descender de forma significativa con respecto al nivel preoperatorio ($21,5 \pm 11,0$ UI/L versus $33,9 \pm 19,4$ UI/L); la actividad de aspartato aminotransferasa (AST) se comportó de forma similar a la ALT, aumentado a $29,1 \pm 15,1$ UI/L para luego descender al año de la cirugía, de forma significativa, respecto al valor inicial (a $20,1 \pm 6,6$ UI/L versus a $23,7 \pm 6,9$ UI/L). La actividad enzimática de gamma-glutamilttransferasa (GGT) presentó un descenso de forma significativa a partir del 6° mes, alcanzando a los 12 meses un valor de $14,4 \pm 9,2$ UI/L. La actividad de fosfatasa alcalina (FA) no experimentó cambios relevantes, excepto al año de la cirugía que presentó un valor de $82,0 \pm 25,6$ UI/L, significativamente mayor al valor preoperatorio (*Tabla XXXII*).

Se observó en el grupo GT una actividad enzimática de alanina aminotransferasa (ALT) disminuida de forma significativa al 6° mes ($18,6 \pm 10,6$ UI/L versus $30,4 \pm 20,7$ UI/L), para luego recuperar las concentraciones iniciales. No se observaron modificaciones significativas para la actividad enzimática de aspartato aminotransferasa (AST), gamma-glutamilttransferasa (GGT) y fosfatasa alcalina (FA) (*Tabla XXXII*).

El grupo BP y el grupo GT no presentaron diferencias significativas para la actividad de AST, ALT y FA. El grupo GT presentó valores más elevados que el grupo BP para la actividad enzimática de GGT a los 12 meses, estadísticamente significativo (*Tabla XXIV y Figuras 32, 33, 34, 35*).

5.1.3.2.4-PCR, Interleuquina-6

Los pacientes incluidos en el grupo BP presentaron un descenso significativo de la Proteína C Reactiva (PCR) al 6° y 12° mes postoperatorio, alcanzando una PCR de $0,4 \pm 0,0$ mg/dl, significativo con respecto al valor inicial. La interleuquina 6 se mantuvo sin modificaciones a lo largo de los meses, siendo significativamente mayor al año de la cirugía ($1,1 \pm 0,5$ mg/dl) (*Tablas XXXI y XXXII*).

Los pacientes incluidos en el grupo GT presentaron un descenso más significativo de la Proteína C Reactiva (PCR) al 6° mes ($0,5 \pm 0,4$ mg/dl). La interleuquina 6 se mantuvo sin modificaciones significativas a lo largo de los meses de seguimiento (*Tablas XXXI y XXXII*).

Si comparamos los dos grupos, se observó una PCR significativamente más baja en el grupo BP al año de la cirugía. En cambio, la interleuquina-6 presentó niveles más elevados con respecto al grupo GT, a los 12 meses (*Tabla XXIV y Figuras 36, 37*).

5.1.3.3-COMORBILIDADES

5.1.3.3.1-Diabetes

En el grupo BP se observó una mejoría o remisión parcial de la diabetes al 5° día de la cirugía en el 45,5% de los casos. Al mes de seguimiento, la remisión parcial aumentó al 68%, siendo a los 6 meses del 81,8 %. Al considerar los criterios establecidos para una remisión completa a los 12 meses, observamos un descenso en el número de pacientes que alcanzaron la remisión, 15 pacientes dejaron de ser diabéticos (68%) y 7 pacientes continuaban siendo diabéticos (32,2%) (*Tablas: XXXIV, XXXV, XXXVI, XXXVII*).

En el grupo GT se observó una mejoría o remisión parcial de la diabetes al 5° día sólo en el 16,6% de los casos. A partir del mes de seguimiento, observamos un aumento importante de la remisión alcanzando el 60% de los pacientes. A los 6 meses se observó una remisión parcial en 23 pacientes (77%), porcentaje que se mantuvo a los 12 meses donde este número de pacientes alcanzó una remisión completa; 7 pacientes continuaban siendo diabéticos (23%) (*Tablas: XXXIV, XXXV, XXXVI, XXXVII*).

Si comparamos ambos grupos, observamos que el grupo BP alcanzó un porcentaje de mejoría o remisión parcial al 5° día significativamente mayor que el grupo GT. No existiendo diferencias al mes, 6° mes y 12° meses de seguimiento (*Tablas: XXXIII, XXXIV, XXXV, XXXVI, XXXVII*) (*Figuras 38 y 39*).

5.1.3.3.2-HTA

En el grupo BP se observó remisión de la HTA en 32 pacientes (tasa de remisión del 80%). El 20% de los hipertensos, continuaban siéndolo a los 12 meses de seguimiento.

En el grupo GT se observó remisión de la HTA en 38 pacientes (tasa de remisión del 86,3%). El 13,7 % de los hipertensos de este grupo continuaban con medicación antihipertensiva al año de la cirugía.

Comparando los dos grupos, observamos que no existieron diferencias significativas en la remisión de la HTA a los 12 meses de la cirugía (*Tablas: XXXIII, XXXVIII*) (*Figuras 38 y 39*).

5.1.3.3.3-SAOS

El grupo BP presentó una remisión del SAOS en el 82% de los pacientes a los 12 meses de seguimiento.

El grupo GT presentó una remisión del SAOS a los 12 meses en el 83% de los pacientes.

Si comparamos ambos grupos, no existieron diferencias significativas entre el grupo BP y GT (*Tablas: XXXIII, XXXIX*) (*Figuras 38 y 39*).

5.1.3.3.4-Hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia

En el grupo BP se observó una remisión de la hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia en el 90% de los pacientes, para cada una de las comorbilidades, al año de seguimiento.

En el grupo GT se observó una remisión de la hipercolesterolemia en el 88% de los pacientes. La hipertrigliceridemia se resolvió en el 75 % de los pacientes, a los 12 meses de la cirugía.

Si comparamos el grupo BP versus GT, no observamos diferencias significativas en la remisión de la hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia a los 12 meses de seguimiento (*Tablas: XXXIII, XL, XLI*) (*Figuras 38 y 39*).

	By-pass gástrico		Gastrectomía Tubular		p
Comorbilidades	NR	R	NR	R	
DM tipo 2	7 (32%)	68%	7 (23%)	77%	ns
HTA	8 (20%)	80%	6 (14%)	86%	ns
SAOS	7 (18%)	82%	7 (17%)	83%	ns
Hipercolesterolemia	2 (10%)	90%	2 (12%)	88%	ns
Hipertrigliceridemia	1 (10%)	90%	2 (25%)	75%	ns

DM tipo 2: diabetes mellitus tipo 2, HTA: hipertension arterial, SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño, NR: no remisión, R: remisión, ns: no significativo.

Tabla XXXIII. Comorbilidades Postoperatorias. Remisión (R) y no Remisión (NR) a los 12 meses de seguimiento.

5.1.4-ANÁLISIS DE REGRESION LOGÍSTICA BINARIA

5.1.4.1-VARIABLES PREDICTORES DE REMISIÓN DE LA DM TIPO 2

En un modelo de regresión logística binaria, la técnica quirúrgica (BP/GT) no se asoció a una diferente resolución de la diabetes mellitus a los 12 meses de la cirugía (OR=1,58; 95% IC 0,39-6,48; p=0,52). En dicho modelo no fueron predictores ni la edad (OR=0,95; 95% IC 0,87-1,05; p=0,35), ni la duración de la diabetes mellitus (>5 años ≤10 años: OR=0,42; 95% IC 0,07-2,54; p=0,34) (>10 años: OR=0,24; 95% IC 0,01-4,38; p=0,33), ni la reserva pancreática (péptido C) (OR=1,10; 95% IC 0,08-15,53; p=0,94) (Tabla XLII).

	Remisión DM tipo 2 (12 meses) SI n=38	Remisión DM tipo 2 (12 meses) NO n=14	Odds Ratio (OR) 95% IC
Edad (años)	44,7 ± 9,2	48,2 ± 8,8	0,95 (0,87-1,05) p=0,35
Duración DM:			1
≤5 años **	33 (86,8%)	8 (57,2%)	0,42 (0,07-2,54) p=0,34
>5años ≤10 años	4 (10,5%)	3 (21,4%)	0,24 (0,01-4,38) p=0,33
>10 años	1 (2,7%)	3 (21,4%)	
Técnica Quirúrgica:			
BP**/GT	15 (39,5%) /23 (60,5%)	7 (50%) /7 (50%)	1,58 (0,39-6,48) p=0,52
Péptido C Preop. (ng/dl)	6,0 ± 3,5	5,5 ± 3,0	1,10 (0,08-15,53) p=0,94

*IC:intervalo de confianza; **: indicador referencia de variable categórica

BP: by-pass gástrico; GT: gastrectomía tubular

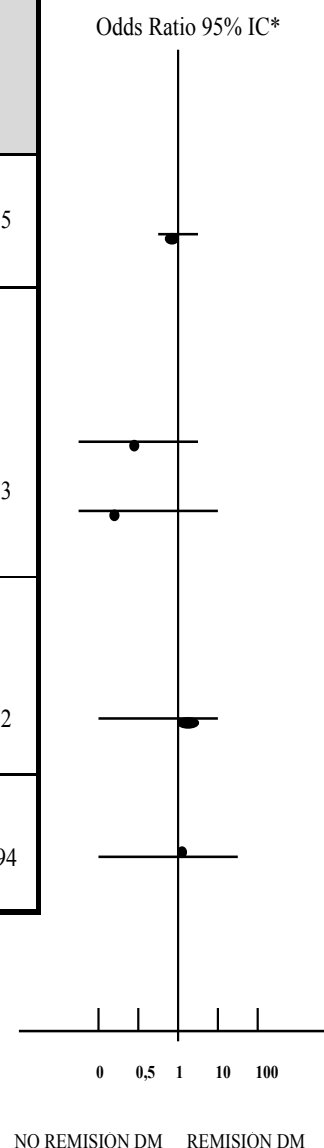


Tabla XLII. Variables predictores de remisión de la DM tipo 2 a los 12 meses

5.2-ESTUDIO HORMONAL

De los 60 pacientes reclutados inicialmente para el estudio hormonal, 2 pacientes fueron excluidos porque no firmaron el consentimiento para la extracción y posterior congelación de sus hemoderivados. El estudio hormonal incluyó 58 pacientes que se dividieron según el tipo de intervención en 2 grupos: en el grupo by-pass gástrico (BP-h), 29 pacientes, se excluyó 1 paciente por pérdida de la muestra y otro paciente por error de lectura. En el grupo gastrectomía tubular (GT-h), 29 pacientes, 2 pacientes fueron excluidos por error durante la lectura, como se detalla en la *Figura 40*.

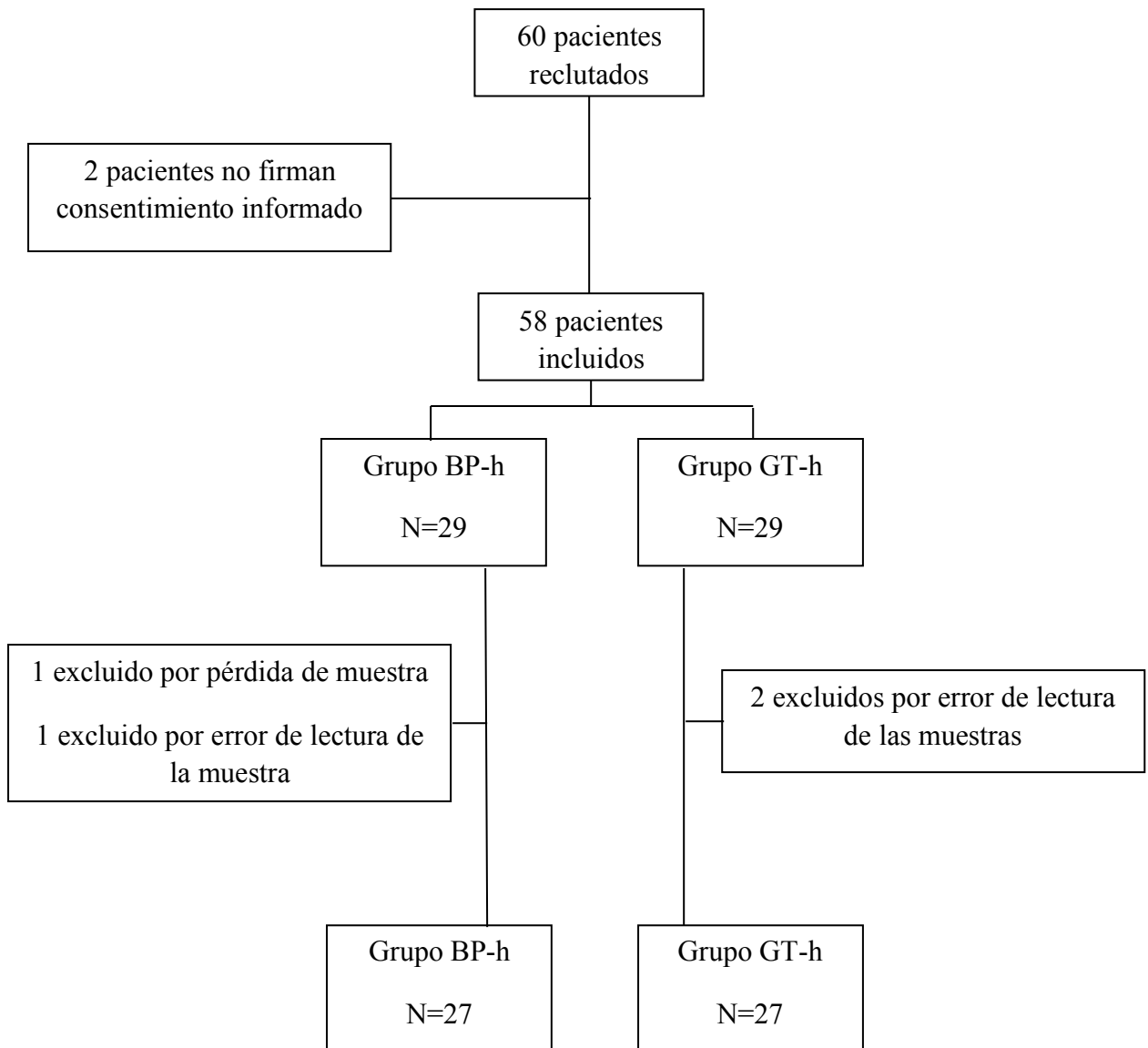


Figura 40. Pacientes incluidos en el Estudio Hormonal

5.2.1-VARIABLES PREOPERATORIAS

5.2.1.1-VARIABLES DEMOGRÁFICAS

5.2.1.1.1-Sexo

El grupo BP-h estaba formado por 7 hombres (26%) y 20 mujeres (74%).

El grupo GT-h estaba formado por 5 hombres (18,5%) y 22 mujeres (81,5%).

No existieron diferencias significativas en cuanto al sexo, si comparamos ambos grupos de estudio. Aunque el sexo femenino predomina en ambos. (*Tabla XLIII y Figura 41*).

5.2.1.1.2-Edad

El grupo BP-h tenía una edad media de $41 \pm 10,8$ años.

En el grupo GT-h se observó una edad media de $45,6 \pm 8,2$ años.

Si comparamos el grupo BP-h versus GT-h, no existieron diferencias significativas en cuanto a la edad en los grupos de estudio hormonal (*Tabla XLIII y Figura 42*).

5.2.1.1.3-Medidas Antropométricas

Se observó un peso medio de $121,8 \pm 11,8$ Kg, talla $165,7 \pm 7,7$ cm, IMC $46,1 \pm 4,1$ Kg/m² y peso ideal de $61,8 \pm 5,7$ Kg en el grupo BP-h.

En el grupo GT-h el peso medio fue de $117,5 \pm 18,5$ Kg, talla $161,8 \pm 9,1$ cm, IMC $44,8 \pm 4,9$ Kg/m² y peso ideal de $58,5 \pm 6,9$ Kg.

No existieron diferencias entre los dos grupos en cuanto a las variables preoperatorias antropométricas (*Tabla XLIII y Figuras: 43, 44, 45, 46*).

5.2.1.2-COMORBILIDADES Y RIESGO PREOPERATORIO

5.2.1.2.1-Diabetes

En el grupo BP-h se observaron 4 pacientes diabéticos tipo 2 (14,8%). En cuanto a la duración, el 75% eran diabéticos igual o menos de 5 años, y el 25 % presentaban la enfermedad más 5 años. El 75% de los pacientes estaba en tratamiento con antidiabéticos orales.

En el grupo GT-h se observaron 12 pacientes diabéticos tipo 2 (44,4%). En cuanto a la duración, el 58,3% eran diabéticos igual o menos de 5 años, presentaban la enfermedad más de 5 años pero igual o menos de 10 años el 25%; sólo el 16,7% eran diabéticos más de 10 años. En este grupo el tratamiento predominante también fueron los antidiabéticos orales (66,7%).

Al comparar ambos grupos, se observó que existía diferencia significativa en la distribución en el número de diabéticos ($p=0,017$), no siendo significativa en cuanto a la duración y tratamiento preoperatorio (*Tablas: XLIV, XLV, XLVI*).

5.2.1.2.2-HTA

En el grupo BP-h el 40,7% de los pacientes eran hipertensos, con una duración de la enfermedad menor o igual a 5 años en el 81,8%. El 100 % estaban en tratamiento con un sólo fármaco antihipertensivo.

En el grupo GT-h el 40,7% eran hipertensos, con una duración mayor de 5 años sólo en un 18,2% de los pacientes. El 90,9% tomaban un solo fármaco para el manejo de su hipertensión, y todos los pacientes estaban en tratamiento.

Comparando los dos grupos, se observó que no existían diferencias significativas en el número de hipertensos, duración y tratamiento preoperatorio (*Tablas: XLVII, XLVIII y XLIX*).

5.2.1.2.3-SAOS

El grupo BP-h incluía 11 pacientes con SAOS (40,7%), de los cuales sólo 1 paciente no llevaba CPAP nocturna (9,1%).

El grupo GT-h incluía 20 pacientes con SAOS (74,1%), y todos los pacientes estaban en tratamiento con CPAP nocturna (100%).

Si comparamos ambos grupos, existía diferencia significativa ($p=0,013$) en la distribución de SAOS entre el grupo BP-h y grupo GT-h del estudio hormonal. No había diferencia significativa en cuanto al tratamiento (*Tablas: L y LI*).

5.2.1.2.4-Hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia

En el grupo BP-h se observaron 9 pacientes con diagnóstico de hipercolesterolemia (33,3%), hasta el 55,6% no llevaba tratamiento para su manejo. En cuanto a la hipertrigliceridemia, se observaron 3 pacientes (11,1%), sin tratamiento médico el 100% de los mismos.

En el grupo GT-h se observaron 12 pacientes con diagnóstico de hipercolesterolemia (44,4%), y hasta el 66,7% estaba con tratamiento médico. En cuanto a la hipertrigliceridemia, se observaron 6 pacientes (22,2%), de los cuales el 83,3% tomaba medicación para su tratamiento.

Si comparamos el grupo BP-h versus GT-h, no se observaron diferencias significativas en el número de dislipemias entre ambos grupos. No existieron diferencias significativas en el tratamiento preoperatorio para la hipercolesterolemia, por el contrario, existieron diferencias en el tratamiento de la hipertrigliceridemia ($p=0,018$) (Tablas: LII, LIII, LIV y LV).

	N=54	By-pass gástrico (BP-h) n=27	Gastrectomía tubular (GT-h) n=27	p
Comorbilidades				
DM tipo 2	16 (29,6%)	4 (14,8%)	12 (44,4%)	0,017
HTA	22 (40,7%)	11 (40,7%)	11 (40,7%)	ns
SAOS	31 (57,4%)	11 (40,7%)	20 (74,1%)	0,013
Hipercolesterolemia	21 (38,9%)	9 (33,3%)	12 (44,4%)	ns
Hipertrigliceridemia	9 (16,7%)	3 (11,1%)	6 (22,2%)	ns

DM tipo 2: diabetes mellitus tipo 2, HTA: hipertensión arterial, SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño, ns: no significativa.

Tabla LVI. Comorbilidades preoperatorias (Estudio Hormonal).

5.2.1.2.5-ASA

En el grupo BP-h el 100% de los pacientes presentaron riesgo ASA III.

En el grupo GT-h los 27 pacientes presentaron riesgo ASA III.

No existieron diferencias significativas entre los dos grupos (Tabla LVII).

5.2.2-VARIABLES POSTOPERATORIAS

5.2.2.1-VARIABLES PONDERALES

5.2.2.1.1-Peso

En el grupo BP-h se observó una disminución estadísticamente significativa del peso a 1, 3, 6 y 12 meses postoperatorios, con respecto al valor medio preoperatorio (*Tablas LVIII y LIX*).

En el grupo GT-h se observó una disminución del peso a 1, 3, 6 y 12 meses postoperatorios, estadísticamente significativo con respecto al valor medio preoperatorio (*Tablas LVIII y LIX*).

No existieron diferencias entre los dos grupos en cuanto a la evolución en el tiempo del peso medio a 1, 3, 6 y 12 meses postoperatorios (*Tablas LVIII y LIX*).

5.2.2.1.2-Porcentaje de sobrepeso perdido (PSP)

En el grupo BP-h se observó un aumento del porcentaje de sobrepeso perdido a 1, 3, 6 y 12 meses, estadísticamente significativos, alcanzando un PSP >65% a los 12 meses ($75,4 \pm 14,4$) (*Tablas LVIII y LIX*).

En el grupo GT-h se observó un aumento del porcentaje de sobrepeso perdido a 1, 3, 6 y 12 meses, estadísticamente significativos, pero no alcanzó un PSP >65% a los 12 meses ($59,6 \pm 22,8$) (*Tablas LVIII y LIX*).

Si comparamos ambos grupos, el grupo BP-h presentó un PSP mayor que el grupo GT-h, estadísticamente significativa esta diferencia a los 12 meses de seguimiento ($75,4 \pm 14,4$ versus $59,6 \pm 22,8$; respectivamente) ($p=0,011$) (*Tablas LVIII y LIX*).

5.2.2.1.3-IMC

En el grupo BP-h se observó una disminución estadísticamente significativa del IMC a 1, 3, 6 y 12 meses postoperatorios, con respecto al valor medio preoperatorio (*Tablas LVIII y LIX*).

En el grupo GT-h se observó una disminución estadísticamente significativa del IMC a 1, 3, 6 y 12 meses postoperatorios, con respecto al valor medio preoperatorio (*Tablas LVIII y LIX*).

Si comparamos los dos grupos, la disminución del IMC en el grupo BP-h fue mayor que en el grupo GT-h, con una $p=0,038$ (*Tablas LVIII y LIX*).

5.2.2.1.4- Porcentaje de exceso IMC perdido (PEIMCP)

En el grupo BP-h se observó un aumento del porcentaje de exceso de IMC perdido a 1, 3, 6 y 12 meses, estadísticamente significativo, alcanzando un PEIMCP >65% al 6º mes de la cirugía ($65,9 \pm 19,0$) (*Tablas LVIII y LIX*).

En el grupo GT-h se observó un aumento del porcentaje de exceso de IMC perdido a 1, 3, 6 y 12 meses, estadísticamente significativo, alcanzando un PEIMCP >65% al 12º mes de la cirugía ($57,6 \pm 29,0$) (*Tablas LVIII y LIX*).

En el grupo BP-h se observó un PEIMCP mayor que el grupo GT-h a los 12 meses de la cirugía, estadísticamente significativo ($p=0,020$) (*Tablas LVIII y LIX*).

5.2.2.2-VARIABLES ANALÍTICAS

5.2.2.2.1-Glucosa, insulina, péptido-C, HOMA y HbA1c

Los pacientes incluidos en el grupo BP-h presentaron un descenso de la glucemia media en ayunas, con un pico máximo de descenso al 6º mes, estadísticamente significativo con respecto al valor preoperatorio ($78,2 \pm 8,9$ mg/dl versus $94,2 \pm 24,4$ mg/dl), este descenso se mantuvo a los 12 meses de la cirugía. En cuanto al comportamiento de la insulina, experimentó una disminución de sus niveles de forma significativa con respecto al valor preoperatorio, al 5º día, 1º, 6º y 12º mes después de la cirugía, sin recuperar en este periodo el valor inicial ($10,4 \pm 15,5$ µUI/ml versus $19,9 \pm 13,9$ µUI/ml). El Índice HOMA se comportó de la misma forma, descendiendo de forma significativa al 5º día, 1º, 6º y 12º mes, y manteniéndose al año de cirugía una diferencia significativa con respecto al valor preoperatorio ($1,5 \pm 1,2$ µUI/ml versus $4,9 \pm 3,9$). En el péptido C se observó un descenso significativo al 5º día de la cirugía con respecto al valor preoperatorio ($2,2 \pm 2,0$ ng/dl versus $4,6 \pm 2,0$ ng/dl), manteniéndose esta disminución en el 1º, 6º y 12º mes, de forma significativa con respecto al valor inicial. La HbA1c presentó un descenso significativo de su valor preoperatorio a lo largo de los meses ((preop.) $7,5 \pm 7,7$ % versus (12 meses) $5,6 \pm 1,8$ %) (*Tablas LX y LXI*).

Los pacientes incluidos en el grupo GT-h presentaron un descenso significativo de la glucemia media en ayunas a partir del 1º mes, manteniéndose este descenso al 6º y 12º meses de la cirugía, con respecto al valor medio preoperatorio, alcanzando una glucemia media al año de $93,0 \pm 18,4$ mg/dl. La insulina experimentó un ligero aumento no significativo al 5º día ($25,0 \pm 29,3$ µUI/ml versus $22,4 \pm 11,7$ µUI/ml), para luego descender a lo largo del 1º, 6º y 12º mes de la cirugía. El Índice HOMA se comportó de forma similar a la insulina, sin cambios estadísticamente significativos. En el péptido C se observó un descenso muy significativo al 5º día de la cirugía con respecto al valor preoperatorio ($2,6 \pm 1,0$ versus $5,5 \pm 3,2$ ng/dl), ascendiendo

ligeramente al 1º mes, pero manteniéndose esta disminución en el 1º, 6º y 12º mes, de forma significativa con respecto al valor inicial. La HbA1c presentó un descenso significativo de su valor preoperatorio a lo largo de los meses ((preop.) $6,4 \pm 1,0$ % versus (12 meses) $5,6 \pm 0,6$ %) (*Tablas LX y LXI*).

Si comparamos los dos grupos, observamos que el descenso de la glucemia media en ayunas es mayor en el grupo BP-h en el 1º, 6º y 12º meses. Ambos grupos presentaron valores similares de insulinemia e Índice HOMA, pero en el grupo GT-h se observaron mayores concentraciones al 5º día, con respecto al grupo BP-h. Aunque en ambos grupos se produjo un descenso de los niveles de péptido C, en el grupo GT-h se observaron mayores concentraciones a partir del 1º mes, manteniéndose hasta los 12 meses. La HbA1c descendió de forma paralela en ambos grupos, pero el grupo BP-h presentó valores más bajos con respecto al grupo GT-h, siendo esta diferencia estadísticamente significativa en 1º y 6º mes (*Tabla LX; Figuras 47, 48, 49, 50 y 51*).

5.2.2.3-VARIABLES HORMONALES

5.2.2.3.1-Ghrelina acilada

En el grupo BP-h se observó un ascenso significativo al 5º día postoperatorio de la ghrelina acilada, con respecto al valor preoperatorio (4,8 (4-7,1) pg/ml versus 7,1 (5,5-9,4) pg/ml). Posteriormente, en el 1º mes, descendió hasta su valor inicial preoperatorio (4,9 (4,1-7) pg/ml). La ghrelina aumentó de forma discreta durante los 6 primeros meses de la cirugía, para alcanzar un valor significativamente mayor que el valor preoperatorio a los 12 meses (6,3 (5,6-9,5) pg/ml versus 4,8 (4-7,1) pg/ml), con una $p=0,006$ (*Tablas LXII y LXIII*).

En el grupo GT-h se observó un ascenso significativo al 5º día postoperatorio de la ghrelina, con respecto al valor preoperatorio (6,3 (5-9,7) pg/ml versus 8,9 (5,3-14,8) pg/ml). Posteriormente, en el 1º mes, también descendió hasta su valor inicial preoperatorio (6,7 (4-10) pg/ml). La ghrelina fue aumentando paulatinamente, siendo significativamente mayor a los 12 meses con respecto a los 6 meses de la cirugía (9,2 (7,9-25,9) pg/ml versus 7,5 (3,8-16,8) pg/ml), con una $p=0,028$ (*Tablas LXII y LXIII*).

El grupo BP-h y el grupo GT-h no presentaron diferencias significativas para la ghrelina acilada al 5º día, 1º, 6º y 12º meses postoperatorios (*Tablas LXII y LXIII; Figuras 52, 53, 54, 55, 56 y 57*).

5.2.2.3.2-GLP-1 activa

En el grupo BP-h se observó un pequeño descenso de GLP-1 al 5º día de la cirugía, no significativo (32,9 (24-44) pg/ml versus 25,0 (19,9-34,6) pg/ml). Estos niveles se mantuvieron hasta el 1º mes, para ascender significativamente al 6º mes (32,5

(29,9-48,7) pg/ml) recuperando el valor preoperatorio. Este valor se mantuvo a los 12 meses de la cirugía sin modificaciones (32,1 (24,1-40,9) pg/ml) (*Tablas LXII y LXIII*).

En el grupo GT-h se observó un descenso de forma significativa al 5° día de la cirugía con respecto al valor preoperatorio (27,2 (19-29,1) pg/ml versus 18,8 (16-21,9) pg/ml) ($p=0,018$). En el 1° mes postoperatorio aumentaron los niveles de GLP-1 activa (25,0 (20-31,8) pg/ml), manteniéndose estables a los 6 meses y recuperando niveles preoperatorios a los 12 meses de la cirugía (27,2 (21,5-47,5) pg/ml) (*Tablas LXII y LXIII*).

El grupo GT-h presentó un descenso significativamente mayor de GLP-1 al 5° día de la cirugía que el grupo BP-h, con una $p=0,019$. Ambos recuperaron valores de GLP-1 similares a los preoperatorios, pero el grupo BP-h presentó valores significativamente mayores al grupo GT-h a los 6 meses de seguimiento (32,5 (29,9-48,7) pg/ml versus 23,9 (21-37,8) pg/ml, respectivamente, con una $p=0,021$. No hubo diferencia significativa entre ambos grupos a los 12 meses (*Tablas LXII y LXIII; Figuras 58, 59, 60, 61, 62 y 63*).

5.2.2.3.3-PYY total

En el grupo BP-h se observó un descenso significativo al 5° día postoperatorio del PYY total, con respecto al valor preoperatorio (51,6 (39,5-75,3) pg/ml versus 36,5 (25,7-42,2) pg/ml). Pero ascendió en el 1° mes (42,5 (28,2-80,5) pg/ml), no alcanzado el valor inicial. A los 6 meses, el PYY total es significativamente mayor que el valor preoperatorio (69,5 (45,3-92,8) pg/ml versus 51,6 (39,5-75,3) pg/ml) ($p=0,015$), manteniéndose los niveles elevados a los 12 meses de la cirugía (*Tablas LXII y LXIII*).

En el grupo GT-h se observó un descenso significativo al 5° día postoperatorio del PYY total, con respecto al valor preoperatorio (73,4 (57,5-89,8) pg/ml versus 49,8 (36,7-80,4) pg/ml). Ascendiendo en el 1° mes (84,2 (36,7-80,4) pg/ml) y superando el valor preoperatorio, no siendo la diferencia significativa. A los 6 meses, el PYY total mantuvo niveles estables, para aumentar de forma significativa a los 12 meses de la cirugía (94,9 (76-124) pg/ml) (*Tablas LXII y LXIII*).

El grupo BP-h y el grupo GT-h no presentaron diferencias significativas para el PYY total al 5° día, 1°, 6° y 12° meses postoperatorios. Aunque se observaron mayores niveles de PYY total en el grupo GT-h desde el 1° mes de la cirugía, al compararlos con el grupo BP-h, pero esta diferencia no fue significativa (*Tablas LXII y LXIII; Figuras 64, 65, 66, 67, 68 y 69*).

5.2.2.4-COMORBILIDADES

5.2.2.4.1-Diabetes

Si consideramos los criterios establecidos para una remisión completa a los 12 meses, en el grupo BP-h se observó que 3 pacientes (75%) dejaron de ser diabéticos y 1 paciente (25%) siguió siendo diabético (*Tabla LXIV*).

En el grupo GT-h se observó remisión completa de 9 pacientes (75%) y 3 pacientes (25%) continuaban con criterios de diabetes mellitus a los 12 meses de la cirugía (*Tabla LXIV*).

Si comparamos ambos grupos de estudio hormonal, observamos no existieron diferencias significativas entre el grupo BP-h y GT-h para la remisión de la diabetes mellitus a los 12 meses (*Tabla LXIV*).

5.2.2.4.2-HTA

En el grupo BP-h se observó remisión de la HTA en 9 pacientes (tasa de remisión del 81,8%). El 18,2% de los hipertensos, continuaron siéndolo a los 12 meses de seguimiento (*Tabla LXV*).

En el grupo GT-h se observó remisión de la HTA en 7 pacientes (tasa de remisión del 63,6%). El 36,4 % de los hipertensos de este grupo continuaron con medicación antihipertensiva al año de la cirugía (*Tabla LXV*).

Comparando los dos grupos de estudio hormonal, se observó que no existían diferencias significativas en la remisión de la HTA a los 12 meses de la cirugía (*Tabla LXV*).

5.2.2.4.3-SAOS

El grupo BP-h presentó una remisión del SAOS en el 90,9% de los pacientes a los 12 meses de seguimiento (*Tabla LXVI*).

El grupo GT-h presentó una remisión del SAOS a los 12 meses en el 95% de los pacientes (*Tabla LXVI*).

Si comparamos ambos grupos de estudio hormonal, no hay diferencias significativas entre el grupo BP-h y GT-h (*Tabla LXVI*).

5.2.2.4.4-Hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia

En el grupo BP-h se observó una remisión de la hipercolesterolemia en el 88,9% de los pacientes y de la hipertrigliceridemia en el 100% de los pacientes, al año de seguimiento (*Tablas LXVII y LXVIII*).

En el grupo GT-h se observó una remisión de la hipercolesterolemia en el 83,3% de los pacientes. La hipertrigliceridemia se resolvió en el 66,7 % de los pacientes, a los 12 meses de la cirugía (*Tablas LXVII y LXVIII*).

Si comparamos el grupo BP-h versus GT-h, no se observaron diferencias significativas en la remisión de la hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia a los 12 meses de seguimiento (*Tablas LXVII y LXVIII*).

5.2.3-ANALISIS DE CORRELACIÓN

5.2.3.1. GHRELINA ACILADA

Se evaluó la posible asociación entre ghrelina acilada e insulina, péptido C e IMC, de forma preoperatoria y a los 12 meses de seguimiento en los pacientes del grupo hormonal.

5.2.3.1.1- Ghrelina acilada e insulina preoperatorio / 12° mes

La ghrelina acilada y la insulina medidos en el preoperatorio, presentaron una relación lineal positiva ($r=0,09$; $R^2=0,27$), no significativa ($p=0,53$). Es decir, ambas hormonas de forma preoperatoria no presentaron ningún tipo de asociación (*Tabla LXIX, Figura 70*).

La ghrelina acilada y la insulina medidos a los 12 meses de la cirugía, presentaron una relación lineal positiva ($r=0,09$; $R^2=0,04$), no significativa ($p=0,53$). Es decir, ambas hormonas a los 12 meses no presentaron ningún tipo de asociación (*Tabla LXIX, Figura 71*).

5.2.3.1.2-Ghrelina acilada y péptido C preoperatorio / 12° mes

La ghrelina acilada y el péptido C medidos en el preoperatorio, presentaron una relación lineal positiva ($r=0,17$; $R^2=0,22$), no significativa ($p=0,26$). Es decir, ambos analitos de forma preoperatoria no presentaron ningún tipo de asociación (*Tabla LXIX, Figura 72*).

La ghrelina acilada y el péptido C medidos a los 12 meses de la cirugía, presentaron una relación lineal positiva ($r=0,19$; $R^2=0,06$), no significativa ($p=0,19$). Es decir, ambos analitos a los 12 meses no presentaron ningún tipo de asociación (*Tabla LXIX, Figura 73*).

5.2.3.1.3- Ghrelina acilada e IMC preoperatorio / 12° mes

La ghrelina acilada y el IMC medidos en el preoperatorio, presentaron una relación lineal positiva ($r=0,13$; $R^2=0,00$), no significativa ($p=0,35$). Es decir, no existió asociación entre la ghrelina acilada y el IMC en el preoperatorio (*Tabla LXXI, Figura 74*).

La ghrelina acilada y el IMC medidos a los 12 meses de la cirugía, presentaron una relación lineal negativa ($r=-0,01$; $R^2=0,00$), no significativa ($p=0,92$). Es decir, no existió asociación entre la ghrelina acilada y el IMC a los 12 meses de la cirugía (*Tabla LXXI, Figura 75*).

5.2.3.2. INSULINA Y PÉPTIDO C

Se evaluó la posible asociación entre los niveles de insulina y péptido C, de forma preoperatoria y a los 12 meses de seguimiento en los pacientes del grupo hormonal.

5.2.3.2.1-Insulina y péptido C preoperatorio / 12° mes

La insulina y el péptido C medidos en el preoperatorio, presentaron una relación lineal positiva ($r=0,72$; $R^2=0,66$), significativa ($p<0,01$). Es decir, cuando aumentaron los niveles de insulina también lo hicieron los niveles de péptido C en el preoperatorio, (*Tabla LXX, Figura 76*).

La insulina y el péptido C medidos a los 12 meses de la cirugía, presentaron una relación lineal positiva ($r=0,92$; $R^2=0,86$), significativa ($p<0,01$). Es decir, cuando aumentaron los niveles de insulina también lo hicieron los niveles de péptido C a los 12 meses (*Tabla LXX, Figura 77*).

5.2.4-COMPORTAMIENTO HORMONAL EN DM / NO DM

Se analizó el comportamiento de GLP-1 activa y PYY total en los pacientes diabéticos y no diabéticos, desde el preoperatorio hasta los 12 meses, con cada técnica quirúrgica.

5.2.4.1. GLP-1 ACTIVA

5.2.4.1.1-Grupo BP-h

La GLP-1 activa no experimentó diferencias significativas al comparar el grupo de pacientes diabéticos y no diabéticos, excepto al 5° día postoperatorio donde los niveles de GLP-1 activa fueron mayores en el grupo de pacientes no diabéticos, con una $p=0,033$. Los niveles de GLP-1 activa en el 1°, 6° y 12° mes no se modificaron prácticamente al compararlos con sus valores preoperatorios, en ambos grupos de

estudio. En cambio, el grupo de pacientes no diabéticos presentó niveles más elevados de GLP-1 activa, aunque no fue significativo (*Tabla LXXII*).

5.2.4.1.2-Grupo GT-h

La GLP-1 activa no experimentó diferencias significativas al comparar el grupo de pacientes diabéticos y no diabéticos al compararlos en el preoperatorio, 5° día, 1°, 6° y 12° mes de la cirugía. Se observó un incremento de los niveles de GLP-1 activa a los 6 y 12 meses en ambos grupos, si lo comparamos con sus valores preoperatorios (*Tabla LXXIII*).

5.2.4.2. PYY TOTAL

5.2.4.2.1-Grupo BP-h

El PYY total medido en el preoperatorio fue más elevado en el grupo de pacientes diabéticos (76,3 (54-96) pg/ml) comparado con el grupo de no diabéticos (52,5 (26,7-94) pg/ml), con una $p=0,059$. Posteriormente, durante el seguimiento, no se observaron diferencias significativas entre los dos grupos de pacientes al 5° día, 1°, 6° y 12° mes de la cirugía. En cambio, los niveles de PYY total se incrementaron a los 12 meses en el grupo de no diabéticos, si lo comparamos con el valor preoperatorio. No se observó este comportamiento en los pacientes diabéticos, donde el PYY total se mantuvo cercano a sus valores preoperatorios (*Tabla LXXII*).

5.2.4.2.2-Grupo GT-h

Al estudiar el comportamiento de PYY total en el grupo de pacientes diabéticos y no diabéticos, se observó un incremento de sus niveles en ambos grupos de estudio a los 12 meses, si lo comparamos con los valores preoperatorios. En cambio, los niveles de PYY total en el grupo de diabéticos fueron más elevados que en el grupo de no diabéticos, pero la diferencia no fue significativa por la dispersión de la muestra (*Tabla LXXIII*).

6-DISCUSIÓN

En la mayoría de las publicaciones se analizan la técnica del by-pass gástrico y gastrectomía tubular desde un solo punto de vista. En nuestro estudio intentaremos aportar una visión más global, porque además de parámetros clínicos, analizamos parámetros analítico-metabólicos para intentar explicar los cambios que acontecen en el paciente obeso mórbido una vez que se somete a una cirugía bariátrica.

Los pacientes incluidos en nuestro protocolo de estudio fueron evaluados y seguidos por un equipo multidisciplinar, siguiendo los criterios de inclusión de la SECO⁹² y excluyendo aquellos pacientes donde las indicaciones de cirugía bariátrica estaban poco respaldadas en la literatura existente en la actualidad. Los resultados previos obtenidos de nuestro estudio piloto con una mortalidad del 1% y morbilidad menor del 10%, sirvieron de garantía para realizar ambas técnicas quirúrgicas con un nivel de seguridad adecuado según los criterios de la IFSO⁸⁸. El equipo quirúrgico tenía una amplia experiencia en cirugía laparoscópica, realizando 2-3 procedimientos de cirugía bariátrica semanal.

Aportamos los resultados a corto-medio plazo de 2 técnicas quirúrgicas realizadas en nuestro hospital, con grupos de estudio que parten de características preoperatorias similares en cuanto a edad, sexo, IMC y comorbilidades asociadas (DM tipo II, HTA, SAOS y Dislipemias) y con un porcentaje de seguimiento a los 2 años de la cirugía elevado (96% BP vs. 95% GT).

La gastrectomía tubular es una técnica aparentemente menos compleja, reflejándose en un menor tiempo operatorio al compararla con el grupo by-pass gástrico ($67,8 \pm 11,1$ min vs. $123,6 \pm 12,3$ min) con una $p=0,009$, significativa. Por otra parte, en el grupo gastrectomía tubular se convirtieron 2 laparoscopias, que precisaron esplenectomía, sin llegar a ser esta diferencia significativa entre los grupos.

Si comparamos nuestros resultados con las diferentes series publicadas que comparan las 2 técnicas quirúrgicas^{165,167,175,278}, coinciden en que la gastrectomía tubular precisa menor tiempo operatorio que el by-pass gástrico, ambas por vía laparoscópica. Los tiempos oscilaron desde $76,6 \pm 28$ min¹⁶⁵ hasta 106 ($52-224$) min²⁷⁸ para la gastrectomía tubular, ascendiendo desde 98 ($60-180$) min¹⁷⁵ hasta 196 ($132-331$) min²⁷⁸ en el by-pass gástrico. En nuestro estudio, el grupo gastrectomía tubular presentó un tiempo operatorio medio más bajo, en general, que el descrito en la literatura. Salvo en el grupo de Baltasar et al. (2015)^{150,151} que informaron de un tiempo medio de 54 minutos (42-146 rango). Sin embargo, en nuestra serie de by-pass gástrico se observó un tiempo similar a otros grupos quirúrgicos.

En el último consenso sobre gastrectomía tubular celebrado en Marzo 2009¹⁵⁸, el tamaño medio del tutor que utilizaban los cirujanos para calibrar la plastia gástrica era de $35,6F \pm 4,9$ F (French), iniciando la disección del píloro a $5 \pm 1,4$ cm. Además, la mayoría de los cirujanos reforzaban la línea de grapas (65,1%) y dejaban drenaje. Si analizamos la experiencia nacional española con esta técnica, publicada este mismo año,

el 41% aplicaban la primera grapadora a una distancia mínima de 5 cm del píloro. El 76,1% de los cirujanos utilizaba tutor para la confección de la plastia gástrica y el calibre del mismo oscilaba entre 32-34 F en el 68,3% de los casos, 38 F (25,5%) y entre 48-60 F en pocos casos. El 70% de los cirujanos reforzaban la línea de grapas de la plástia gástrica¹⁵⁵.

En nuestro estudio utilizamos un tutor de 32 F, comenzando la transección gástrica a una distancia entre 4-5 cm del píloro, llegando hasta el ángulo de His y prestando especial atención en la disección a este nivel y en la cara posterior gástrica, evitando cualquier remanente que pueda ser causa de fracaso / fuga en la plastia. Además, se reforzó la línea de sutura gástrica. Entre los factores responsables de las discrepancias en el PSP en la gastrectomía tubular destaca la variación del tutor utilizado entre los distintos grupos, que puede variar desde 32F a 60F, aunque es cierto que no se ha demostrado correlación directa con la pérdida de peso²⁷⁹. Algunos autores^{150,151,280} recomiendan tutores de 12 mm (36 F) para conseguir una plástia más estrecha y mejor pérdida ponderal, incluso Baltasar et al. (2015)^{150,151} realizan la transección gástrica a 1cm del píloro, reduciendo el volumen gástrico mediante la antrectomía. En definitiva, la utilización de tutor para la confección de la plastia gástrica es importante para conseguir un mayor PSP, en comparación con los pacientes que no se calibran, como se informó en el estudio de Weiner et al. (2007)¹⁵³.

La morbilidad relacionada con la técnica quirúrgica no ha presentado diferencias significativas en las complicaciones perioperatorias (10% BP vs. 6% GT). La complicación más frecuente fue el sangrado, con ambos procedimientos, resueltos en todos los casos de forma conservadora en el grupo bypass gástrico y precisando convertir a cirugía abierta en 2 ocasiones en el grupo gastrectomía tubular. La tasa de conversión fue del 0% frente al 2%, para bypass gástrico y gastrectomía tubular respectivamente, no siendo la diferencia significativa. La mayoría de las publicaciones^{165,174,175,278} que consultamos no describen las complicaciones que les ocurren a los pacientes en el tiempo perioperatorio y como las resolvieron, por este motivo no podemos comparar nuestros resultados. Algún autor como Boza et al. (2012)¹⁶⁵, en un estudio que incluyó 811 pacientes, observaron una tasa de conversión del 0,7 % para by-pass gástrico y del 0,1% para gastrectomía tubular, pero sin describir el motivo de la mismas.

Para describir las complicaciones precoces, nos pareció de utilidad la clasificación de Clavien^{276,277} que registra las medidas terapéuticas necesarias para resolver una complicación, pudiendo hacer comparaciones con otros centros hospitalarios de forma más sencilla. El grupo by-pass gástrico presentó mayor porcentaje de complicaciones precoces (<30 días), no siendo la diferencia significativa al compararlo con la gastrectomía tubular (14% vs. 7%; p=ns). Si atendemos a la clasificación de Clavien, en el grupo gastrectomía tubular predominaron las complicaciones mayores, ya que de 7 complicaciones, 6 fueron complicaciones mayores (6%) (Clavien grado III-V) y una complicación menor (1%) (Clavien grado I). Entre las complicaciones mayores destacó un vólvulo gástrico, un sangrado esplénico, un absceso

subfrénico y una dehiscencia de sutura, que precisaron una nueva cirugía; una fístula del ángulo de His que se resolvió mediante colocación de una endoprótesis digestiva y un éxitus por tromboembolismo pulmonar (TEP) masivo. Los pacientes a los que se les realizó un by-pass gástrico, tuvieron mayor porcentaje de complicaciones menores (6%), y 8 complicaciones mayores (8%). Se produjo una hemorragia digestiva alta (HDA) y una estenosis de la anastomosis gastroyeyunal que se resolvieron mediante endoscopia, un hematoma infectado que se drenó mediante radiología intervencionista, un hemoperitoneo que precisó una nueva cirugía y un TEP que se maneja en la unidad de cuidados intensivos. Según esta clasificación, no existieron diferencias significativas entre ambas técnicas quirúrgicas entre las complicaciones menores (BP 6% vs. GT 1%; $p=ns$) y mayores (BP 8% vs. GT 6%; $p=ns$). La gastrectomía tubular tuvo menor número de complicaciones precoces, si bien la mayoría se trataron de complicaciones mayores (Clavien III-V).

Es difícil realizar comparaciones con otros autores por la falta de homogeneidad en la caracterización de las complicaciones. El índice de Clavien fue utilizado por el grupo de Vidal et al. (2013)¹⁶⁷, un estudio que incluyó 135 BP vs. 114 GT, observando mayor número de complicaciones menores en el grupo by-pass gástrico, con una $p=0,005$; sin diferencias significativas en los 30 primeros días para las complicaciones mayores entre las dos técnicas quirúrgicas (BP 5,9% vs. GT 4,4%). Resultados similares obtuvieron Peterli et al. (2013)¹⁷⁰ en otro estudio que comparó 110 BP vs. 107 GT. Estos autores informaron de un porcentaje de complicaciones precoces del 17,2% para by-pass gástrico y 8,4% para gastrectomía tubular, desglosando cada complicación según la clasificación. Albeladi et al. (2013)²⁷⁸ tuvieron un porcentaje de complicaciones precoces que alcanzó un 25% en el BP y un 8,8% en la GT, aunque fue un estudio con menor número de pacientes (36 BP vs. 34 GT). En nuestra casuística, la tasa de complicaciones precoces y menores también fue mayor en el grupo by-pass gástrico, aunque la diferencia entre las dos técnicas no fue significativa. No se observó diferencia significativa al comparar las complicaciones mayores, en la misma línea que estos autores.

El by-pass gástrico registró un mayor porcentaje de complicaciones tardías con respecto a la gastrectomía tubular (23% vs 5%, $p=0,001$). La complicación predominante en el by-pass gástrico fue la estenosis de la anastomosis gastroyeyunal, diecinueve pacientes (19%). Todas menos una fueron tratadas de forma ambulatoria mediante dilatación endoscópica. Los resultados obtenidos por Escalona et al. (2007)²⁸¹ y otros autores^{282,283} corroboran esta elección terapéutica. La estenosis de la anastomosis gastroyeyunal puede ser muy variable, oscilando desde el 2,9 al 25% en distintas series^{165,283}; presentándose en algunos pacientes como complicación dentro de los 30 primeros días (en 4 casos en nuestro estudio). Continuando con las complicaciones tardías en el by-pass gástrico, tres pacientes presentaron coledocistitis (3%) y un paciente tuvo un síndrome de dumping (1%) de difícil manejo. Existen escasos estudios que incluyan estas complicaciones en sus descripciones. Vidal et al. (2013)¹⁶⁷ informaron en su serie de 135 BP vs. 114 GT, de un 4% vs. 2% de coledocistitis, respectivamente. Boza

et al. (2012)¹⁶⁵ observaron una incidencia de colelitiasis similar, 3,4% BP vs. 2,8% GT. El estudio SLEEVEPASS¹⁷³ comunicó una incidencia de síndrome de dumping del 3% para BP y 1% para GT. En cambio, en el estudio randomizado de Zhang et al. (2015)¹⁷⁴, sólo el by-pass gástrico presentó síndrome de dumping (6%).

En la gastrectomía tubular la tasa de complicaciones tardías fue del 5%. Encontramos una incidencia de fuga del 1%; sólo un paciente presentó fuga del ángulo de His (1%) después de 30 días de la cirugía, resuelto mediante endoprótesis digestiva. Si bien, no podemos olvidar que tuvimos otra fístula del ángulo de His en los primeros 30 días, incluida dentro de las complicaciones precoces y resuelta mediante pegamento-sellante y endoprótesis digestiva. En el primer consenso sobre la gastrectomía tubular celebrado en Nueva York (2007)¹⁵⁷, un cuestionario completado por cirujanos que realizaban gastrectomía tubular informó de una tasa de fuga media de 2,4%. Posteriormente, en el segundo consenso celebrado en Marzo 2009¹⁵⁸, se informó de una tasa de fuga del 2% para 14.776 procedimientos realizados. El registro sobre la experiencia española en gastrectomía tubular¹⁵⁵, observó una tasa de fuga del 2%. Lee et al. (2007)¹⁴⁸ presentaron una tasa de fuga del 1,4% en una serie de 216 pacientes a los que se les realizó una gastrectomía tubular. Nuestros resultados siguen la misma línea que la literatura existente en cuanto a la tasa de fuga en la gastrectomía tubular.

Siguiendo con las complicaciones tardías de la gastrectomía tubular, se observaron tres pacientes con colelitiasis (3%) y un paciente presentó un acodamiento de la plastia gástrica que obligó a una reintervención (1%). Comparativamente, la incidencia de colelitiasis con ambas técnicas quirúrgicas es similar a otros estudios^{165,167}.

Baltasar et al. (2011)^{150,151} describieron una técnica que consiste en fijar el epiplón a la línea de sutura de la plastia gástrica para disminuir el sangrado y las fugas. Este procedimiento también puede ayudar a evitar la torsión o rotación por falta de fijación de la plastia gástrica. En nuestro estudio tuvimos un caso de vólvulo gástrico dentro de los primeros 30 días (el segundo descrito en la literatura²⁸⁴) y un acodamiento de la plastia gástrica, en ambos casos tuvimos que realizar una nueva cirugía para su resolución. Por este motivo, incorporamos la fijación del epiplón mayor a nuestro procedimiento habitual.

Uno de los criterios de exclusión de los pacientes en nuestro estudio fue la existencia de reflujo gastroesofágico, ya que actualmente, el efecto de la gastrectomía tubular sobre la ERGE es controvertida. En el consenso de 2009¹⁵⁸ se informó de un reflujo postoperatorio del 6,5% después de la gastrectomía tubular. Se necesitan estudios controlados aleatorizados con medidas objetivas y subjetivas de la ERGE para aclarar esta controversia en el futuro³⁴.

Nuestros resultados están en consonancia con el meta-análisis de Zhang et al. (2015)¹⁷⁴, recientemente publicado, donde el by-pass gástrico es la técnica que presentó mayor número de eventos adversos en comparación con la gastrectomía tubular. Existe

falta de homogeneidad para poder comparar la incidencia de complicaciones tardías con otros autores, ya que cada uno considera un tiempo y tipo de complicación diferente¹⁴².

Con respecto al porcentaje de sobrepeso perdido (PSP), el grupo by-pass gástrico presentó un PSP significativamente mayor que el grupo gastrectomía tubular en todos los intervalos estudiados, si bien un PSP mayor del 65% se alcanzó con las dos técnicas quirúrgicas a los 2 años de seguimiento (75,3% BP vs. 68,4% GT p=0,042). Dependiendo del momento que consideremos durante el seguimiento, al consultar la literatura observamos resultados heterogéneos en cuanto al PSP alcanzado por cada técnica quirúrgica. Si nos centramos en los 24 meses de seguimiento, ambos procedimientos consiguen éxito en la pérdida ponderal, oscilando del 64-84% para gastrectomía tubular y 69-94% para by-pass gástrico, según el artículo que consultemos^{165,167}. En el último meta-análisis publicado¹⁷⁴, los autores no observaron diferencias en el PSP entre las dos técnicas al año y medio de seguimiento, predominando a partir de este momento un mayor PSP para el grupo by-pass gástrico. En nuestro estudio, la tendencia de una mayor pérdida ponderal en los pacientes a los que se les realiza un bypass gástrico lo observamos desde el primer mes postoperatorio, tendremos que averiguar si esta tendencia se mantiene a largo plazo, o cambia después de los 3 a los 5 años de seguimiento.

El objetivo principal del tratamiento de la obesidad mórbida no es conseguir el peso ideal, sino una reducción de peso mantenida en el tiempo mayor del 30% del peso corporal y capaz de resolver las comorbilidades asociadas, mejorando la calidad de vida^{70,71}. En este sentido, nuestro estudio alcanzó el objetivo ponderal a partir del sexto mes de seguimiento en el grupo by-pass, siendo a los 12 meses en el grupo gastrectomía tubular. Ambos mantuvieron este objetivo a los 2 años de la cirugía.

Coincidiendo con esta reducción ponderal, se analizó la resolución de comorbilidades al año de seguimiento en los dos grupos de estudio. No se observaron diferencias en la tasa de remisión entre by-pass gástrico y gastrectomía tubular: 80% vs. 86% para hipertensión arterial, 68% vs 76,6% para diabetes mellitus tipo 2, 82% vs. 83% para el síndrome de apnea obstructiva del sueño, 90% vs. 88% para hipercolesterolemia y 90% vs. 75% para hipertrigliceridemia; en consonancia con otros autores^{164,65,167}. Los resultados obtenidos con una pérdida ponderal del 30% en este periodo consiguió una mejoría significativa de las comorbilidades asociadas a la obesidad mórbida, con ambas técnicas quirúrgicas.

Según los datos que se pueden observar en la *Tabla XXXIII*, la dislipemia fue la comorbilidad que se resolvió en mayor porcentaje en el grupo by-pass gástrico (90%), quizás por su carácter malabsortivo; y la hipercolesterolemia (88%) junto a la hipertensión arterial (86%) son las comorbilidades en las que la gastrectomía tubular se mostró más eficiente; si bien los resultados del by-pass gástrico no se diferencian significativamente de los anteriores. La diabetes mellitus tipo 2 en ambos grupos fue la comorbilidad que remitió en menor porcentaje (68% BP vs. 76,6% GT p=ns), quizás porque únicamente no depende de la pérdida ponderal sino que existen otros factores

neurohormonales que influyen en su resolución.

Cuando analizamos los valores analíticos, observamos que los pacientes obesos se caracterizan por niveles elevados de triglicéridos, asociado al síndrome metabólico^{64,65}. En nuestro grupo de pacientes se observó un descenso similar de los niveles de triglicéridos con ambas técnicas, lo que puede poner de manifiesto que su disminución no depende tan directamente de la malabsorción de una técnica mixta sino por el descenso del IMC y la grasa parda intraabdominal, facilitadora de la producción de triglicéridos de cadena larga, como describe Reaven et al. (1988)²⁹.

En el grupo by-pass gástrico se observó un descenso de los niveles de colesterol total y LDL-Colesterol, que no ocurrió con los pacientes a los que les realizamos una gastrectomía tubular. En cambio, los niveles de HDL-Colesterol aumentaron con las dos técnicas quirúrgicas, sin diferencias significativas entre ambas. Este comportamiento es congruente con los resultados obtenidos por Boza et al. (2012)¹⁶⁵. Si comparamos nuestros resultados con otros autores como Iannelli et al. (2011)²⁸⁵, Peterli et al. (2012)²³⁶, Karamamakos et al. (2008)¹⁸⁰ que también analizaron estos parámetros, se observa que son similares para triglicéridos y colesterol total con ambas técnicas quirúrgicas. Por el contrario, no observaron diferencias para LDL-colesterol entre las dos técnicas y los niveles de HDL-colesterol fueron mayores en el by-pass gástrico al compararlos con la gastrectomía tubular.

Si tenemos en cuenta los factores incluidos en la *Tabla IV* y siguiendo los criterios para la definición del síndrome metabólico según la International Diabetes Federation (IDF)⁶², el by-pass gástrico y la gastrectomía tubular contribuyen a la mejora del síndrome metabólico. Consiguen la pérdida ponderal, disminución de los niveles de triglicéridos por debajo de 150 mg/dl y aumento de los niveles de HDL-Colesterol⁶².

La posible vinculación de la obesidad, desarrollo de inflamación y síndrome metabólico nos hizo plantearnos medir proteína C reactiva (PCR) e interleuquina 6 (IL-6) en los pacientes obesos que fueron intervenidos, para observar si existían modificaciones conforme mejoraba su perfil metabólico. Se observó descenso de la PCR a lo largo de los meses de seguimiento con ambas técnicas quirúrgicas, siendo significativamente más baja con la técnica by-pass gástrico al año de la cirugía. En cambio, la interleuquina 6 no presentó un comportamiento claro, mostrando incluso un ligero aumento a los 12 meses en el grupo by-pass gástrico.

En nuestro estudio sólo encontramos reducción de los niveles de PCR después de la cirugía. En cambio, en el meta-análisis de Rao et al. (2012)⁶⁷, se observó una reducción de PCR e IL-6. Reducciones de los niveles de IL-6 después de cirugía bariátrica han sido observados en varios estudios^{286,287}, por el contrario, otros autores como Brethauer et al. (2011)²⁸⁸ y Miller et al. (2011)²⁸⁹ han publicado cambios similares a los de nuestro estudio. Mallipedhi et al. (2014)⁶⁸, publicaron un estudio con 22 pacientes a los que se les realiza una gastrectomía tubular, observando un descenso significativo de los niveles de PCR e IL-6 al mes y seis meses de la cirugía.

La obesidad se caracteriza por esteatosis hepática, inflamación crónica y aumento de las enzimas hepáticas (ALT, AST y GGT), con progresión a enfermedad hepática crónica, incluyendo la enfermedad hepática no alcohólica (EHNA)³¹. Resultados de varios estudios²⁹⁰⁻²⁹³ observaron que la pérdida de peso obtenida con la cirugía bariátrica reduce los niveles de transaminasas (AST y ALT), gamma-glutamilttransferasa (GGT) y la EHNA.

En nuestro trabajo se determinó la actividad de las enzimas alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST), observando que a partir del 6º mes de la cirugía sus niveles descendían de forma similar con ambas técnicas quirúrgicas, coincidiendo con una pérdida ponderal del 20-30%. Por lo tanto, nuestros resultados están en consonancia con los obtenidos por otros autores, entre ellos el estudio prospectivo sueco con sujetos obesos (SOS)^{294,295}. Además, Xourafas et al. (2012)²⁹⁶ informaron que los pacientes diabéticos tenían mayor actividad de ALT, produciéndose una normalización después de la cirugía bariátrica que fue simultánea a la HbA1c; apuntaban que la actividad de ALT podría ser utilizada como marcador de mejora metabólica después de los procedimientos de cirugía bariátrica. Algún autor como Karamanakos et al. (2008)¹⁸⁰ observó un mayor descenso de las transaminasas séricas en los pacientes a los que se les realiza una gastrectomía tubular, medido a los 12 meses de la cirugía, aunque se trata de un estudio con escaso número de pacientes. En nuestro estudio, no encontramos diferencias significativas entre: alanina aminotransferasa (BP 21,5 ± 11,0 UI/L vs GT 26,0 ± 22,7 UI/L) y aspartato aminotransferasa (BP 20,1 ± 6,6 UI/L vs GT 24,4 ± 12,9 UI/L), entre ambas técnicas quirúrgicas, al año de la cirugía.

La actividad de gamma-glutamilttransferasa (GGT) experimentó un descenso con ambas técnicas quirúrgicas con respecto al valor preoperatorio, mayor en el grupo by-pass gástrico pero no siendo significativa la diferencia en el 1º y 6º mes con el grupo gastrectomía tubular. Mientras que si medimos la actividad de GGT a los 12 meses, la diferencia entre ambas técnicas si fue significativa (p=0,004); el by-pass gástrico presentó menor actividad de GGT en comparación con la gastrectomía tubular (BP 14,4 ± 9,2 UI/L vs GT 41,6 ± 54,1 UI/L).

En el año 2008, Karamanakos et al.¹⁸⁰ estudiaron 16 pacientes con by-pass gástrico frente a 16 con gastrectomía tubular, observando un mayor descenso de ALT y AST en el grupo gastrectomía tubular al año de la cirugía, con una p<0,001. En cambio, en el estudio de Johansson et al. (2013)²⁹³, estudiaron el comportamiento de las enzimas hepáticas en 10 pacientes con derivación biliopancreática y 21 pacientes con by-pass gástrico, observando un descenso de ALT y GGT mantenido a los dos años de la cirugía con ambas técnicas quirúrgicas. En nuestro estudio que incluimos un mayor número de pacientes (100 BP vs. 100 GT) partimos de una actividad enzimática preoperatoria similar en entre ambos grupos, observando que con ambas técnicas quirúrgicas se produce un descenso marcado de la actividad de ALT y AST al mes, sexto y doce meses de la cirugía. El by-pass gástrico mantiene este descenso para GGT en el tiempo,

mientras que la gastrectomía tubular experimentó una elevación de su actividad al año de la cirugía. Se necesitan más estudios que confirmen estos hallazgos.

Entre los diferentes mecanismos que se han postulado responsables de la resolución de la diabetes mellitus tipo 2 después de la cirugía bariátrica tenemos la pérdida de peso, disminución de la ingesta calórica, malabsorción intestinal y cambios en las hormonas gastrointestinales^{259,236,264,266,267}. Para investigar los factores predictores de remisión de la diabetes mellitus, se realizó un análisis de regresión logística binaria. Las covariables consideradas en nuestro modelo (edad, duración de la diabetes, péptido C y técnica quirúrgica) no fueron factores predictores de resolución de diabetes mellitus tipo 2 a los 12 meses de la cirugía.

Camagra et al. (2013)²⁶² postularon una posible relación entre una menor exposición de la célula beta a la hiperglucemia (menor duración de la diabetes) y por tanto, una mejor respuesta en la secreción de insulina después de la cirugía.

En los pacientes obesos existe una insulino-resistencia^{44,45}. Esta resistencia no es tanto cuestión de secreción de insulina sino de que ésta pueda actuar adecuadamente. Como sabemos, los niveles de péptido C nos dan una idea de la secreción de insulina y por lo tanto, de la reserva pancreática del paciente^{47,48}. Esta correlación lineal positiva entre péptido C e insulina la objetivamos preoperatoriamente y a los 12 meses, en nuestro grupo de estudio, con una $p < 0,01$ como podemos observar en las *figuras 76 y 77*.

El reciente estudio publicado por Lee et al. (2015)²⁹⁷ realizó un análisis en 105 pacientes diabéticos, informando de factores predictores de remisión de la diabetes después de diferentes técnicas de cirugía bariátrica. Los pacientes más jóvenes, con menor duración de la diabetes y mejor control de la glucemia, tenían más probabilidad de alcanzar la remisión de la diabetes después de la cirugía. En el modelo estadístico realizado por Ramos-Levi et al. (2014)²⁹⁸, valores altos de péptido C preoperatorios, menor duración de la diabetes y ausencia de tratamiento con insulina previo, favorecían la resolución de la diabetes. En nuestro análisis de regresión, no se observó esta tendencia. Por otro lado, los resultados obtenidos se basan en una muestra de 52 pacientes diabéticos, quizás éste pueda ser un factor limitante para la obtención de valores significativos.

De cualquier modo, la pérdida de peso mantenida en el tiempo sigue siendo el factor fundamental en el resultado. La pérdida de peso no es el único mecanismo responsable del descenso de la glucemia, ya que nuestros datos demuestran un descenso de la glucemia al 5º día postoperatorio con ambas técnicas, con una tasa de remisión parcial de la DM tipo 2 del 45,5% BP vs. 16,6% GT, significativamente mayor con el by-pass gástrico ($p < 0,02$). Por tanto, existe un efecto metabólico que ya es evidente desde que se realiza la cirugía y que ha sido demostrado por otros autores^{236,260}. Estos datos nos hacen pensar con mayor firmeza que existen otros factores implicados que empezaron actuar desde la nueva reestructuración anatómica, y que no es debida solamente a la pérdida de peso.

Medimos la tasa de remisión parcial de la diabetes mellitus entre ambas técnicas quirúrgicas en el primer mes (68% BP vs. 60% GT p=ns) y a los 6 meses (81,8% BP vs. 77% GT p=ns), sin encontrar diferencias significativas. A partir de este punto, la remisión para el grupo by-pass gástrico empeoró, descendiendo desde el 81,8% hasta el 68%. Mientras que en el grupo gastrectomía tubular no se observó este fenómeno, manteniéndose estables los valores obtenidos a los 6 y 12 meses. La diferencia entre las dos técnicas no fue significativa (68% BP vs. 77% GT; p=ns), pero pensamos que este descenso en el by-pass gástrico puede ser debido a la mayor dispersión de los valores de la hemoglobina glicosilada a los 12 meses, donde el criterio de remisión completa se hace más estricto ($HbA_{1c} < 6\%$). En nuestro estudio no encontramos superioridad en el control de la diabetes mellitus tipo 2 con la técnica mixta, como han informado otros grupos^{162,171,172,174}, sino que nuestros resultados avalan que ambas técnicas pueden ser igualmente efectivas en el control de esta comorbilidad, como ya han demostrado otros autores^{164,165,167,176,278}.

By-pass gástrico y gastrectomía tubular consiguen un descenso de la glucemia media en ayunas desde los primeros días postoperatorios y mantenido en el tiempo, aunque el grupo by-pass gástrico presenta mayor descenso al 5º día, 1º, 6º y 12º mes de la cirugía, como podemos observar en la *Figura 23*. Esta tendencia también se observó en la serie de Lee et al. (2011)²⁹⁹, aunque su tamaño muestral fue más pequeño que en nuestro estudio (13 BP vs. 13 GT). Por el contrario, otros autores^{165,180} no encuentran diferencia significativa al comparar la glucemia de las dos técnicas quirúrgicas a los doce meses de seguimiento.

Un comportamiento similar sucedió con la hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}), observando un descenso paralelo con las 2 técnicas quirúrgicas, alcanzándose el objetivo terapéutico $< 6\%$, siendo significativamente mayor el descenso en el grupo by-pass gástrico al mes y seis meses de la cirugía, sin diferencias a los doce meses (BP $5,2\% \pm 0,5$ vs. GT $5,6\% \pm 0,6$) (*Figura 27*). Lee et al. (2011)²⁹⁹ observaron niveles más bajos de HbA_{1c} en el by-pass gástrico de forma significativa al compararlos con la gastrectomía tubular. En cambio, otros estudios publicados^{165,285} siguen la misma línea que nuestros resultados.

Los niveles de insulinemia e índice HOMA fueron ligeramente más elevados en la gastrectomía tubular, si bien no se observaron diferencias significativas entre ambas técnicas quirúrgicas a los doce meses de seguimiento. Boza et al. (2012)¹⁶⁵ en un estudio que incluye 786 BP vs. 811 GT, tampoco observaron diferencias en la insulinemia e índice HOMA entre las dos técnicas al año de la cirugía. Otros autores^{299,300} observaron una insulino-resistencia menor en el by-pass gástrico al compararlo con la gastrectomía tubular.

No hemos encontrado estudios que comparen los niveles de péptido C en ayunas entre pacientes a los que se les realiza un by-pass gástrico o una gastrectomía tubular. Nosotros obtuvimos unos niveles de péptido C significativamente más elevados en el grupo gastrectomía tubular a 1, 6 y 12 meses de seguimiento, parámetro que nos da una

idea más acertada de la secreción real de insulina (*Figura 26*). Estos hallazgos nos sugirieron investigar que cambios en las hormonas gastrointestinales ocurrían con cada técnica (BP vs. GT), intentando explicar estas modificaciones al igual que el estudio de Cummings et al. (2002)¹⁷⁹. Medimos el comportamiento en ayunas de ghrelina acilada, GLP-1 activa y PYY total, para ver si existían diferencias entre una técnica mixta y una técnica restrictiva.

Aunque se reclutaron inicialmente 60 pacientes consecutivos del grupo general para realizar el estudio hormonal, solo se incluyeron 27 pacientes por cada rama, by-pass gástrico y gastrectomía tubular, en los cuáles basamos nuestros resultados. Los pacientes excluidos fueron dos pacientes que no firmaron el consentimiento para la extracción y congelación de sus hemoderivados, en un paciente se perdió la muestra y tres pacientes fueron excluidos por dificultades en la lectura de la muestra.

Los grupos de estudio hormonal no presentaron diferencias preoperatorias en cuanto a sexo, edad y variables antropométricas (peso, talla, IMC y peso ideal). En cuanto a la distribución de comorbilidades, el grupo de estudio hormonal de gastrectomía tubular presentaba mayor número de pacientes diabéticos tipo 2 (GT-h 44,4% vs. BP-h 14,8%; $p=0,017$) y con síndrome de apnea obstructiva del sueño (GT-h 74,1% vs. BP-h 40,7%; $p= 0,013$) respecto al grupo de estudio hormonal by-pass gástrico, siendo similares en el porcentaje de hipertensos y dislipemias. Estas diferencias no se observaron en el grupo general debido al mayor tamaño muestral que aumentó la distribución de comorbilidades en los diferentes grupos.

Encontramos un comportamiento similar en la pérdida ponderal del grupo hormonal con respecto al grupo general, describiendo curvas de PSP y PEIMCP comparables. Igualmente el BP-h presentó un PSP y PEIMCP significativamente mayor al grupo GT-h a los 12 meses de la cirugía. En este grupo de estudio sólo se compararon los valores de glucemia, insulina, péptido C, HOMA y HbA1c, siendo similares al grupo general.

MILLIPLEX® MAP nos permitió determinar con una misma muestra, las concentraciones de ghrelina acilada, GLP-1 activa y PYY total de forma simultánea. Este kit utiliza una tecnología novedosa (*Luminex®200™*), no teniendo que realizar la determinación de cada analito de forma independiente, como han realizado otros autores^{179,241,301}. De este modo, la pérdida de muestra es menor, ofrece rapidez, sencillez y mayor sensibilidad, con límites más bajos de detección para cada analito.

Para poder comparar nuestros resultados de ghrelina con el resto de la literatura publicada hasta el momento, elaboramos varias tablas que recogían diferentes series de pacientes intervenidos de cirugía bariátrica, centrándonos fundamentalmente en el by-pass gástrico y la gastrectomía tubular. Cada tabla recogió el autor y año de publicación, los valores en ayunas de los analíticos y momento de la determinación, así como las

características descritas por los autores en cuanto al método de recogida, almacenaje y kit utilizado para realizar los análisis.

En las *Tablas LXXIV y LXXV* se recogieron los autores que publicaron datos sobre la determinación de ghrelina en ayunas, comenzando por Cummings et al. (2002)¹⁷⁹, que utilizó un kit de radioinmunoanálisis (RIA) donde midió ghrelina total (acilada y des-acilada), pero tan solo en 5 pacientes a los que se les realizó un by-pass gástrico abierto. Analizando la literatura, se trataban de pequeñas series de pacientes y la técnica utilizada por la mayoría de los autores fue el radioinmunoanálisis, siendo menos de la mitad de los estudios los que comparaban 2 técnicas quirúrgicas. Dentro de ellos, si consideramos aquellos que comparaban el bypass gástrico y la gastrectomía tubular, ambos por vía laparoscópica^{180,227,239,272,299,302,303} observamos que las series más grandes fueron 23 BP vs. 12 GT²⁷² y 20 BP vs. 15 GT²³⁹. No es posible realizar comparaciones porque muchos de los autores de estos trabajos no especificaron el tipo de ghrelina que midieron²³⁹, hecho que es muy importante ya que la forma activa de la ghrelina es la forma acilada, la cual constituye menos del 10% del total de la ghrelina circulante²²⁸. Si además le sumamos que utilizaron unidades de medida diferentes y escasas determinaciones a lo largo del tiempo, dificulta aún más el poder realizar comparaciones.

El 44% de los estudios^{179,226,228,229,272,235,299,301,302,304,305} no especificaron las características del tubo utilizado para la recolección de la muestra, el 32% sólo detallaron como se realizó el almacenamiento^{208,226,229,238,301,303,304,305} y hasta el 24% no aportaron datos sobre el tratamiento de la muestra (centrifugado, temperatura, minutos) ni de su almacenamiento posterior^{179,235,228,272,302}. Resulta complicado realizar comparaciones entre los valores obtenidos por los diferentes autores porque los kit utilizados son diferentes, aunque el RIA es la técnica predominante. Existen muchas casas comerciales y la expresión de las unidades es diferente. Aunque varios autores especifican el tipo de ghrelina que miden (acilada, des-acilada o total)^{299,232}, hasta un 24% no informan del tipo de ghrelina que determinan en sus análisis^{230,235,238,239,303,306}. Sólo encontramos en el estudio de Whitson et al. (2007)²⁰⁸ que utilizó la misma metodología Luminex, los valores de ghrelina acilada que obtuvieron, medidos en picogramos/mililitro (pg/ml) fueron comparables a los nuestros. Podemos explicar la variabilidad de los datos después de las diferentes cirugías por la influencia de los métodos de recolección. Un reciente trabajo informó de que una buena práctica para la recolección de ghrelina era utilizar tubos EDTA refrigerados y procesados inmediatamente para preservar la forma activa, sin congelación o descongelación³⁰⁷, aunque este método no se ha validado. Existen pocas descripciones en la literatura sobre métodos de recolección y es un área que precisa de investigación.

AUTOR	N	Ghrelin PREOP. (ayunas)	Ghrelin INMED.QX (ayunas)	Ghrelin 1 DIA (ayunas)	Ghrelin 7 DIAS (ayunas)	Ghrelin 1 MES (ayunas)	Ghrelin 3 MES (ayunas)	Ghrelin 6 MES (ayunas)	Ghrelin 12 MES (ayunas)	Ghrelin 9-15 (24*-30**) MESES (ayunas)	Ghrelin 72 MESES (ayunas)	Tubo recogida	Centrifugado y Almacenaje	Kit
Cummings 2002 (179)	5									140 pg/ml (BP)**		No especificado	No especificado	RIA; Kit (Phoenix Pharmaceuticals) acilada y des-acilada (ghrelin total)
Leonetti F 2003 (304)	11/10									213,5 ± 79 pg/ml (BPL) 314,2 ± 84,3 pg/ml (BPL)		No especificado	Plasma -80°C	RIA; Kit (Phoenix Pharmaceuticals, catalog n°. RK-031-30) acilada y des-acilada (ghrelin total)
Faraj M 2003 (230)	25							80,8 ± 27,7 pm (BP)				Tubo EDTA+ inhibidor aprotina	Centrifugado 1500 rpm 15 min 4°C Plasma -80°C	RIA; Kit (Phoenix Pharmaceuticals, Inc., Belmont, CA) ghrelin (no especificada)
Holdstock 2003 (229)	66	86,9 ± 40,2 pmol/L (BPL)						125 ± 71 pmol/L (BPL)	141 ± 70 pmol/L (BPL)			No especificado	Plasma -70°C	RIA; Kit (Phoenix Pharmaceuticals) ghrelin acilada
Frubbech 2004 (302)	8/8	360 pg/ml (BPL) 370 pg/ml (GTL)						125 pg/ml (BPL) 425 pg/ml (GTL)				No especificado	No especificado	RIA; Kit (Linco Research, Inc., St. Charles, MO, USA) ghrelin acilada
Lin 2004 (306)	34/4	355 ± 20 pg/ml (BPL) 319 ± 32 pg/ml (BGL)	246 ± 13 pg/ml (BPL) 294 ± 38 pg/ml (BGL)									Tubo EDTA	Centrifugado 4°C 3000g 15 min Plasma -80°C	RIA; Kit (Phoenix Pharmaceuticals, Belmont, Calif) ghrelin (no especificada)
Langer 2005 (220)	10/10	109,6 ± 32 fmol/ml (GTL) 73,7 ± 24,8 fmol/ml (BGL)		35,8 ± 12,3 fmol/ml (GTL) 71,8 ± 35,3 fmol/ml (BGL)				40 fmol/ml (GTL) 95 fmol/ml (BGL)				Tubo EDTA	Centrifugado 4°C Plasma -20°C	RIA; Kit (Peninsula laboratories, San Carlos, CA) ghrelin total
Korner J 2005 (241)	12								425 ± 54 pg/ml (BPL) (total) 143 ± 27 pg/ml (BPL) (acilada)			Tubo EDTA	Centrifugado 4°C 15 min Plasma -80°C	RIA; Kit (Phoenix Pharmaceuticals, Belmont, Calif) ghrelin total . RIA; Kit (Linco Research) ghrelin acilada
Stratis C 2006 (222)	20	633 ± 43 pg/ml (DBP-M)		433 ± 18 pg/ml (DBP-M)	499 ± 29 pg/ml (DBP-M)	577 ± 29 pg/ml (DBP-M)	675 ± 39 pg/ml (DBP-M)		766 ± 19,7 pg/ml (DBP-M) 10 pacientes			Tubo EDTA + heparina + inhibidor calcireina aprotina	Centrifugado 4°C Suero -70°C	RIA; Kit (Phoenix Pharmaceuticals) acilada y no acilada (ghrelin total)
Le Roux CW 2006 (235)	6/6									430,4 (53,2) pmol/L (BPL)* 491,3 (120,8) pmol/L (GTL)*		No especificado	No especificado	RIA; Kit (Phoenix Pharmaceuticals) ghrelin (no especificada)
Sundbom M 2007 (301)	15	814 (735-904) pg/ml (BP)		436 (397-478) pg/ml (BP)					1114 (964-1288) pg/ml (BP)			No especificado	Suero -70°C	RIA; Kit (Linco Research Inc. St. Charles, MO, USA) ghrelin total
Whitson BA 2007 (208)	10	DM: 8,5 pg/ml (acilada) 28 pg/ml (no acilada) (BPL) No DM: 3,1 pg/ml (acilada) 11 pg/ml (no acilada) (BPL)						DM: 1,2 pg/ml (acilada) 30 pg/ml (no acilada) (BPL) No DM: 13,5 pg/ml (acilada) 17 pg/ml (no acilada) (BPL)				Tubo EDTA	Plasma -20°C	Luminex microsphere technology (Luminex Corp., Austin, TX) ghrelin acilada y ghrelin no acilada
Karamanakos SN 2008 (180)	16/16	638 ± 189 pg/ml (BPL) 605 ± 185 pg/ml (GTL)				550 ± 136 pg/ml (BPL) 124 ± 30 pg/ml (GTL)	610 ± 188 pg/ml (BPL) 399 ± 135 pg/ml (GTL)	636 ± 188 pg/ml (BPL) 398 ± 100 pg/ml (GTL)	714 ± 230 pg/ml (BPL) 399 ± 97 pg/ml (GTL)			Tubo EDTA + heparina + inhibidor calcireina aprotina	Centrifugado 4°C Suero -70°C	RIA; Kit (Phoenix Pharmaceuticals) acilada y no acilada (ghrelin total)

BP= by-pass gástrico abierto; BPL=by-pass gástrico laparoscópico; GTL=gastrectomía tubular laparoscópica; BGL=banda laparoscópica; BPLF=by-pass gástrico + resección de fundus; DBP-M=diversión biliopancreática modificada; PGL=plicatura gástrica laparoscópica; DBP= diversión biliopancreática

Tabla LXXIV. Autor, año de publicación y series de Ghrelin I.

AUTOR	N	Ghrelina PREOP. (ayunas)	Ghrelina INMED.QX (ayunas)	Ghrelina 1 DIA (ayunas)	Ghrelina 7 DIAS (ayunas)	Ghrelina 1 MES (ayunas)	Ghrelina 3 MES (ayunas)	Ghrelina 6 MES (ayunas)	Ghrelina 12 MES (ayunas)	Ghrelina 9-15 (24*-30**) MESES (ayunas)	Ghrelina 72 MESES (ayunas)	Tubo recogida	Centrifugado y Almacenaje	Kit
Shak JR 2008 (226)	24	1300 pg/ml (BGL) (total) 300 pg/ml(BGL) (aclada)						1600 pg/ml (BGL) (total) 300 pg/ml (BGL) (aclada)	1200 pg/ml (BGL)(total) 250 pg/ml (BGL)(aclada)			No especificado	Plasma -20°C	Single-hormone EIAs/ELISA (kit Phoenix Pharmaceuticals, Inc., Burlingame, CA, USA) ghrelina total. Multi-hormone EIA panel (Linco Research, Billerica, MA, USA) ghrelina aclada
Lee WJ 2011 (299)	13/13									20 pg/ml (aclada), 31 pg/ml (no aclada) (BPL)* 11 pg/ml (aclada), 12 pg/ml (no aclada) (GTL)*		No especificado	No especificado	RIA; Kit (Berin Pharma, Montigny le Bretonneux, France) ghrelina aclada y ghrelina no aclada
Peteris R 2012 (303)	12/11	540 pg/ml (BPL) 430 pg/ml (GTL)					460 pg/ml (BPL) 270 pg/ml (GTL)		590 pg/ml (BPL) 350 pg/ml (GTL)			Tubo EDTA + inhibidor DPP-IV	Plasma -20°C	RIA; Kit (Linco Research Inc. St. Charles, MO, USA) ghrelina (no especificada)
Ramón JM 2012 (232)	7/8	584 (493-645) pg/ml (BPL) 610 (449-775) pg/ml (GTL)					682 (555-697) pg/ml (BPL) 354 (281-403) pg/ml (GTL)		730 (611-866) pg/ml (BPL) 342 (316-445) pg/ml (GTL)			Tubo EDTA	Centrifugado 4°C Plasma -20°C	RIA; Kit (Linco Research Inc. St. Charles, MO, USA) ghrelina total
Chronaion A 2012 (310)	12/12	623 ± 155 pg/ml (BPL) 709 ± 227 pg/ml (BPLF)					578 ± 128 pg/ml (BPL) 443 ± 66 pg/ml (BPLF)	618 ± 169 pg/ml (BPL) 438 ± 55 pg/ml (BPLF)	711 ± 216 pg/ml (BPL) 458 ± 6 pg/ml (BPLF)			Inhibidor DPP-IV	Centrifugado 4°C Plasma -70°C	RIA (Millipore RIA kit) ghrelina total
Krieger AC 2012 (305)	16	1132 ± 476,8 pg/ml (GTL)							1123,6 ± 457,7 pg/ml (GTL)			No especificado	Plasma -20°C	RIA; Kit (Phoenix Pharmaceuticals Inc, Burlingame, CA) ghrelina total
Hady HR 2012 (228)	100/100	661,98 ± 180,5 pg/ml (BGL) 491,49 ± 176,27 pg/ml (GTL)					649,61 ± 205,76 pg/ml (BGL) 410,17 ± 91,56 pg/ml (GTL)	875,67 ± 83,47 pg/ml (BGL) 395,57 ± 58,76 pg/ml (GTL)	929,3 ± 172,49 pg/ml (BGL) 380,01 ± 60,78 pg/ml (GTL)	389,08 ± 33,01 pg/ml (GTL) 798,99 ± 153,92 pg/ml (BGL)		No especificado	No especificado	RIA; Kit (Millipore, Billerica, MA, USA) ghrelina total
Terra X 2013 (227)	13/17	0,81 (0,30) pg/ml (BPL) 0,97 (0,49) pg/ml (GTL)							1,01 (0,27) pg/ml (BPL) 1,17 (0,36) pg/ml (GTL)	1,04 (0,29) pg/ml (BPL) 1,08 (0,37) pg/ml (GTL)		Tubo EDTA	Centrifugado 1500g 15 min	RIA; Kit (Linco Research, Missouri, USA) ghrelina total
Nannipieri M 2013 (272)	23/12	32 (14) pg/ml-1 (BPL) 26 (5) pg/ml-1 (GTL)								24 (16) pg/ml-1 (BPL) 12 (12) pg/ml-1 (GTL)		No especificado	No especificado	Milliplex Map kits (Millipore Corporation) on Bio-Plex 200 system (Bio-Rad Laboratories, Inc) ghrelina no aclada
Wering M 2013 (239)	20/15										700 pmol/l (BPL) 600 pmol/l (GTL)	Tubo EDTA + heparina + inhibidor calicreina aprotina	Centrifugado 4°C 3100r.p.m. 10 min Plasma -70°C	RIA; Kit (no especificado) ghrelina (no especificada)
Yang J 2014 (231)	16	37 ± 13,3 pg/ml (BPL) (aclada) 462 ± 166 pg/ml (BPL) (no aclada)							61,4 ± 18,2 pg/ml (BPL) (aclada) 804 ± 232 pg/ml (BPL) (no aclada)			Tubo EDTA + potasio + 500 U aprotina	Centrifugado 2000g 10 min 4°C Plasma -80°C	ELISA; Kit (Novatec Biosciences, MA, USA) ghrelina aclada y ghrelina no aclada
Bradnova O 2014 (238)	13	560 pg/ml (PGL)				520 pg/ml (PGL)		497 pg/ml (PGL)				Tubo EDTA + aprotina + inhibidor DPP-IV	Plasma -80°C	Multiplex (Bio-Plex ProTM Human Diabetes Assay Panel, BioPlex 200 System, Bio-Rad laboratories) ghrelina (no especificada)

BP= by-pass gástrico abierto; BPL=by-pass gástrico laparoscópico; GTL=gastrectomía tubular laparoscópica; BGL=banda laparoscópica; BPLF=by-pass gástrico + resección de fundus; DBP-M=diversión biliopancreática modificada; PGL=plicatura gástrica laparoscópica; DBP= diversión biliopancreática

Tabla LXXV. Autor, año de publicación y series de Ghrelina II.

En nuestro grupo de estudio hormonal se recogieron las muestras en tubos EDTA refrigerados que tenían añadido un inhibidor de la enzima dipéptido-peptidasa IV, se procesaron en un plazo inferior a 72 h y posteriormente las muestras fueron congeladas a -30°C. Se compararon 27 BP frente a 27 GT, realizando la determinación de ghrelina acilada en ayunas en varios puntos a lo largo del seguimiento: preoperatorio, 5º día postoperatorio, al mes, seis y doce meses después de la cirugía. Por este motivo sólo se incluyeron en las *Tablas LXXIV y LXXV* datos que informaban de ghrelina en ayunas, siendo los estudios disponibles sobre el comportamiento de ghrelina en ayunas más escasos^{220,222,227,228}.

En nuestro análisis de ghrelina determinamos ghrelina acilada en ayunas, por su vinculación con la regulación de la ingesta de alimentos¹⁹⁵, su potencial para estimular el apetito en humanos¹⁹⁶⁻¹⁹⁸ y porque se informó que aumenta el vaciamiento gástrico¹⁹⁹. Se observó que con ambas técnicas quirúrgicas el comportamiento de ghrelina acilada fue similar, sin diferencias significativas entre by-pass gástrico y gastrectomía tubular. Con ambos procedimientos se producía un ascenso de ghrelina acilada al 5º día de la cirugía. En el primer mes se observó una caída de la ghrelina con respecto al 5º día postoperatorio en ambos grupos, para luego ir ascendiendo paulatinamente a lo largo de los meses hasta alcanzar valores superiores a los preoperatorios a los 12 meses de la cirugía: BP-h 4,8 (4-7,1) pg/ml (*preop.*) vs 6,3 (5,6-9,5) pg/ml (*12 meses*) y GT-h 6,3 (5-9,7) pg/ml (*preop.*) 9,2 (7,9-25,9) pg/ml (*12 meses*).

La ghrelina acilada en el grupo hormonal de gastrectomía tubular presentó valores más elevados a los 12 meses que el grupo hormonal de by-pass gástrico, posiblemente esta diferencia no fue significativa debido a la mayor dispersión de los valores obtenidos en la GT-h (BP-h 6,3 (5,6-9,5) pg/ml versus GT-h 9,2 (7,9-25,9) pg/ml; p=ns). Este aumento en los niveles de ghrelina no se vieron reflejados en una menor pérdida ponderal, ya que al año de la cirugía, con ambas técnicas quirúrgicas se alcanzó un 30% de pérdida de peso.

Existe cierta controversia sobre los efectos de la cirugía bariátrica en los niveles de ghrelina. Se han descrito distintos comportamientos al medir la ghrelina tras diferentes procedimientos de cirugía bariátrica, como se demostró en el artículo de revisión que realizó Tymitz et al. (2011)²¹⁸. En este artículo autores como Geloneze et al.(2003)²¹⁹ informaron de un descenso de los niveles de ghrelina después de 13 meses de cirugía (28 pacientes con by-pass gástrico). Kotidis et al. (2006)²²⁴ con la técnica de derivación biliopancreática-cruce duodenal observaron descenso de ghrelina a los 18 meses, al igual que Langer et al. (2005)²²⁰ a los 6 meses con 10 pacientes a los que se les realizó una gastrectomía tubular. Por otro lado, fundamentalmente con la técnica del by-pass gástrico, autores como Faraj et al. (2003)²³⁰ y Karamanakos et al. (2008)¹⁸⁰ no encontraron modificaciones en los niveles de ghrelina al año de seguimiento. En cambio, otros autores^{208,222,229,301} observaron un incremento de los niveles de ghrelina después de técnicas como el by-pass gástrico, derivación bilio-pancreática, gastroplastia vertical con banda, con rango de seguimiento entre 6 meses y 2 años. Nuestros

resultados siguen la misma línea que estos autores, ya que observamos un incremento de los niveles de ghrelina después de 1 año de seguimiento, no existiendo diferencias significativas entre realizar un by-pass gástrico o una gastrectomía tubular.

Un tema controvertido en los estudios que evaluaron ghrelina, es si el paciente estaba perdiendo peso en el momento de su determinación. Faraj et al. (2003)²³⁰ informaron de que la ghrelina se mantenía sin cambios en los pacientes de peso estable, en cambio se incrementaron los niveles en los pacientes que estaban perdiendo peso. En una situación de pérdida de peso (dieta, anorexia, cirugía), los niveles de ghrelina tienden a incrementarse, por eso algunos autores dicen que debe ser medida en pacientes con peso estable^{229,230}; existiendo una relación inversa entre IMC y ghrelina.

En nuestro estudio, no encontramos asociación significativa entre el IMC y ghrelina acilada, medidos de forma preoperatoria y a los doce meses de la cirugía (*Figuras 74 y 75*). En cambio, podríamos explicar el incremento de ghrelina acilada al 5º día como un mecanismo compensador en respuesta a una situación de ayuno prolongado y estrés quirúrgico, ya que aún no ha comenzado la pérdida de peso. Aunque después existe un descenso de estos niveles, los valores alcanzados a los doce meses son superiores a los preoperatorios con ambas técnicas quirúrgicas. Este segundo incremento, puede estar justificado porque con ambos procedimientos se ha alcanzado un 30% de pérdida ponderal en este periodo.

Por otro lado, tenemos que tener en cuenta que cada técnica quirúrgica puede condicionar la mayor o menor resección de la población productora de ghrelina en el fundus gástrico³⁰⁸. En nuestro grupo de pacientes, la técnica quirúrgica no influyó en esta diferencia, incluso en la gastrectomía tubular se observaron mayores niveles de ghrelina acilada a los doce meses, aunque no fue significativa la diferencia. Por lo tanto, las modificaciones de ghrelina no parecen las responsables de la pérdida ponderal acontecida en los pacientes intervenidos de cirugía bariátrica, sino que sus variaciones son una consecuencia del balance energético negativo que sucede en el obeso.

Diferentes trabajos^{229,230} han evaluado las relaciones entre la ghrelina y la insulina, observando una correlación lineal negativa entre las dos hormonas. Esto significa que su relación podría ser inversa, a mayores niveles de insulina menor es la cantidad de ghrelina detectada, apoyando la hipótesis de que la ghrelina juega un papel importante en la homeostasis de la glucosa. Algún estudio^{229,303,309} ha revelado que la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia compensatoria se asocian con bajos niveles plasmáticos de ghrelina, en pacientes obesos. Por lo que piensan que al existir una relación inversamente proporcional entre la insulina y la ghrelina, podría constituir un mecanismo de retroalimentación que regule el peso corporal en los seres humanos.

Nuestro grupo hormonal presentó una aparente hiperinsulinemia preoperatoria (*Figura 48*), que se correlacionan de forma lineal y positiva con los niveles de péptido C ($r=0,72$, $p<0,01$) significativo (*Figura 76*). Se trata de una población de pacientes obesos mórbidos y también se asociaron a niveles bajos de ghrelina acilada, pero no se

encontró una relación inversa entre insulina y ghrelina en el preoperatorio ni a los 12 meses de la cirugía, como han demostrado otros autores^{229,230} (Figuras 70 y 71).

En la *Tabla LXXVI* se recogieron los autores que publicaron datos sobre la determinación de GLP-1 en ayunas y artículos que contienen información de GLP-1 en ayunas y estimulada (post-ingesta), que fueron la mayoría. Se trataron de pequeñas series de pacientes y sólo la mitad comparó dos técnicas quirúrgicas, siendo el radioinmunoanálisis nuevamente la técnica elegida por los autores para la detección de GLP-1. Los trabajos que contenían las series comparativas más grandes coincidían con aquellos que también determinaron ghrelina^{272,239}. Aunque contienen datos de GLP-1 en ayunas, se centran fundamentalmente en la respuesta estimulada.

Nos encontramos con los mismos problemas ya descritos para el análisis de ghrelina. Existe heterogeneidad en los métodos de recolección, comunicación en diferentes unidades de medida y utilización de distintos kit comerciales. Existen diferencias en la especificación del tipo de GLP-1 que miden. Asumimos que la referencia a GLP-1 total debe corresponder a GLP-1 activa, antes de que se inactive por la enzima plasmática dipéptido-peptidasa IV, cuando comparemos sus resultados con los obtenidos en nuestro estudio.

Si observamos los datos recogidos sobre GLP-1 en ayunas en la *Tabla LXXV*, las series que comparan by-pass gástrico (7 pacientes) y gastrectomía tubular (8 pacientes) como la de Ramón et al. (2012)²³², presentaron un descenso de los niveles de GLP-1 total en ayunas en el 3º y 12º mes de la cirugía, con respecto a sus valores preoperatorios, aunque predominaron valores más elevados en el grupo by-pass gástrico. En la serie de Peterli et al. (2012)³⁰³ que incluyó 12 pacientes (BP) y 11 pacientes (GT), informaron de un incremento de GLP-1 post-ingesta con las dos técnicas al año de la cirugía; sin observar modificaciones de GLP-1 en ayunas a los tres y doce meses de la cirugía. Resultados similares se observaron en un estudio publicado en 2013 por Nannipieri et al.²⁷², no encontraron diferencias en las concentraciones de GLP-1 en ayunas al comparar ambas técnicas quirúrgicas a los 15 días y doce meses de la cirugía. Participaron 23 pacientes (BP) y 12 (GT), informando que los pacientes donde se resolvía la diabetes mellitus tenían niveles preoperatorios en ayunas más elevados de GLP-1 que los pacientes donde no se resolvía, siendo similares los niveles post-ingesta.

Nuestros resultados son difíciles de comparar porque la mayoría de los trabajos analizaron los cambios de GLP-1 después de una ingesta de comida y con diferentes técnicas quirúrgicas^{238,239,303}, ya que son las células L intestinales las que segregan esta hormona al contactar el alimento con sus microvellosidades²⁰⁴. Pero existe una secreción de GLP-1 por parte de las neuronas del núcleo del tracto solitario existentes en el hipotálamo, con un papel importante en la regulación de la ingesta de alimentos.

AUTOR	N	GLP-1 PREOP (ayunas)	GLP-1 15 DIAS (ayunas)	GLP-1 1 MES (ayunas)	GLP-1 3 MES (ayunas)	GLP-1 6 MES (ayunas)	GLP-1 12 MES (ayunas)	GLP-1 24 (72%) MESES (ayunas)	Tubo recogida	Centrifugado y Almacenaje	Kit
Morínigo R 2006 (312)	9	17,5 pM (BGL)		15 pM (BGL)					No especificado	Centrifugado 4°C Plasma -80°C	RIA; (GLP-active-RIA kit)(Linco Research, Inc., St. Charles, MO) GLP-1 activa
Whitson BA 2007 (208)	10	DM:53 pg/ml (BPL) No DM:38 pg/ml (BPL)				DM:62 pg/ml (BPL) No DM:66 pg/ml (BPL)			Tubo EDTA	Plasma -20°C	Luminex microsphere technology (Luminex Corp., Austin, TX) GLP-1
Shak JR 2008 (226)	24	80 pg/ml (BGL)				60 pg/ml (BGL)	25 pg/ml (BGL)		No especificado	Plasma -20°C	Multi-hormone EIA panel (Linco Research, Billerica, MA, USA) GLP-1 (no especificado)
Lee WJ 2011 (299)	13//13							6,5 ng/ml (BPL) 7,7 ng/ml (GTL)	No especificado	No especificado	RIA; Kit (ALPCO Diagnostics, Salem, NH) GLP-1
Peterli R 2012 (303)	12//11	3,4 ± 0,8 pmol/L (BPL) 2,4 ± 0,4 pmol/L (GTL)			3,4 ± 0,8 pmol/L (BPL) 2,4 ± 0,4 pmol/L (GTL)		3,4 ± 0,8 pmol/L (BPL) 2,4 ± 0,4 pmol/L (GTL)		Tubo EDTA + inhibidor DPP-IV	Plasma -20°C	ELISA kit (Linco Research Inc.) GLP-1 activa
Ramón JM 2012 (232)	7//8	7,3 (4,7-9,1) pg/ml (BPL) 7,4 (3,3-11,7) pg/ml (GTL)			6,4 (3,6-15,1) pg/ml (BPL) 3,75 (2,7-5) pg/ml (GTL)		5,5 (5,3-7,1) pg/ml (BPL) 3,6 (2,9-4,7) pg/ml (GTL)		Tubo EDTA	Centrifugado 4°C Plasma -20°C	RIA; Kit (Linco Research Inc. St. Charles, MO, USA) GLP-1 total
Chronaiou A 2012 (310)	12//12	23 ± 11,2 pg/ml (BPL) 27,8 ± 20,9 pg/ml (BPLF)			29,3 ± 11,6 pg/ml (BPL) 40,7 ± 24,8 pg/ml (BPLF)	27,1 ± 14,4 pg/ml (BPL) 37,2 ± 17,3 pg/ml (BPLF)	27 ± 9,9 pg/ml (BPL) 36,5 ± 29,4 pg/ml (BPLF)		Inhibidor DPP-IV	Centrifugado 4°C -70°C	RIA (Millipore RIA kit) GLP-1 total
Evans S 2012 (243)	10	56,4 ± 7,4 pg/ml (BPL)	64,7 ± 8,2 pg/ml (BPL)						Tubo EDTA + aprotina + inhibidor DPP-IV	Centrifugado 4°C Plasma -80°C	Multiplex (Millipore Luminex® xMAP®, St. Charles, MO) GLP-1 activa (7-37 y 7-36- amida)
Werling M 2013 (239)	20//15							18 pmol/l (BPL)* 20 pmol/l (GTL)*	Tubo EDTA + heparina + inhibidor calicreína aprotina	Centrifugado 4°C 3100r.p.m. 10 min Plasma -70°C	RIA; Kit (no especificado) GLP-1 total
Nannipieri M 2013 (272)	23//12	26 (16) pM (BPL) 22 (20) pM (GTL)	31 (17) pM (BPL) 34 (17) pM (GTL)				19 (14) pM (BPL) 23 (11) pM (GTL)		No especificado	No especificado	ELISA (Millipore Corporation) GLP-1 total
Bradnova O 2014 (238)	13	158 pg/ml (PGL)		148 pg/ml (PGL)		154 pg/ml (PGL)			Tubo EDTA + aprotina + inhibidor DPP-IV	Plasma -80°C	Multiplex (Bio-Plex Pro™ Human Diabetes Assay Panel, BioPlex 200 System, Bio-Rad laboratories) GLP-1
Mallipedhi A 2014 (237)	22//15	1 pmol/L (GTL) 4 pmol/L (DBP)		1 pmol/L (GTL) 4 pmol/L (DBP)		1 pmol/L (GTL) 4 pmol/L (DBP)			No especificado	No especificado	ELISA; Kit (Epitepe Diagnostics Inc) GLP-1 total
Lindgaard KK 2015 (311)	21	12 pmol/L	11 pmol/L		10 pmol/L		14 pmol/L		Tubo EDTA	Centrifugado 4°C 2000 g. 10 min Plasma -80°C	RIA; Kit (no especificado) GLP-1 (no especificado)

BP= by-pass gástrico abierto; BPL=by-pass gástrico laparoscópico; GTL=gastrectomía tubular laparoscópica; BGL=banda laparoscópica; BPLF=by-pass gástrico + resección de fundus; DBP-M=diversión biliopancreática modificada; PGL=plicatura gástrica laparoscópica; DBP= diversión biliopancreática

Tabla LXXVI. Autor, año de publicación y series de GLP-1.

Por otro lado, algunos autores^{208,311}, entre los que nos incluimos midieron el comportamiento de GLP-1 en ayunas para observar si existían modificaciones de GLP-1 no condicionadas únicamente por el estímulo del alimento sobre las microvellosidades sino por posibles señales neuro-hormonales provocadas por el nuevo cambio anatómico.

Se analizó GLP-1 activa en ayunas de forma preoperatoria en los pacientes incluidos en nuestro estudio hormonal, sin observar diferencias significativas entre el grupo BP-h y el grupo GT-h (32,9 (24-44) pg/ml vs. 27,2 (19-29,1) pg/ml (p=ns)), respectivamente. En el 5º día postoperatorio se observó un descenso de GLP-1 activa con ambos procedimientos, siendo significativamente mayor en el grupo gastrectomía tubular (18,8 (16-21,9) pg/ml comparándolo con el grupo by-pass gástrico (25 (19,9-34,6) pg/ml), con una p=0,02. Posteriormente, en 1º, 3º y 12º mes de la cirugía, con ambas técnicas quirúrgicas aumentaron los niveles de GLP-1 activa hasta recuperar sus valores preoperatorios.

Comparativamente, destacó que el grupo by-pass gástrico presentó mayores niveles de GLP-1 activa a los 6 y 12 meses, siendo significativa esta diferencia exclusivamente a los 6 meses, (32,5 (29,9-48,7) pg/ml en el by-pass gástrico vs. 23,9 (21-37,8) pg/ml en la gastrectomía tubular), con una p=0,021. La determinación a los 12 meses de seguimiento no presentó diferencias significativas entre los grupos (32,1 (24,1-40,9)pg/ml (BP-h) vs. 27,2 (21,5-47,5) pg/ml (GT-h); p=ns).

Lindegaard et al. (2015)³¹¹ midieron GLP-1 en ayunas y estimulada en 21 pacientes a los que se les realizó un by-pass gástrico. Observaron un descenso no significativo de los niveles de GLP-1 en ayunas a los 7 días y 3º mes de la cirugía, aumentando de forma significativa a los 12 meses (p<0,05). La determinación de GLP-1 que utilizaron los autores fue por radioinmunoanálisis y no especificaron su kit comercial ni el tipo de GLP-1 que median. En este sentido, nuestro grupo bypass gástrico tiene un comportamiento similar, con un descenso de GLP-1 activa al 5º día y posteriormente un aumento significativo al 6º mes, pero sin superar los valores preoperatorios. La comparación es difícil, porque existen diferencias en el método de análisis.

La comportamiento GLP-1 en ayunas, libre del estímulo provocado por el alimento en las células intestinales, no presenta modificaciones y es independiente de la técnica quirúrgica (by-pass gástrico vs. gastrectomía tubular), en nuestro estudio. La nueva reordenación anatómica no aumentó los niveles de GLP-1 en ayunas con ninguna de las dos técnicas quirúrgicas. Otros autores también han observado este mismo comportamiento^{272,303}.

En el trabajo publicado por Whitson et al. (2007)²⁰⁸, donde estudiaron a 10 pacientes con by-pass gástrico, 5 diabéticos y 5 no diabéticos, el grupo de pacientes no diabéticos experimentó un aumento significativo de GLP-1 en ayunas a los 6 meses, en comparación con sus niveles preoperatorios. El grupo de diabéticos también aumento

sus niveles pero de forma no significativa. Los autores utilizaron para el análisis de GLP-1 la tecnología Luminex, como en nuestro estudio, y pudimos observar que el rango de valores de GLP-1 eran similares a los obtenidos en nuestras determinaciones.

En las *Tablas LXXII y LXXIII* se analizó el comportamiento de los pacientes diabéticos y no diabéticos con las dos técnicas quirúrgicas. El grupo by-pass gástrico hormonal (BP-h) incluyó 4 pacientes diabéticos y 23 pacientes no diabéticos. Los niveles de GLP-1 activa en el 1º, 6º y 12º mes no se modificaron prácticamente al compararlos con sus valores preoperatorios, en ambos grupos de estudio. En cambio, en el grupo no diabético los niveles de GLP-1 activa fueron más elevados que en el grupo diabético, aunque de forma no significativa. En nuestro estudio, al dividir los pacientes en diabéticos y no diabéticos, no encontramos un incremento de GLP-1 en ayunas después de la cirugía en los pacientes a los que se les realiza un by-pass gástrico. Si bien, los niveles de GLP-1 preoperatorios son más elevados en los pacientes no diabéticos, aunque no fue significativa la diferencia.

Por el contrario, en el grupo gastrectomía tubular hormonal (GT-h), con un número de 12 pacientes diabéticos y 15 no diabéticos, se observó un incremento de los niveles de GLP-1 activa a los 6 y 12 meses en ambos grupos, comparado con sus valores preoperatorios. No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos. En este grupo de pacientes, los valores preoperatorios de GLP-1 fueron más elevados en los pacientes diabéticos.

Cuando clasificamos los pacientes de nuestro estudio en diabéticos y no diabéticos, encontramos que al considerar el grupo gastrectomía tubular que incluye mayor número de pacientes diabéticos, los niveles de GLP-1 preoperatorios son más elevados en estos pacientes. Además, se produjo un incremento de los valores de GLP-1 en ayunas en ambos grupos a los seis y doce meses, resultados que coinciden con los hallazgos de Whitson et al. (2007)²⁰⁸. Existe una respuesta de GLP-1 en ayunas cuando se realiza una gastrectomía tubular, similar en diabéticos y no diabéticos, que no observamos con el by-pass gástrico. Se necesitan más estudios que avalen estos resultados.

Siguiendo la misma línea, en nuestro estudio determinamos PYY total en ayunas para observar su comportamiento únicamente influido por los cambios acontecidos con la técnica quirúrgica; sin la influencia del contenido de la dieta que puede actuar como un factor distorsionante²¹². Su secreción comienza antes que los nutrientes hayan contactado con el colon, por lo que deben existir otros mecanismos implicados.

En la *Tabla LXXVII* se recogieron los autores que publicaron datos sobre la determinación de PYY en ayunas, así como estudios en los que informaban de PYY en ayunas y estimulado (post-ingesta), que fueron la mayoría. De la misma forma que cuando se analizó ghrelina y GLP-1, las series publicadas más grandes que determinaron PYY fueron las de Nannipieri et al. (2013)²⁷² y Werling et al. (2013)²³⁹.

Más de la mitad de los estudios incluidos compararon 2 técnicas quirúrgicas y nuestro estudio es el único que utilizó tecnología Luminex para el análisis de PYY total. En algunos artículos hacen referencia al método de recolección, pero siguen utilizando kit diferentes, siendo difícil realizar comparaciones entre los grupos. Además, para este péptido tenemos que tener en cuenta las dos formas circulantes, siendo el PYY₍₃₋₃₆₎ la forma mayoritaria y también la forma activa.

Los estudios que determinaron PYY en ayunas son limitados y con escaso número de pacientes. En la serie de Karamanakos et al. (2008)¹⁸⁰ que analizaron 16 pacientes con by-pass gástrico frente a 16 pacientes con gastrectomía tubular, se observó un aumento de los niveles de PYY medido en ayunas similar con ambas técnicas quirúrgicas y sus resultados se refieren a la isoforma PYY₍₃₋₃₆₎.

Stratis et al. (2006)²²² realizaron un estudio en 20 pacientes con una diversión biliopancreática modificada, observando elevación de PYY₍₃₋₃₆₎ en ayunas a los 3 meses de la cirugía.

Peterli et al. (2012)³⁰³ midieron PYY total en 23 pacientes (12 BP vs. 11 GT), sin observar incremento en los niveles de PYY en ayunas a los 12 meses de seguimiento. No podemos olvidarnos que este estudio se centró en las modificaciones de PYY post-ingesta, por lo que sus resultados son poco comparables a los nuestros aunque también midieron PYY total.

Los niveles preoperatorios de PYY total fueron mayores en el grupo gastrectomía tubular en comparación con el grupo bypass gástrico (73,4 (57,5-89,8) pg/ml vs 51,6 (39,5-75,3) pg/ml), respectivamente, pero esta diferencia no fue significativa. Inmediatamente, al 5º día, los niveles PYY total experimentaron un descenso significativo con ambas técnicas quirúrgicas (BP-h 36,5 (25,7-42,2) pg/ml vs. GT-h 49,8(36,7-80,4) pg/ml) pero sin diferencias significativas entre los dos grupos.

Con las dos técnicas quirúrgicas se incrementaron los niveles de PYY total a partir del 1º mes, continuando en 6º y 12º mes de la cirugía, pero sin diferencias significativas entre by-pass gástrico y gastrectomía tubular. Por otro lado, los niveles de PYY total fueron más elevados en el grupo gastrectomía tubular en comparación con el by-pass gástrico, con unos niveles a los 12 meses para GT-h 94,9 (76-124,8) pg/ml vs. BP-h 66,7 (50,8-94,8) pg/ml. No se observó diferencia entre las dos técnicas probablemente por la dispersión de los valores.

AUTOR	N	PYY PREOP (ayunas)	PYY 1 DIA (ayunas)	PYY 7 DIAS (ayunas)	PYY 15 DIAS (ayunas)	PYY 1 MES (ayunas)	PYY 3 MES (ayunas)	PYY 6 MES (ayunas)	PYY 12 MES (ayunas)	PYY 9-30 MESES (ayunas)	PYY 24 (72*) MESES (ayunas)	Tubo recogida	Centrifugado y Almacenaje	Kit
Korner J 2005 (241)	12								19 ± 2 pg/ml (BPL)			Tubo EDTA	Centrifugado 4°C 15 min Plasma -80°C	RIA (kit Phoenix Pharmaceuticals) PYY (3-36)
Stratis C 2006 (222)	20	139 ± 8,8 pg/ml (DBP-M)	115 ± 11,3 pg/ml (DBP-M)	149 ± 9,6 pg/ml (DBP-M)		191 ± 12,9 pg/ml (DBP-M)	205 ± 13,5 pg/ml (DBP-M)		407 ± 17,7 pg/ml (DBP-M)			Tubo EDTA + heparina + inhibidor calcireina aprotina	Centrifugado 4°C Suero -70°C	RIA (kit Phoenix Pharmaceuticals) PYY (3-36)
Le Roux CW 2006 (235)	6/6									18,5 (5,2) pmol/L (BPL)		No especificado	No especificado	RIA (kit no especificado) PYY (1-36) y PYY (3-36): PYY total
Morínigo R 2006 (312)	9	24 pmol/L (BGL)	26 pmol/L (BGL)									No especificado	Centrifugado 4°C Plasma -80°C	RIA; (human-PYY-total kit)(Linco Research) PYY (1-36) y PYY (3-36): PYY total
Karamanakos 2008 (6)	16/16	132 ± 38 pg/ml (BPL) 124 ± 30 pg/ml (GTL)				165 ± 55 pg/ml (BPL) 155 ± 57 pg/ml (GTL)	173 ± 51 pg/ml (BPL) 139 ± 44 pg/ml (GTL)	223 ± 79 pg/ml (BPL) 182 ± 44 pg/ml (GTL)	199 ± 55 pg/ml (BPL) 204 ± 91 pg/ml (GTL)			Tubo EDTA + heparina + inhibidor calcireina aprotina	Centrifugado 4°C Suero -70°C	RIA (kit Phoenix Pharmaceuticals) PYY (3-36)
Lee WJ 2011 (299)	13/13										5,6 ng/ml (BPL) 5,5 ng/ml (GTL)	No especificado	No especificado	RIA; Kit (ALPCO Diagnostics, Salem, NH) PYY
Peterli R 2012 (303)	12/11	140 ± 18 pg/ml (BPL) 125 ± 10 pg/ml (GTL)					120 pg/ml (BPL) 95 pg/ml (GTL)		120 pg/ml (BPL) 97 pg/ml (GTL)			Tubo EDTA + inhibidor DPP-IV	Plasma -20°C	RIA; Kit (Linco Research Inc. St. Charles, MO, USA) PYY (1-36) y PYY (3-36): PYY total
Ramón JM 2012 (232)	7/8	540 pg/ml (BPL) 430 pg/ml (GTL)					540 pg/ml (BPL) 430 pg/ml (GTL)		540 pg/ml (BPL) 430 pg/ml (GTL)			Tubo EDTA	Centrifugado 4°C Plasma -20°C	RIA; Kit (Linco Research Inc. St. Charles, MO, USA) PYY (1-36) y PYY (3-36): PYY total
Chroaion A 2012 (310)	12/12	95,6 ± 42,1 pg/ml (BPL) 113,5 ± 31,8 pg/ml (BPLF)					127,9 ± 78,2 pg/ml (BPL) 149,1 ± 57,1 pg/ml (BPLF)	117,4 ± 51,3 pg/ml (BPL) 154,4 ± 80,2 pg/ml (BPLF)	119,2 ± 50,4 pg/ml (BPL) 159,9 ± 60,5 pg/ml (BPLF)			Inhibidor DPP-IV	Centrifugado 4°C Suero -70°C	RIA (Millipore RIA kit) PYY total
Evans S 2012 (243)	10	125 ± 27,3 pg/ml (BPL)	109 ± 25,3 pg/ml (BPL)									Tubo EDTA + aprotina + inhibidor DPP-IV	Centrifugado 4°C Plasma -80°C	Multiplex (Millipore LumineX® xMAP® St. Charles, MO) PYY (1-36) y PYY (3-36): PYY total
Nannipieri M 2013 (272)	23/12	75 (61) pg/ml-1 (BPL) 58 (43) pg/ml-1 (GTL)				71 (59) pg/ml-1 (BPL) 63 (38) pg/ml-1 (GTL)			119 (72) pg/ml-1 (BPL) 69 (82) pg/ml-1 (GTL)			No especificado	No especificado	Milliplex Map kits (Millipore Corporation) on Bio-Plex 200 system (Bio-Rad Laboratories, Inc) PYY (1-36)
Werling 2013 (239)	20/15										11 pmol/l (BPL)* 14 pmol/l (GTL)*	Tubo EDTA + heparina + inhibidor calcireina aprotina	Centrifugado 4°C 3100r.p.m. 10 min Plasma -70°C	RIA, Kit (no especificado) PYY (no especificada)

BP= by-pass gástrico abierto; BPL=by-pass gástrico laparoscópico; GTL=gastrectomía tubular laparoscópica; BGL=banda laparoscópica; BPLF=by-pass gástrico + resección de fundus; DBP-M=diversión biliopancreática modificada; PGL=plicatura gástrica laparoscópica; DBP= diversión biliopancreática

Tabla LXXVI. Autor, año de publicación y series de PYY.

En las *Tablas LXXII y LXXIII* podemos observar que el PYY total no aumentó en los pacientes diabéticos del grupo BP-h, aunque partían de niveles preoperatorios más elevados que los pacientes no diabéticos. El incremento de los niveles de PYY total se observaron en los pacientes no diabéticos a los 12 meses, al compararlos con sus valores preoperatorios. En cambio, en el grupo gastrectomía tubular hormonal (GT-h) aumentaron los niveles de PYY total en los pacientes diabéticos y no diabéticos, con mayores niveles para el grupo diabético pero no siendo significativa la diferencia por la dispersión de los valores. No podemos discutir estos resultados con otros autores, porque no hemos encontrado estudios para comparar. El incremento de los niveles de PYY total en el postoperatorio es similar en los pacientes diabéticos y no diabéticos en nuestro estudio. El escaso número de pacientes diabéticos (n=4) en el grupo by-pass gástrico hormonal, puede condicionar que no sea evidente este aumento.

En nuestro estudio medimos PYY total, que incluye las dos isoformas de la hormona (PYY₍₁₋₃₆₎ y PYY₍₃₋₃₆₎). PYY₍₃₋₃₆₎ es la forma circulante predominante, producida tras la sección por la enzima dipeptidasa IV. PYY aumenta en sujetos obesos que pierden peso mediante dieta²¹⁶ y la administración de su isoforma PYY₍₃₋₃₆₎ (intravenosa y subcutánea) en sujetos obesos provoca saciedad, con una reducción de la ingesta y pérdida de peso²¹⁷.

Con ambas técnicas quirúrgicas se consigue una pérdida ponderal del 30 % al año de seguimiento, y observamos una elevación de los valores PYY total en ayunas en los dos grupos de estudio hormonal. Si bien, la pérdida de peso no debe ser el único mecanismo que aumente los niveles de PYY total, ya que la gastrectomía tubular alcanza un PSP inferior que el by-pass gástrico y consigue mayores valores de PYY total, aunque la diferencia no fue significativa. Esta elevación de los valores de PYY total con ambas técnicas de cirugía bariátrica podría ser uno de los mecanismos que influyan en el mantenimiento del peso a largo plazo.

En el estudio de Rinehr et al. (2007)²⁴⁰ se observó un incremento de PYY y descenso de los niveles de GLP-1, ambos medidos en ayunas, en pacientes intervenidos de cirugía bariátrica. Estos datos están en consonancia con los resultados obtenidos en nuestra serie, donde se observó una clara elevación de los niveles de PYY total con ambas técnicas quirúrgicas; sin modificaciones para GLP-1 activa. Los niveles de GLP-1 activa fueron mayores en el grupo by-pass gástrico en comparación con la gastrectomía tubular a los 12 meses, pero sin significación estadística. En definitiva, con ninguna de las dos técnicas quirúrgicas se superaron los valores preoperatorios (BP-h 32,9 (24-44) pg/ml (*preop.*) vs 32,1 (24,1-40,9) pg/ml (*12 meses*) y GT-h 27,2 (19-29,1) pg/ml (*preop.*) 27,2 (21,5-47,5) pg/ml (*12 meses*).

Con la limitación de que nuestro grupo hormonal presentó diferencia en la distribución del número de diabéticos, la tasa de remisión de diabetes mellitus fue similar con ambas técnicas quirúrgicas. Pensamos, que la reordenación anatómica producida en el by-pass, de acuerdo con la teoría propuesta por Rubino et al. (2008)²⁰³

no es el único factor que produce modificaciones en la liberación de GLP-1 activa y PYY total, ya que con ambas técnicas se observó un comportamiento hormonal similar, aunque con el inconveniente de que es un estudio realizado en ayunas y con gran dispersión de los valores. El paso del contenido alimenticio por el duodeno no provoca alteraciones basales suficientes como para cambiar el curso de la diabetes, deben existir otros factores aún por determinar.

En la gastrectomía tubular los valores de PYY total y péptido C fueron más elevados que con el by-pass gástrico a lo largo de los meses de seguimiento, lo que nos hizo replantearnos la teoría de la exclusión duodenal. Debe existir una secreción de GPL-1 activa y PYY total independiente del acontecido en las microvellosidades intestinales, por la nueva reordenación anatómica y vehiculizado por señales neurohormonales al hipotálamo. Esta modificación metabólica podría contribuir a la reducción del apetito y mantenimiento de la pérdida ponderal a largo plazo. Por el contrario, la contribución de los cambios en la ghrelina acilada para la supresión del apetito parecen más limitados, observando niveles más elevados al año de seguimiento en ambos grupos.

Nuestro estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar se trata de un estudio observacional de cohortes analíticas prospectivo consecutivo, no aleatorizado. Aunque los datos probatorios de este tipo de estudios son más débiles que los de un estudio aleatorizado, este diseño fue el que más se ajustó al entorno donde trabajamos. La asignación al grupo de intervención se realizó siempre en el mismo orden y según fecha de inclusión en lista de espera quirúrgica. Además, los datos de nuestro estudio son consecutivos, siendo más sólidos que los de una serie de casos no consecutivos; con un tamaño de muestra representativo de nuestra población.

En segundo lugar, el periodo de seguimiento de los pacientes es limitado, 24 meses, si bien, el cumplimiento de las revisiones en consultas externas por parte de los pacientes es elevado. Aunque nuestro estudio contiene datos hasta 2 años, hemos continuado con el seguimiento de los pacientes para obtener conclusiones a más largo plazo, que serán fruto de futuras publicaciones.

En tercer lugar, en el estudio hormonal se desecharon algunas muestras por tratarse de muestras muy lipémicas. Trabajamos con una población obesa mórbida, donde destaca la hipertrigliceridemia y algunas muestras tenían una alta concentración de lípidos, interfiriendo con el método de análisis. Las microesferas llevan el anticuerpo adherido y éste es el que se une al analito de la muestra, las altas concentraciones de lípidos dificultan la adhesión y por este motivo hubo dificultades en el análisis de algunas muestras. Las muestras donde observamos después del centrifugado un sobrenadante muy rico en lípidos, fueron excluidas del estudio, ya que los valores hormonales más dispersos correspondían a este tipo de muestras (*Figura 78*).

En cuarto lugar, aunque se trata de la mayor serie comparativa hormonal de la literatura, el pequeño tamaño de la muestra no permite extraer conclusiones definitivas

sobre el comportamiento plasmático de ghrelina acilada, GLP-1 activa y PYY total. Realizar comparaciones con otros autores resulta difícil y la interpretación de los resultados tiene que ser cautelosa. Al observar los diferentes trabajos de la literatura, se observó gran variabilidad de kits comerciales, métodos de recolección y procesamiento de las muestras. Se precisan más estudios para aclarar estas cuestiones y homogeneizar la técnica para el análisis de cada una de estas hormonas. Al ser hormonas dependientes de la ingesta del alimento, las respuestas podrían ser distintas si se analizaran post-ingesta.

Por último, se utilizó un sistema de determinación analítico relativamente novedoso, que permitió el análisis simultáneo de varias hormonas con una única muestra. Por ello existen escasos estudios en la literatura con los que poder comparar y su rentabilidad precisa de más investigaciones. Son necesarios estudios randomizados y a largo plazo para obtener conclusiones más consistentes que avalen la gastrectomía tubular como técnica eficaz para la pérdida de peso y resolución de las comorbilidades, fundamentalmente la diabetes mellitus tipo 2.

7-CONCLUSIONES

1- La gastrectomía tubular presentó un tiempo operatorio significativamente menor que el by-pass gástrico, con un porcentaje de complicaciones precoces similar entre ambas técnicas quirúrgicas. En cambio, cuando se produce una complicación precoz en el grupo gastrectomía tubular, suele tener un mayor índice de Clavien. Las complicaciones tardías son más frecuentes en el grupo by-pass gástrico, destacando en nuestro estudio la estenosis de la anastomosis gastroyeyunal.

2- El by-pass gástrico presentó un porcentaje de sobrepeso perdido significativamente mayor que la gastrectomía tubular al mes, tres, seis, doce, dieciocho y veinticuatro meses de seguimiento. A los dos años, ambas técnicas alcanzaron el 65% de porcentaje de sobrepeso perdido.

3- Al año de seguimiento, no hubo diferencias en la resolución de diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, síndrome de apnea obstructiva del sueño y dislipemias entre ambas técnicas quirúrgicas. La gastrectomía tubular resolvió el 77% de la diabetes mellitus tipo 2 frente al 68% del by-pass gástrico.

4- En ambas técnicas quirúrgicas encontramos un descenso significativo en los niveles de triglicéridos y transaminasas, y un ascenso en los niveles de HDL colesterol. Sólo en el by-pass gástrico se aprecia un descenso de colesterol total y LDL colesterol. La proteína C reactiva descendió con ambas técnicas, si bien el descenso sólo fue significativo con el by-pass gástrico.

5- Observamos un incremento de los valores de ghrelina acilada en ayunas al año con ambas técnicas quirúrgicas, en respuesta a una pérdida ponderal del 30%. No encontramos correlación lineal negativa entre ghrelina acilada, IMC e insulina.

6- No hay modificaciones de GLP-1 activa en ayunas al año con ninguna de las dos técnicas quirúrgicas, si bien al 5º día postoperatorio se observa un descenso significativo con ambas.

7- El PYY total en ayunas al año aumentó significativamente con ambas técnicas quirúrgicas. La elevación fue mayor en el grupo de gastrectomía tubular, si bien la diferencia con el by-pass gástrico no fue significativa.

8-ANEXOS

ANEXO 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO

ETIQUETA PACIENTE

CONSENTIMIENTO INFORMADO

ESTUDIO COMPARATIVO DE LA PÉRDIDA DE PESO, COMORBILIDADES Y SEÑALES NEUROHORMONALES IMPLICADAS, ENTRE CIRUGÍA DEL BY-PASS GÁSTRICO Y GASTRECTOMÍA TUBULAR

Por favor, lea con atención este documento y fírmelo en caso de estar de acuerdo:

Queremos solicitar su participación voluntaria para un estudio que se está realizando en el Hospital Universitario Santa Lucía de Cartagena, por el Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo, con el fin de mejorar el conocimiento sobre la cirugía bariátrica.

Ha sido usted seleccionado de manera aleatoria para formar parte de la población a estudiar. Lo que le pedimos es que responda algunas preguntas sobre sus antecedentes personales, peso y talla.

El riesgo que corre es el mismo que se asocia a una extracción de sangre habitual, en general, las complicaciones de esta intervención son muy infrecuentes y de carácter leve.

En las muestras de sangre se analizarán pruebas bioquímicas, y una parte de las muestras se conservarán para posteriores determinaciones específicas de laboratorio. Las muestras serán convenientemente custodiadas y garantizando la confidencialidad. Se adoptarán todas las medidas necesarias para garantizar la intimidad y confidencialidad de los datos personales, al amparo de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de Diciembre, de Protección de datos de carácter personal.

Si usted da su consentimiento para participar en el estudio podemos garantizarle que.

A-Toda la información será tratada confidencialmente y de manera anónima.

B- En todo momento se ajustará a la legislación vigente sobre utilización de productos biológicos para la investigación médica.

Al firmar este documento, afirma haber leído y comprendido la información que arriba consta así como las explicaciones recibidas. También conoce la posibilidad que tiene de revocar este consentimiento que ahora presta en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación.

D/D^a.....con DNI n°.....en calidad de participante, libre y voluntariamente **CONSIENTO** en participar en este proyecto, que se realizará de acuerdo con el Protocolo de Trabajo elaborado por el Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo del Hospital Universitario Santa Lucía de Cartagena y denominado **ESTUDIO COMPARATIVO DE LA PÉRDIDA DE PESO, COMORBILIDADES Y SEÑALES NEUROHORMONALES IMPLICADAS, ENTRE CIRUGÍA DEL BY-PASS GÁSTRICO Y GASTRECTOMÍA TUBULAR.**

He recibido una copia de este impreso y he tenido la oportunidad de leerlo. Si tengo más preguntas puedo ponerme en contacto con el equipo investigador para realizar cualquier consulta, dirigiéndome al Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo del Hospital Universitario Santa Lucía de Cartagena.

Una vez comprendida y estando conforme con los objetivos, métodos, ventajas, inconvenientes de la participación, así como de los riesgos que existen, firmo por duplicado, quedándome una copia:

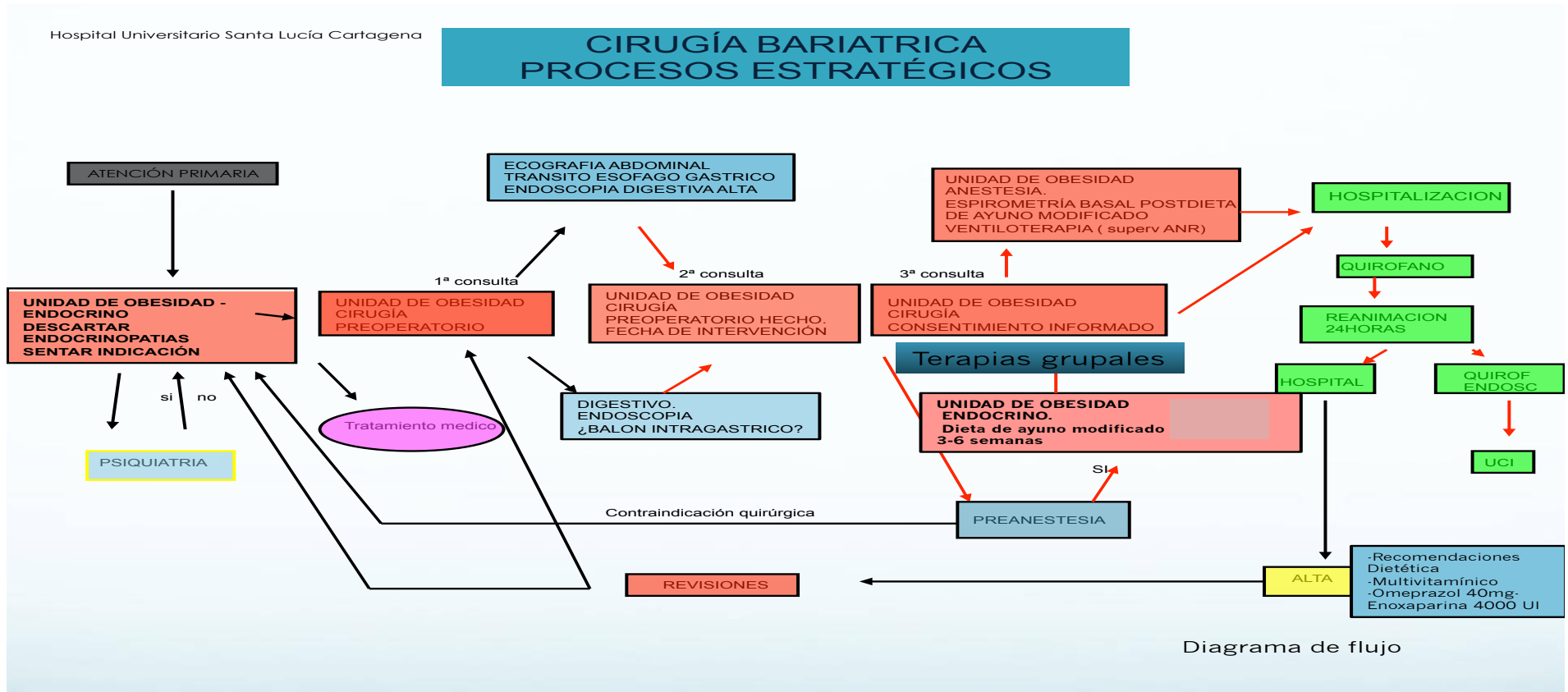
Firma del participante

Facultativo que informa

Cartagena a.....de.....de 20....

ANEXO 2. DIAGRAMA DE PROCESOS, DIETA Y REVISIONES

ANEXO 2a. DIAGRAMA DE ACTUACIÓN. PACIENTE OBESO MÓRBIDO.



ANEXO 2b. CALENDARIO DE REVISIONES PARA PACIENTE INTERVENIDO DE CIRUGÍA BARIÁTRICA.

SPITAL UNIVERSITARIO SANTA LUCÍA CARTAGENA

CIRUGÍA DE LA OBESIDAD

**PROTOCOLO DE SEGUIMIENTO POSTOPERATORIO EN CONSULTAS EXTERNAS
SERVICIO DE CIRUGÍA GENERAL Y APARATO DIGESTIVO**

**VISITA 1 PREVIA
AL ALTA
HOSPITALARIA**
FEA endocrino
DUE
Dietista

VISITA 15 DÍAS
DUE Dietista
FEA cirugía
Sala de curas

VISITA 1 MES
FEA endocrino
FEA cirugía

VISITA 2 MES
DUE/Dietista

**VISITA 3
MES**
FEA Cirugía
FEA
Endocrino

**VISITA 4.5
MES**
DUE/Dietista

VISITA 6 MES
FEA Cirugía
FEA Endocrino
FEA Psiquiatría

VISITA 9 MES
DUE/Dietista

VISITA 12 MES
FEA Endocrino
FEA Cirugía

VISITA 15 MES
DUE/Dietista

VISITA 18 MES
FEA Endocrino
FEA Cirugía

VISITA 21 MES
DUE/Dietista

VISITA 24 MES
FEA Endocrino
FEA Cirugía

VISITA MÉDICA ANUAL

ANEXO 2c. RECOMENDACIONES NUTRICIONALES PARA PERSONAS DIAGNOSTICADAS DE OBESIDAD MÓRBIDA SOMETIDAS A TRATAMIENTO QUIRÚRGICO “ DIETA POR FASES”.

RECOMENDACIONES GENERALES:

- 1- La operación quirúrgica practicada le ayudará a realizar la modificación de sus hábitos alimentarios y a mantener la dieta baja en calorías durante toda la vida: no podrá comer grandes cantidades de comida, y por otro le impedirá absorber parte de los alimentos, especialmente las grasas.
- 2- Al salir del hospital se le proporcionará el tipo de dieta que debe consumir con las indicaciones precisas para seguirla. Iniciará la ingesta con líquidos para, poco a poco, ir incluyendo alimentos con distinta consistencia y modo de elaboración (Dieta por fases) guiada por el Equipo de Nutrición.
- 3- Deberá acostumbrarse a realizar cinco comidas al día distribuyendo la cantidad de alimentos a lo largo del día. Evite picar entre horas. Mastique bien y lentamente.
- 4- Si durante la ingesta siente plenitud en el estómago, hinchazón o dolor del mismo “Deje de comer”. No insista en comer más ni beber agua, porque aumentarán las molestias y pueden aparecer los vómitos. Deténgase un rato y cuando haya cedido la sensación reinicie la ingesta de la toma correspondiente.
- 5- Si aparecen náuseas o vómitos al incorporar un nuevo alimento, se suprimirá hasta pasados tres días y se volverá a intentar.
- 6- No tome alimentos ni muy fríos ni muy calientes.
- 7- Endulce los alimentos, si es su gusto, con edulcorantes acalóricos.
- 8- No beba durante las comidas. Deje de beber una hora antes y no reinicie hasta una hora después de la comida. Evite las bebidas gaseosas.
- 9- No se acueste justo después de la ingesta.
- 10- Cuando la dieta por fases se lo permita cocine de forma sencilla el pescado, la carne y los huevos, evitando guisos y salsas.
- 11- Procure limitar la cantidad de aceite al día a 30-40cc (3-4 cucharadas)
- 12- Haga ejercicio físico aeróbico siguiendo las indicaciones del Equipo de Nutrición.

TIPOS DE ALIMENTOS:

Seguirá siempre una dieta mediterránea a base de verduras, carnes y pescados hervidos, asados o a la plancha, huevos, legumbres y pasta sin salsas, frutas y guisos caseros con poca grasa cuando su Equipo de Nutrición así lo autorice ajustándose a las necesidades individuales pactadas. No tomará fritos ni rebozados habitualmente.

Evite los alimentos flatulentos y tenga especial cuidado con aquellos que lleven semillas, huesos de frutas o pieles (ej: uvas, mandarinas...) que puedan obstruir la salida del estómago.

Si tiene diarreas nada más comer evite las bebidas azucaradas.

Los líquidos serán preferentemente agua, infusiones, refrescos sin azúcar y , en la medida de lo posible, con poco gas. Se tomarán en pequeñas cantidades (no más de 100-150 ml a la vez).

DIETA POR FASES:

1ªFASE: 15 primeros días tras la intervención

Dieta líquida

-*Desayuno*: medio vaso de leche o bien un yoghurt desnatado.

-*Media mañana*: zumo natural (2 piezas grandes).

-*Comida*: durante la 1ª semana tomará solo caldo de verduras (una taza). Desde el 8º día podrá tomar caldo de pollo desgrasado o de pescado blanco acompañado de ½ frasco de Resource hiperproteico.

-*Merienda*: ½ frasco de Resource hiperproteico.

-*Cena*: igual que la comida.

A lo largo del día podrá tomar agua e infusiones.

2ªFASE: 16 a 30 días

-Desayuno: un vaso de leche desnatada con o sin café soluble o bien un yoghurt desnatado. Una rebanada de pan toast o 2 galletas tipo María.

-Media mañana: zumo natural o compota de frutas y ½ frasco de Resource hiperproteico.

-Comida: se añadirá a la dieta de la 1ª fase: puré de patatas o de zanahorias (un bol), sopa de pasta muy clara (principalmente tipo lluvia). Una fruta asada o en compota con poco residuo (tipo manzana, pera...). Desde la tercera semana se incluirá según la tolerancia puré de verduras (trituradas y pasadas por el chino) y sopa de pasta algo más espesa. Pan toast una rebanada.

-Merienda: ½ frasco de Resource hiperproteico.

-Cena: igual que la comida.

3ªFASE: 2º mes

-Desayuno: un vaso de leche desnatada o un yoghurt. Una rebanada de pan toast con una cucharadita de postre de aceite de oliva (5c.c.) o 3 galletas.

-Media mañana y merienda: como en la 2ª fase.

-Comida: se añadirá a la fase anterior: puré de legumbres (trituradas y pasadas por el chino), sopa de pasta espesa y si es bien tolerada seca, patatas cocidas así como pescado blanco hervido y huevo en tortilla o escalfado. Puede intentarse según la tolerancia individual carne picada de pollo principalmente.



-Cena: igual que la comida.

4ªFASE: desde el tercer mes

Según la tolerancia individual de cada enfermo se introducirán el resto de los alimentos siguiendo una secuencia aproximada a esta: pescado blanco y azul plancha, horno o hervido, tomate sin piel entero, patata asada y cocida, legumbres enteras sin triturar, pollo cocido, plancha..., sopa de arroz...

La incorporación de nuevos alimentos así como de las diferentes técnicas culinarias se irán indicando en revisiones sucesivas en base a la aceptación individual y siempre bajo estricto control y supervisión del Equipo de Nutrición.

ANEXO 3. PROTOCOLO VÍA CLÍNICA

 <p style="text-align: center;"> HOSPITAL SANTA MARÍA DEL ROSELL Paseo Alfonso XIII, 61 – 30203 - CARTAGENA Telf: 968504800 Fax: 968504296 </p>		<p>N.Historia Clínica:</p> <p>Apellidos:</p> <p>Nombre:</p>
---	---	--

SI	NO	DIA DE INGRESO. FECHA Y HORA
		Dieta absoluta hasta la intervención
		Comprobación de preoperatorio y consentimiento informado
		Vía heparinizada.
		Heparina de BPM 40 mg SC. Previo a las 23 horas.
		Comprobación de sangre cruzada
		Higiene de pliegues abdominales y rasurado de abdomen
		Pantoprazol 40 mg la noche previa a la intervención
		Metoclopramida 1 amp a las 22-23 horas
		Loracepan 1 comp a las 23 horas

Firma:

SI	NO	DIA DE LA INTERVENCIÓN. FECHA Y HORA	TT PREOPERATORIO
		Amoxicilina—clavlámico 2 Gram. preoperatorio. Si no alergias (60-30 MNTOS ANTES DE LA INTERVENCIÓN)	
		Vancomicina 1 GR IV + Gentamicina 80MG. Si alergias. Idem	
		Vendaje elástico de compresión.	



HOSPITAL SANTA MARÍA DEL ROSELL
 Paseo Alfonso XIII, 61 – 30203 - CARTAGENA
 Telf: 968504800 Fax: 968504296

N.Historia Clínica:

Apellidos:

Nombre:

SI	NO	DIA DE LA INTERVENCIÓN
		TT POSTOPERATORIO
		Dieta absoluta.
		Via central.
		Sondaje nasogástrica.
		Sondaje vesical.
		Glucosado 500 cc /8horas alternos con fisio
		Fisiológico 500cc /8horas alternos con gluco.
		Pantoprazol 40 mg IV 24 Horas
		Nolotil 1 IV /8 horas
		Heparina de BPM 40 mg SC/24 Horas
		Meclopramida 1 ampol. IV si nauseas
		Constantes y diuresis por turno.
		Fisioterapia respiratoria
		Vendaje elástico de compresión.
		Sentar por la tarde
		Hemograma en reanimación (adjuntar petición)
		Perfalgan 1 grm si dolor

Firma



HOSPITAL SANTA MARÍA DEL ROSELL
 Paseo Alfonso XIII, 61 – 30203 - CARTAGENA
 Telf: 968504800 Fax: 968504296

N.Historia Clínica:

Apellidos:

Nombre:

SI	NO	PRIMER DÍA POSTOPERATORIO. FECHA
		Dieta absoluta
		Sondaje nasogástrico (retirada tras resultado del tránsito)
		Sondaje vesical (retirada idem))
		Glucosado 500 cc /8horas alternos con fisio.
		Fisiológico 500cc /8horas alternos con gluco.
		Pantoprazol 40 mg IV 24 Horas
		Nolotil 1 IV /8 horas
		Heparina de BPM 40 mg SC/24 Horas
		Hoja de consulta a endocrino (adjuntar petición).
		Metoclopramida 1 Ampolla si nauseas.
		Tránsito esófago-gatro-duodenal con 60 ml de gastrografín (a. Petición)
		Analítica completa (adjuntar peticiones)
		Curar heridas.
		Constantes, diuresis y pulsioximetría por turno
		Fisioterapia respiratoria
		Vendaje elástico de compresión.
		Paracetamol 1 grm IV si dolor

Firma



HOSPITAL SANTA MARÍA DEL ROSELL
 Paseo Alfonso XIII, 61 – 30203 - CARTAGENA
 Telf: 968504800 Fax: 968504296

N.Historia Clínica:

Apellidos:

Nombre:

SI	NO	SEGUNDO DÍA POSTOPERATORIO FECHA
		Agua.
		Glucosado 500 cc /8horas alternos con fisio. (retirada si tolerancia)
		Fisiológico 500cc /8horas alternos con gluco. (retirada sitolerancia)
		Pantoprazol 40 mg oral
		Nolotil 1 comp oral si dolor
		Heparina de BPM 40 mg SC/24 Horas
		Metoclopramida 1 comp. Si nauseas o vómitos
		Analítica completa (adjuntar peticiones)
		Constantes, diuresis y pulsioximetría por turno
		Fisioterapia respiratoria
		Levantar y actividad habitual.
		Vendaje elástico de compresión.

Firma



HOSPITAL SANTA MARÍA DEL ROSELL
Paseo Alfonso XIII, 61 – 30203 - CARTAGENA
Telf: 968504800 Fax: 968504296

N.Historia Clínica:

Apellidos:

Nombre:

SI	NO	TERCER DÍA POSTOPERATORIO FECHA
		Líquidos + dieta bariátrica
		Pantoprazol 40 mg oral
		Nolotil 1 comp oral si dolor
		Heparina de BPM 40 mg SC/24 Horas
		Metoclopramida 1 comp. Si nauseas o vómitos
		Analítica completa (adjuntar peticiones)
		Constantes, diuresis y pulsioximetría por turno
		Fisioterapia respiratoria
		Levantar y actividad habitual.
		Vendaje elástico de compresión.

Firma



HOSPITAL SANTA MARÍA DEL ROSELL
Paseo Alfonso XIII, 61 – 30203 - CARTAGENA
Telf: 968504800 Fax: 968504296

N.Historia Clínica:

Apellidos:

Nombre:

SI	NO	CUARTO DÍA POSTOPERATORIO FECHA
		Líquidos + aporte proteico líquido.
		Pantoprazol 40 mg oral
		Nolotil 1 comp oral si dolor
		Heparina de BPM 40 mg SC/24 Horas
		Metoclopramida 1 comp. Si nauseas o vómitos
		Constantes, diuresis y pulsioximetría /24 HORAS
		Fisioterapia respiratoria
		Levantar y actividad habitual.
		Vendaje elástico de compresión.

Firma:



HOSPITAL SANTA MARÍA DEL ROSELL
Paseo Alfonso XIII, 61 – 30203 - CARTAGENA
Telf: 968504800 Fax: 968504296

N.Historia Clínica:

Apellidos:

Nombre:

SI	NO	QUINTO DÍA POSTOPERATORIO FECHA
		Líquidos + aporte proteico líquido.
		Pantoprazol 40 mg oral
		Nolotil 1 comp oral si dolor
		Heparina de BPM 40 mg SC/24 Horas
		Metoclopramida 1 comp. Si nauseas o vómitos
		Constantes, diuresis y pulsioximetría /24 HORAS
		Fisioterapia respiratoria
		Levantar y actividad habitual.
		Vendaje elástico de compresión.
		Hemograma (adjuntar petición).

Firma:



HOSPITAL SANTA MARÍA DEL ROSELL
Paseo Alfonso XIII, 61 – 30203 - CARTAGENA
Telf: 968504800 Fax: 968504296

N.Historia Clínica:

Apellidos:

Nombre:

SI	NO	SEXTO DÍA POSTOPERATORIO FECHA
		Líquidos + aporte proteico líquido.
		Pantoprazol 40 mg oral
		Nolotil 1 comp oral si dolor
		Heparina de BPM 40 mg SC/24 Horas
		Metoclopramida 1 comp. Si nauseas o vómitos
		Constantes, diuresis y pulsioximetría /24 HORAS
		Fisioterapia respiratoria
		Levantar y actividad habitual.
		Vendaje elástico de compresión.
		Curar heridas.
		Retirada de via central.
		ALTA

Firma:



HOSPITAL SANTA MARÍA DEL ROSELL
 Paseo Alfonso XIII, 61 – 30203 - CARTAGENA
 Telf: 968504800 Fax: 968504296

N.Historia Clínica:

Apellidos:

Nombre:

ALERGIAS

ENFERMERÍA			
VALORACIÓN DE ENFERMERIA		CONSTANTES VITALES	TEMPERATURA
			T. ARTERIAL
			F.CARDIACA
COMPROBAR PRUEBAS CRUZADAS DEJAR VIA HEPARI. (Nº 16-18)		PROTOCOLO PREQUIRÚRGICO DE ENFERMERIA	
DIETA ABSOLUTA A PARTIR DEL INGRESO		ADMINISTRACIÓN DE MEDICACIÓN PREVIA	
		OTROS	

MÉDICOS: VERIFICACIÓN DE ESTUDIOS; EN CONSULTA

INCIDENCIAS DE LA VIA Indique: 1 lo realizado y no planificado. 2. Lo planificado y no realizado. 3 los sucesos adversos.	FIRMA
Turno de mañana:	
Turno de tarde:	
Turno de noche:	



HOSPITAL SANTA MARÍA DEL ROSELL
 Paseo Alfonso XIII, 61 – 30203 - CARTAGENA
 Telf: 968504800 Fax: 968504296

N.Historia Clínica:

Apellidos:

Nombre:

ENFERMERÍA

PREPARACIÓN DE INTERVENCIÓN

PREPARACIÓN PARA INTERVENCIÓN				
DUCHA/HIGIENE		CONSTANTES VITALES	TEMPERATURA	
RASURADO			T. ARTERIAL	
ANTISEPTICO			F.CARDIACA	

MEDICACIÓN

HORAS DE ADMINISTRACIÓN

Amoxicilina-clavulámico 2 Gram. preoperatorio. Si no alergias (60-30 MNTOS ANTE			
Vancomicina 1 GR IV + Gentamicina 80MG. Si alergias. Idem			
Vendaje elástico de compresión.			

MÉDICOS			
INTERV. QUIRÚRGICA: PROTOCOLO QUIRÚRGICO	TIEMPO TOTAL	INFORMA. FAMILIARES	HEMOGRAMA REANIM. 18.00 H

INCIDENCIAS DE LA VIA	FIRMA
Indique: 1 lo realizado y no planificado. 2. Lo planificado y no realizado. 3 los sucesos adversos.	
Turno de mañana:	
Turno de tarde:	
Turno de noche:	



HOSPITAL SANTA MARÍA DEL ROSELL
Paseo Alfonso XIII, 61 – 30203 - CARTAGENA

N.Historia Clínica:

Apellidos:

Nombre:

ENFERMERÍA		HORAS		
CONSTANTES VITALES	TEMPERATURA			
	T. ARTERIAL			
	F.CARDIACA			
	PULSIOXIMETRÍA			
MEDICACIÓN				
HORAS DE ADMINIS.				

Nolotil IV			
Heparina de BPMSC			
Pantoprazol IV			
Vendaje elástico			
Retirada de SNG			
Retirada de sonda vesical			
Metoclopramida 1 amp.IV			
Fisioterapia respi.			
Curas de heridas			
Líquidos orales			

MÉDICOS:	
VISITA CLÍNICA	
PETICIÓN DE TEGD (gastrografín)	
HOJA DE CONSULTA ENDOCRINO	
COMPROBACIÓN DE TEGD	
ANALÍTICA COMPLETA (Peticiones)	

INCIDENCIAS DE LA VIA	FIRMA
Indique: 1 lo realizado y no planificado. 2. Lo planificado y no realizado. 3 los sucesos adversos.	
Turno de mañana:	
Turno de tarde:	
Turno de noche:	



HOSPITAL SANTA MARÍA DEL ROSELL
 Paseo Alfonso XIII, 61 – 30203 - CARTAGENA
 Telf: 968504800 Fax: 968504296

N.Historia Clínica:

Apellidos:

Nombre:

ENFERMERÍA		HORAS		
CONSTANTES VITALES	TEMPERATURA			
	T. ARTERIAL			
	F.CARDIACA			
	PULSIOXIMETRÍA			
MEDICACIÓN				
HORAS DE ADMINIS.				
Nolotil oral				
Heparina SC				
Pantoprazol oral				
Vendaje elástico				
Retirada de sueros				
Metoclopramida 1 comp.oral si nausea				
Fisioterapia respi.				
Líquidos orales				

MÉDICOS:	
VISITA CLÍNICA	
ANALÍTICA COMPLETA (peticiones)	
VISITA ENDOCRINO	

INCIDENCIAS DE LA VIA	FIRMA
Indique: 1 lo realizado y no planificado. 2. Lo planificado y no realizado. 3 los sucesos adversos.	
Turno de mañana:	
Turno de tarde:	
Turno de noche:	



HOSPITAL SANTA MARÍA DEL ROSELL
 Paseo Alfonso XIII, 61 – 30203 - CARTAGENA
 Telf: 968504800 Fax: 968504296

N.Historia Clínica:

Apellidos:

Nombre:

ENFERMERÍA		HORAS		
CONSTANTES VITALES	TEMPERATURA			
	T. ARTERIAL			
	F.CARDIACA			
	PULSIOXIMETRÍA (24 HORAS)			
MEDICACIÓN	HORAS DE	ADMINIS.		
Nolotil oral				
Clexane SC				
Pantoprazol oral				
Vendaje elástico				
Retirada de sueros				
Primperan 1 comp.oral si nausea				
Fisioterapia respi.				
Líquidos orales más aporte proteico líquido				
Curar heridas				

MÉDICOS:	
VISITA CLÍNICA	
ANALÍTICA COMPLETA (peticiones)	

INCIDENCIAS DE LA VIA	FIRMA
Indique: 1 lo realizado y no planificado. 2. Lo planificado y no realizado. 3 los sucesos adversos.	
Turno de mañana:	
Turno de tarde:	
Turno de noche:	



HOSPITAL SANTA MARÍA DEL ROSELL
 Paseo Alfonso XIII, 61 – 30203 - CARTAGENA
 Telf: 968504800 Fax: 968504296

N.Historia Clínica:

Apellidos:

Nombre:

ENFERMERÍA		HORAS		
CONSTANTES VITALES	TEMPERATURA			
	T. ARTERIAL			
	F.CARDIACA			
	PULSIOXIMETRÍA (24 HORAS)			
MEDICACIÓN				
HORAS DE ADMINIS.				
Nolotil oral				
Heparina SC				
Pantoprazol oral				
Vendaje elástico				
Primperan 1 comp.oral si nausea				
Fisioterapia respi.				
Líquidos orales más aporte proteico líquido				

MÉDICOS:	
VISITA CLÍNICA	

INCIDENCIAS DE LA VIA	FIRMA
Indique: 1 lo realizado y no planificado. 2. Lo planificado y no realizado. 3 los sucesos adversos.	
Turno de mañana:	
Turno de tarde:	
Turno de noche:	



HOSPITAL SANTA MARÍA DEL ROSELL
 Paseo Alfonso XIII, 61 – 30203 - CARTAGENA
 Telf: 968504800 Fax: 968504296

N.Historia Clínica:

Apellidos:

Nombre:

ENFERMERÍA		HORAS		
CONSTANTES VITALES	TEMPERATURA			
	T. ARTERIAL			
	F.CARDIACA			
	PULSIOXIMETRÍA (24 HORAS)			
MEDICACIÓN	HORAS DE ADMINIS.			
Nolotil oral				
Heparina SC				
Pantoprazol oral				
Vendaje elástico				
metoclopramida 1 comp. Si nauseas				
Fisioterapia respi.				
Líquidos orales más aporte proteico líquido				

MÉDICOS:	
VISITA CLÍNICA	
INFORMACIÓN DE PROB. ALTA	
HEMOGRAMA (Peticiones)	

INCIDENCIAS DE LA VIA	FIRMA
Indique: 1 lo realizado y no planificado. 2. Lo planificado y no realizado. 3 los sucesos adversos.	
Turno de mañana:	
Turno de tarde:	
Turno de noche:	



HOSPITAL SANTA MARÍA DEL ROSELL
 Paseo Alfonso XIII, 61 – 30203 - CARTAGENA
 Telf: 968504800 Fax: 968504296

N.Historia Clínica:

Apellidos:

Nombre:

ENFERMERÍA		HORAS		
CONSTANTES VITALES	TEMPERATURA			
	T. ARTERIAL			
	F.CARDIACA			
	PULSIOXIMETRÍA (24 HORAS)			
MEDICACIÓN				
HORAS DE ADMINIS.				
Nolotil oral				
Heparina SC				
Pantoprazol oral				
Vendaje elástico				
Primperan 1 comp.oral si nausea				
Fisioterapia respi.				
Líquidos orales más aporte proteico líquido				
Curar heridas				
Quitar vía central				

MÉDICOS:	
VISITA CLÍNICA	
VERIFICACIÓN DE CRITERIOS DE ALTA	

INCIDENCIAS DE LA VIA	FIRMA
Indique: 1 lo realizado y no planificado. 2. Lo planificado y no realizado. 3 los sucesos adversos.	
Turno de mañana:	
Turno de tarde:	
Turno de noche:	

--

ENCUESTA DE SATISFACCIÓN DEL ENFERMO / FAMILIAR

VIA CLÍNICA DE CIRUGÍA DE LA OBESIDAD

HOSPITAL SANTA MARIA DEL ROSELL

¿Conoce el nombre del médico que le ha operado?	SI	NO
¿ Conoce el nombre del enfermero/a que le ha cuidado?	SI	NO
¿el tiempo que ha permanecido ingresado, piensa que ha sido correcto?	SI	NO
¿ le enseñaron y explicaron la hoja gráfica de información de la vía clínica?	SI	NO
¿ conoce el nombre del anestesista que le durmió?	SI	NO

Bajo

alto

¿Qué grado de dolor ha tenido tras la intervención?	1	2	3	4	5
¿Cómo cree que le informaron sobre su enfermedad?	1	2	3	4	5
¿Cómo piensa que le atendió el personal de la planta?	1	2	3	4	5
¿Qué opina sobre la habitación en la que estuvo?	1	2	3	4	5
¿Qué le pareció la limpieza?	1	2	3	4	5
¿qué le pareció la comida?	1	2	3	4	5
¿ Recomendaría a un familiar los servicios de cirugía?	1	2	3	4	5

Estamos interesados en utilizar sus opiniones para mejorar nuestro trabajo

¿Desea hacer alguna sugerencia adicional?

INFORMACIÓN SOBRE LA ESTANCIA HOSPITALARIA PARA LOS PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA DE LA OBESIDAD

DIA DEL INGRESO (DÍA 1)

Podrá realizar una actividad física normal y el aseo personal habitual (ducha).

A partir del momento del ingreso **no debe tomar nada, ni siquiera líquidos (dieta absoluta).**

Se le dará la medicación que el cirujano y/o el anestesista hayan especificado en las órdenes de tratamiento preoperatorio. Se le administrará también un sedante para que duerma más tranquilo/a, si lo desea.

Se le dará **información verbal y escrita** sobre el proceso que seguimos para su cuidado. Pregunte sobre cualquier aspecto sobre su proceso que no le haya quedado claro a su enfermero o a su médico.

DÍA DE LA OPERACIÓN (DÍA 2)

Antes de ir a quirófano **se le preparará** convenientemente con medicación, rasurado, ropa adecuada, vía venosa. Cuando se le lleve a quirófano, **sus familiares** sólo pueden acompañarla hasta un lugar cercano, después esperaran en las salas previstas.

Una vez en el área de quirófano se **encontrará con el anestesista, el cirujano (a los que usted conoce) y con las enfermeras** que realizarán la intervención.

Tras la intervención se informará a sus familiares y también a usted cuando esté suficientemente despierto/a.. Tras la intervención se le desplazará al área de Reanimación donde seguirá siendo atendida por el anestesista y por la enfermería durante 24 horas, al cabo de las cuales, sino hay ningún problema medico quirúrgico podrá volver a su habitación.

EN LA PLANTA DE HOSPITALIZACIÓN (DÍA 3)

Al poco de llegar a la planta, se le llevará al servicio de radiología para la realización de unas radiografías especiales con contraste, si el resultado es satisfactorio se le retirarán las sondas y se animará a incorporarse.

En la planta la enfermera/o y el cirujano vigilarán la zona de la intervención, los drenajes y estarán atentos a cualquier problema o necesidad que pueda surgir.

EN LA PLANTA DE HOSPITALIZACIÓN (DÍA 4)

En el 2º día tras la intervención podrá empezar a **tomar líquidos y recibirá la visita de su endocrino.**

Durante su estancia en la planta esperamos que sea usted capaz de levantarse, andar, asearse sólo. La enfermera/o y el cirujano vigilarán la zona de la intervención, los drenajes y estarán atentos a cualquier problema o necesidad que pueda surgir.

EN LA PLANTA DE HOSPITALIZACIÓN (DIAS 5-8)

Desde 3º hasta el 8º día postoperatorios podrá usted **tomar líquidos y un aporte líquido proteico** que le pautarán su endocrino y su cirujano. La enfermera/o y el cirujano vigilarán la zona de la intervención, los drenajes y estarán atentos a cualquier problema o necesidad que pueda surgir.

EL MOMENTO DEL ALTA.

Tras la cirugía de la obesidad, lo normal es poder ir a **casa a los pocos días** tras la intervención. Su médico cirujano le indicará cuando está en condiciones de irse a casa.

El día del alta le daremos un **informe** con todos los datos importantes del ingreso, de la intervención y de las **recomendaciones** que debe seguir en casa (verbales y escritas). Es importante que **visite a su médico de cabecera** tras volver a casa.

SI TIENE PROBLEMAS ANTES DE LAS REVISIONES PROGRAMADAS

Después de irse a casa seguiremos viéndola en la planta y en las consultas, en las citas programadas para usted. **Si tiene cualquier problema, no dude en comunicarlo a su médico de cabecera o acudir a urgencias de este hospital.**

ANEXO 4. TABLAS Y FIGURAS

Tabla I. Clasificación según IMC.

Categoría	Valores de IMC (kg/m ²)
Bajo peso	< 18,5
Normopeso	18,5 - 24,9
Sobrepeso	25 - 29,9
Obesidad grado I	30 - 34,9
Obesidad grado II	35 - 39,9
Obesidad grado III (mórbida)	≥ 40

Tabla II. Clasificación del riesgo de enfermedad según la CC.

Categoría	IMC (kg/m ²)	Riesgo de enfermedad	
		Mujer ≤88cm Hombre ≤102cm	Mujer >88cm Hombre >102cm
Bajo peso	< 18,5		
Normopeso	18,5 - 24,9		
Sobrepeso	25 - 29,9	Aumentado	Alto
Obesidad grado I	30 - 34,9	Alto	Muy alto
Obesidad grado II	35 - 39,9	Muy alto	Muy alto
Obesidad grado III (mórbida)	≥ 40	Extremadamente alto	Extremadamente alto

IMC: índice de masa corporal

Tabla III. Clasificación de las comorbilidades asociadas a la obesidad.

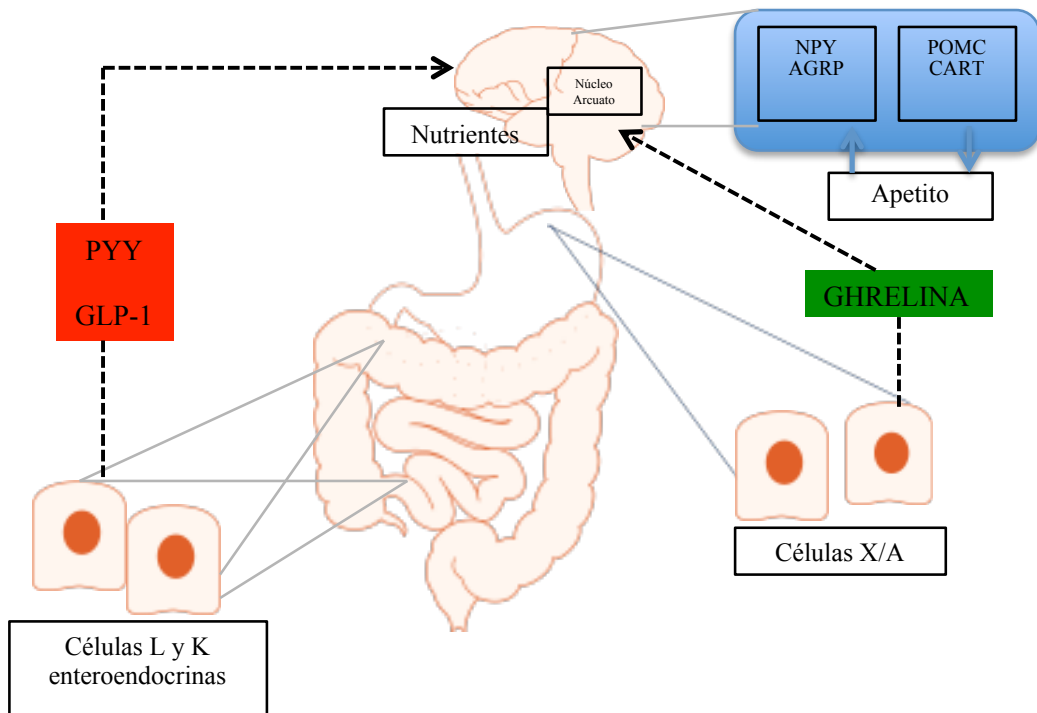
<i>MAYORES</i>	<i>MENORES</i>
Diabetes Mellitus tipo 2	Dislipemia
Síndrome de hipoventilación-obesidad	Reflujo gastroesofágico
Síndrome de apnea del sueño	Colelitiasis
Hipertensión arterial	Hígado graso
Enfermedad cardiovascular	Infertilidad
Algunos tipos de neoplasias (endometrio, mama, hígado)	Síndrome de ovarios poliquísticos
Artropatía degenerativa de articulaciones de carga	Incontinencia urinaria
	Nefrolitiasis
	Otros tipos de cáncer (esófago, colon-recto, próstata, vesícula biliar)
	Fibrilación auricular
	Insuficiencia cardíaca congestiva
	Demencias
	Hipertensión endocraneal benigna

Tabla IV. Definición de SM de la International Diabetes Federation.

International Diabetes Federation (IDF)
<p>-Obesidad central (definida por la circunferencia abdominal o IMC $>30 \text{ kg/m}^2$), con diferencias étnicas específicas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Europeos: $> 94 \text{ cm}$ (hombres) y $> 80 \text{ cm}$ (mujeres). - Asiáticos, Chinos y Japoneses: $>90 \text{ cm}$ (hombres) y $>80 \text{ cm}$ (mujeres). - Sudamericanos y Centroamericanos: los mismos datos que para los asiáticos. - Sub-Saharianos, árabes y este del mediterráneo: los mismos parámetros que para los europeos. <p>-Además deben estar presentes 2 de los siguientes 4 parámetros:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nivel de triglicéridos: $\geq 150 \text{ mg/dl}$. - Colesterol HDL: $< 40 \text{ mg/dl}$ (hombres) y $< 50 \text{ mg/dl}$ (mujeres). - Tensión arterial: TA sistólica ≥ 130 o TA diastólica $\geq 85 \text{ mmHg}$. - Glucosa plasmática en ayunas: $\geq 100 \text{ mg/dl}$.

IMC: índice de masa corporal, TA: tensión arterial, HDL: high density lipoprotein.

Figura 1. Interacciones neuro-hormonales.



NPY: neuropéptido Y, AGRP: proteína asociada a agouti, POMC: pro-opiomelanocortina, CART: cocaína-anfetamina, PYY: péptido Y, GLP-1: glucagón like peptide-1.

Tabla V. Documento sobre Cirugía Metabólica para la DM tipo 2 (Indicaciones).

Documento de posicionamiento de la SECO-SEEDO-SEEM- SED
<p>Indicaciones:</p> <ol style="list-style-type: none">1- Pacientes con IMC>35 especialmente si la DM2 o alguna de sus comorbilidades son de difícil control.2- No se recomienda en pacientes con IMC 30-35 (no hay suficientes datos a largo plazo) pero se puede plantear en las siguientes situaciones:<ol style="list-style-type: none">2.1- Pacientes evaluados por endocrino y que haya descartado DM 1, LADA, MODY etc. y muestren deterioro progresivo de la HbA1c (<7.5 %) a pesar del tratamiento optimizado y coexistan otras comorbilidades mayores no controladas2.2- La inclusión fuera de estos criterios sólo en protocolos de investigación bien controlados.3- Las tasas de remisión son menores cuando el diagnóstico de DM es superior a 10 años, hay tratamiento con insulina y hay escasa evidencia de reserva pancreática.

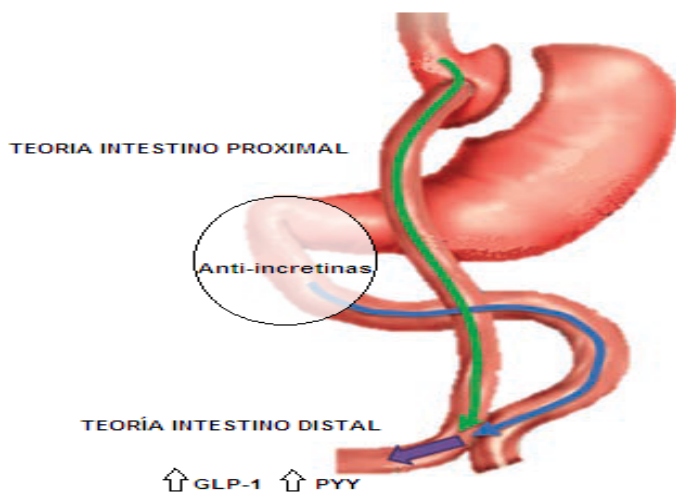
IMC: índice de masa corporal, DM2: diabetes mellitus tipo 2, LADA: latent autoimmune diabetes in adults, MODY: maturity onset diabetes of the young, HbA1c: hemoglobina glicosilada.

Tabla VI. Documento sobre Cirugía Metabólica para la DM tipo 2 (Criterios de Remisión).

Documento de posicionamiento de la SECO-SEEDO-SEEM- SED
<p>Criterios de Remisión:</p> <ol style="list-style-type: none">1- Remisión parcial: HbA1c <6.5% + glucemia basal 100-125 mg/dl + ausencia de tratamiento farmacológico + al menos 1 año de duración2- Remisión completa: HbA1c < 6% + glucemia basal <100 mg/dl + no fármacos + 1 año de duración3- Remisión prolongada: > 5 años de remisión4- Mejoría: HbA1c < 7% con fármacos

HbA1c: hemoglobina glicosilada.

Figura 2. Hipótesis de Rubino et al. (2008)²⁰⁵.



GLP-1: glucagón like peptide-1, PYY: péptido Y.

Tabla VII. Determinaciones analíticas.

<i>DETERMINACIONES</i>	<i>PREOP</i>	<i>5ºDIA PO</i>	<i>1ºM</i>	<i>6ºM</i>	<i>12ºM</i>
HbA1c	X		X	X	X
Glucosa	X	X	X	X	X
Colesterol	X		X	X	X
HDL-Colesterol	X		X	X	X
LDL-Colesterol	X		X	X	X
Triglicéridos	X		X	X	X
AST	X		X	X	X
ALT	X		X	X	X
Y-GT	X		X	X	X
FA	X		X	X	X
PCR	X		X	X	X
Insulina	X	X	X	X	X
HOMA	X	X	X	X	X
Péptido C	X	X	X	X	X
IL-6	X		X	X	X
Ghrelina activa	X	X	X	X	X
Péptido YY	X	X	X	X	X
GLP-1 activa	X	X	X	X	X

HbA1c: hemoglobina glicosilada, HDL: high density lipoprotein, LDL: low density lipoprotein, AST: aspartato aminotransferasa, ALT: alanina aminotransferasa, Y-GT gamma-glutamilttransferasa, FA: fosfatasa alcalina, PCR: proteína C reactiva, IL-6: interleuquina 6, HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, GLP-1: glucagón like peptide-1.

Figura 3. Bypass gástrico

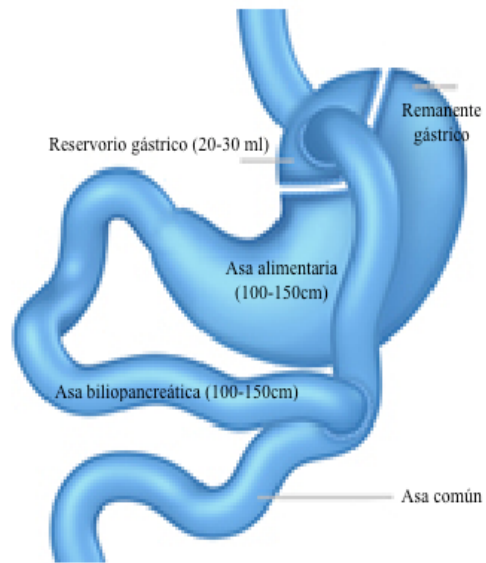


Figura 4. Gastrectomía tubular.

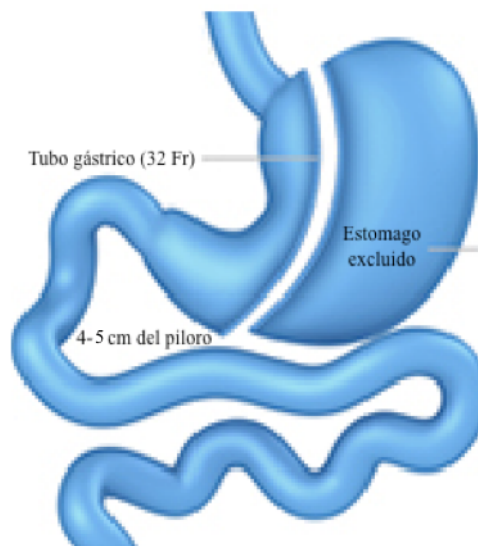


Tabla VIII. Clasificación de Clavien-Dindo.

GRADOS	DEFINICIÓN
Grado I	Cualquier desviación del curso normal postoperatorio que no precise tratamiento médico, quirúrgico, endoscópico o intervencionista. Incluye el uso de antieméticos, antipiréticos, analgésicos, diuréticos, electrolitos y fisioterapia. Este grado incluye también las úlceras de decúbito y las infecciones de herida leves que se pueden drenar en la cama del paciente.
Grado II	Requerimiento de tratamiento farmacológico diferente al especificado en las complicaciones de grado I. Transfusión de hemoderivados y nutrición parenteral.
Grado III <ul style="list-style-type: none"> • Grado IIIa • Grado IIIb 	Requerimiento de cirugía y de intervencionismo radiológico o endoscópico. <ul style="list-style-type: none"> • Intervención sin anestesia general • Intervención bajo anestesia general
Grado IV <ul style="list-style-type: none"> • Grado IVa • Grado IVb 	Complicaciones que amenazan potencialmente la vida del paciente, requiriendo cuidados intensivos (incluye complicaciones del SNC) <ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia de un solo órgano (incluye diálisis) • Fallo multiorgánico
Grado V	Muerte del paciente.
Sufijo "d"	Si el paciente padece las consecuencias de una complicación tras el alta hospitalaria, se añade el sufijo "d" (<i>disability</i>) al grado respectivo de complicación. Informa de la necesidad de seguimiento del paciente para una completa evaluación de la complicación.

Figura 5. Tubo EDTA-K₂.



Figura 6. Tubo seco siliconado.



Figura 7. Tubo BDTM P800.



Figura 8. Presentación y distribución del kit MILLIPLEX®MAP.

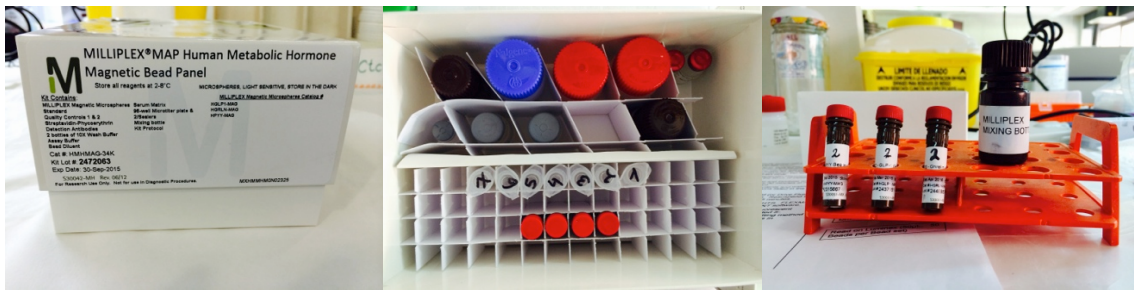


Figura 9. Placas portadoras de las muestras, preparadas para su procesamiento.



Figura 10. Preparación de la placa e imán.

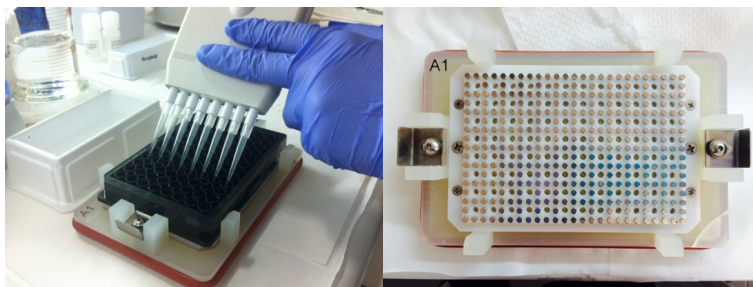


Figura 11. Agitador de placas y aplicación de Streptavidin.



Figura 12. Introducción de placa en Luminex para su lectura.

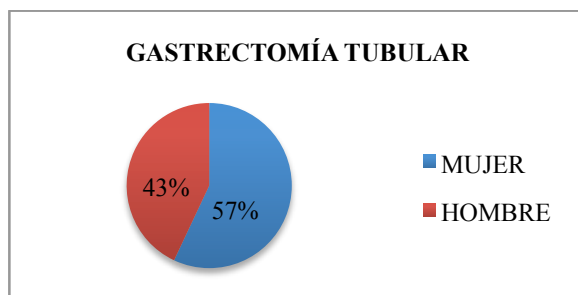
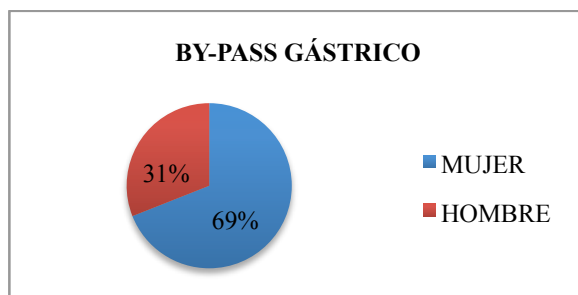


Tabla IX. Variables demográficas preoperatorias.

	By-pass gástrico n=100	Gastrectomía Tubular n=100	P
Sexo (hombre/mujer)	31/69	43/57	ns
Edad (media y σ)	40,6 \pm 9,0	42,1 \pm 10,7	ns
Peso (kg) (media y σ)	125,4 \pm 18,1	125,1 \pm 19,1	ns
Talla (cm) (media y σ)	164,8 \pm 13,4	165,2 \pm 9,8	ns
IMC (kg/talla²) (media y σ)	45,9 \pm 4,7	46,2 \pm 5,5	ns
Peso ideal (kg) (media y σ)	61,8 \pm 6,9	64,3 \pm 4,9	ns

IMC: índice de masa corporal.

Figura 13. Distribución por Sexo.



$p = ns$

ns: no significativo.

Figura 14. Representación por Edad.

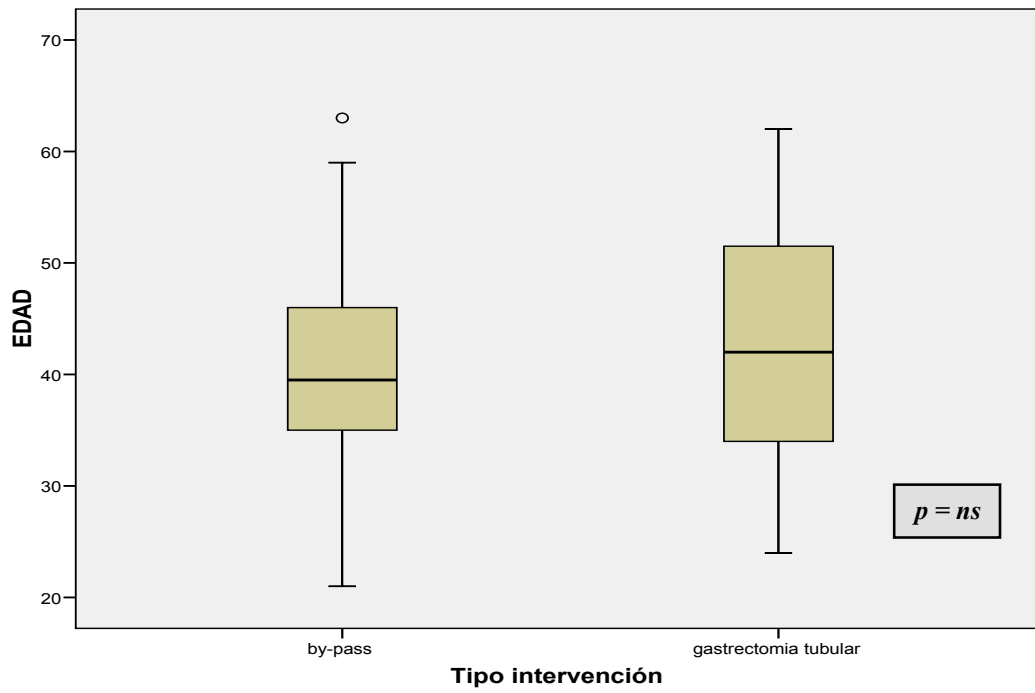
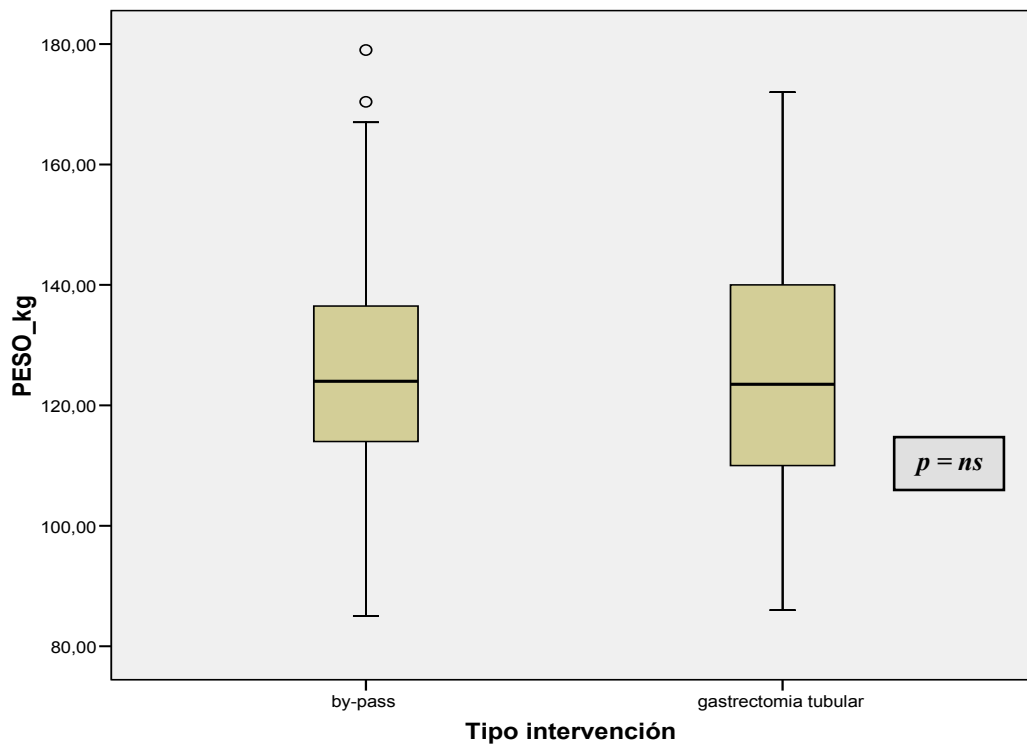


Figura 15. Representación del Peso preoperatorio.



ns: no significativo.

Figura 16. Representación de la Talla.

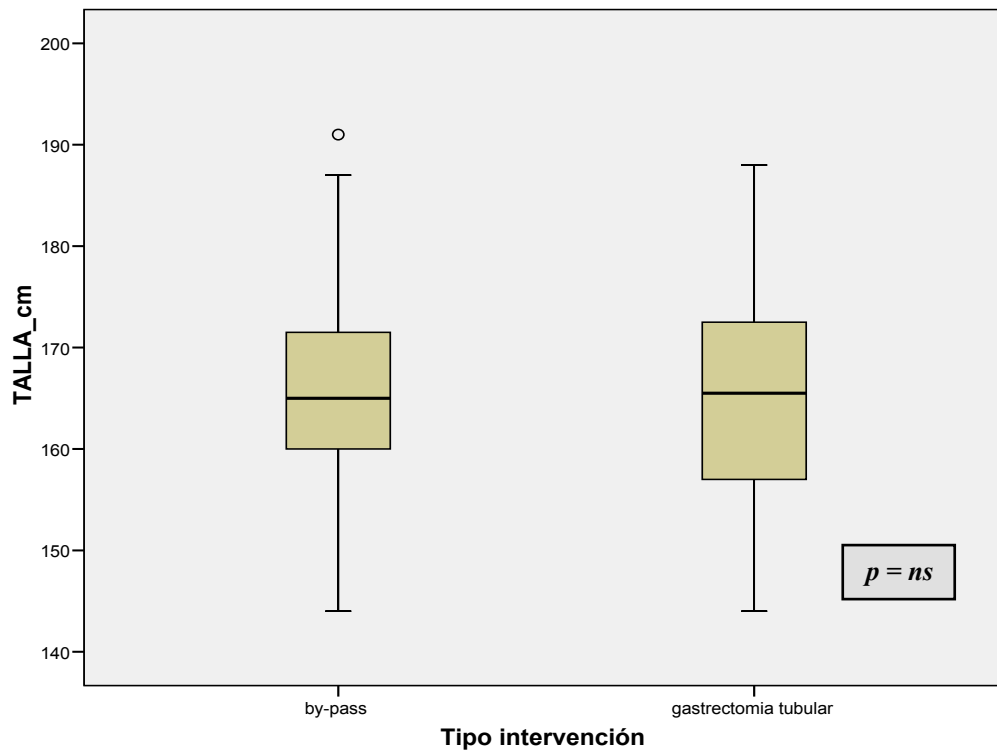
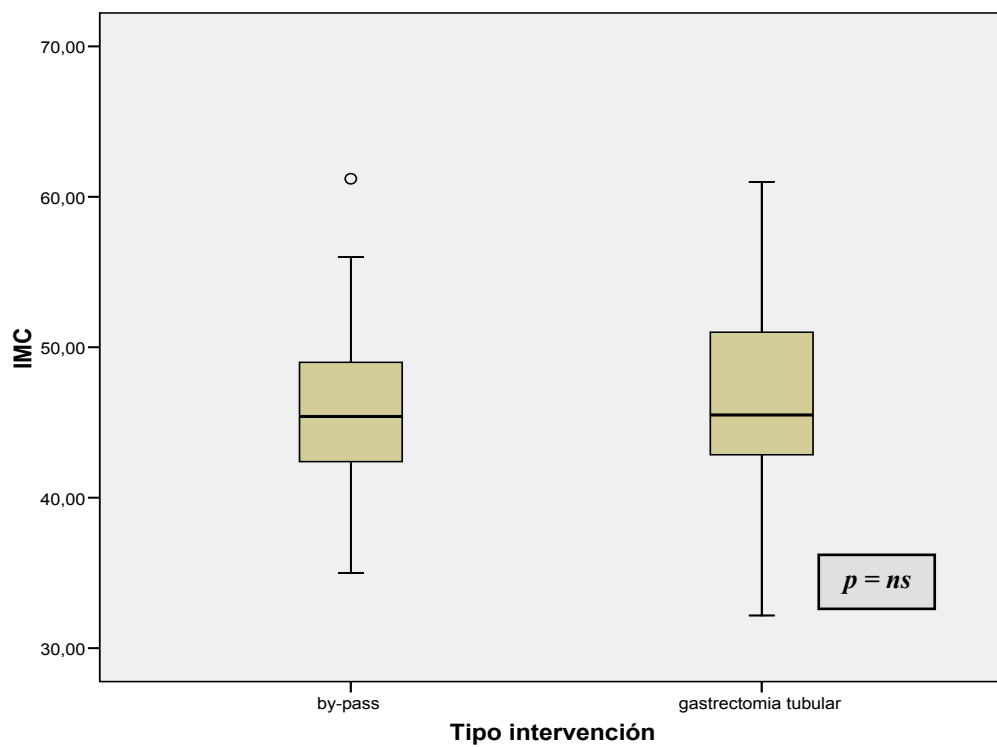
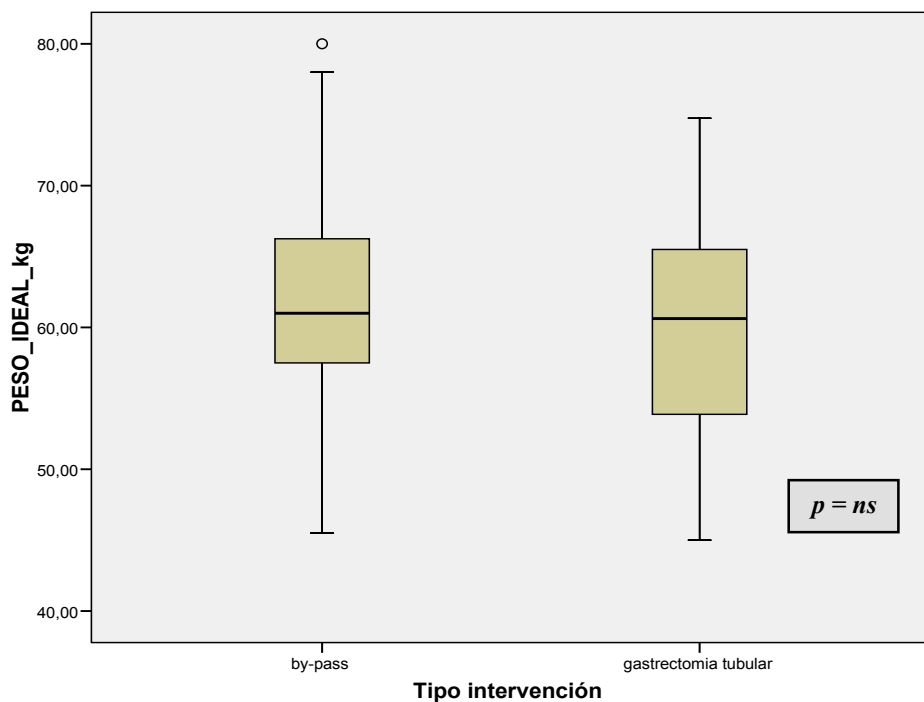


Figura 17. Representación del IMC preoperatorio.



ns: no significativo.

Figura 18. Representación del Peso ideal.



ns: no significativo.

Tabla X. Comorbilidades preoperatorias.

	N=200	By-pass gástrico n=100	Gastrectomía Tubular n=100	p
Comorbilidades				
DM tipo 2	52 (26%)	22 (22%)	30 (30%)	ns
HTA	84 (42%)	40 (40%)	44 (44%)	ns
SAOS	81 (40,5%)	39 (39%)	42 (42%)	ns
Hipercolesterolemia	37 (18,5%)	20 (20%)	17 (17%)	ns
Hipertrigliceridemia	19 (9,5%)	11 (11%)	8 (8%)	ns

DM tipo 2: diabetes mellitus tipo 2, HTA: hipertensión arterial, SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño, ns: no significativo.

Tabla XI. Distribución de DM tipo 2 preoperatoria por grupos.

		Tipo intervención		Total	p
		By-pass gástrico	Gastrectomía tubular		
DM tipo 2 preoperatoria	SI	22 (22%)	30 (30%)	52 (26%)	ns
	NO	78 (78%)	70 (70%)	148 (74%)	
Total		100	100	200 (100%)	

DM tipo 2: diabetes mellitus tipo 2, ns: no significativo.

Tabla XII. Duración de DM tipo 2 por grupos.

		Tipo intervención		Total	p
		By-pass gástrico	Gastrectomía tubular		
DM tipo 2 preoperatoria: Duración	≤5 años	19 (86,3%)	23 (76,7%)	42 (80,7%)	ns
	>5 años ≤10 años	2 (9,1%)	5 (16,7%)	7 (13,5%)	
	>10 años	1 (4,6%)	2 (6,6%)	3 (5,8%)	
Total		22	30	52 (100%)	

DM tipo 2: diabetes mellitus tipo 2, ns: no significativo.

Tabla XIII. Tratamiento preoperatorio de la DM tipo 2 por grupos.

		Tipo intervención		Total	p
		By-pass gástrico	Gastrectomía tubular		
DM tipo 2: Tratamiento preoperatorio	DIETA	3 (13,6%)	3 (10%)	6 (11,5%)	ns
	ADOs	15 (68,2%)	19 (63,3%)	34 (65,4%)	
	INSULIN	1 (4,6%)	5 (16,7%)	6 (11,5%)	
	AMBOS	3 (13,6%)	3 (10%)	6 (11,5%)	
Total		22	30	52 (100%)	

DM tipo 2: diabetes mellitus tipo 2, ADOs: antidiabéticos orales, INSULIN: insulina, AMBOS: antidiabéticos e insulina, ns: no significativo.

Tabla XIV. Distribución de HTA preoperatoria por grupos.

		Tipo intervención		Total	p
		By-pass gástrico	Gastrectomía tubular		
HTA preoperatoria	SI	40 (40%)	44 (44%)	84 (42%)	ns
	NO	60 (60%)	56 (56%)	116 (58%)	
Total		100	100	200 (100%)	

HTA: hipertensión arterial, ns: no significativo.

Tabla XV. Duración de HTA por grupos.

		Tipo intervención		Total	p
		By-pass gástrico	Gastrectomía tubular		
HTA preoperatoria: Duración	≤5 años	23 (57,5%)	21 (47,7%)	44 (52,4%)	ns
	>5 años ≤10 años	12 (30%)	16 (36,4%)	28 (33,3%)	
	>10 años	5 (12,5%)	7 (15,9%)	12 (14,3%)	
Total		40	44	84 (100%)	

HTA: hipertensión arterial, ns: no significativo.

Tabla XVI. Tratamiento preoperatorio de la HTA por grupos.

		Tipo intervención		Total	p
		By-pass gástrico	Gastrectomía tubular		
HTA: Tratamiento preoperatorio	0 FCOS	2 (5%)	0 (0%)	2 (2,4%)	ns
	1 FCOS	34 (85%)	37 (84,1%)	71 (84,5%)	
	2 FCOS	3 (7,5%)	6 (13,6%)	9 (10,7%)	
	3 FCOS	1 (2,5%)	1 (2,3%)	2 (2,4%)	
	Total	40	44	84 (100%)	

HTA: hipertensión arterial, FCOS: fármacos, ns: no significativo.

Tabla XVII. Distribución del SAOS preoperatorio por grupos.

		Tipo intervención		Total	p
		By-pass gástrico	Gastrectomía tubular		
SAOS preoperatorio	SI	39 (39%)	42 (42%)	81 (40,5%)	ns
	NO	61 (61%)	58 (58%)	119 (59,5%)	
Total		100	100	200	

SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño, ns: no significativo.

Tabla XVIII. Tratamiento preoperatorio del SAOS por grupos.

		Tipo intervención		Total	p
		By-pass gástrico	Gastrectomía tubular		
SAOS: Tratamiento preoperatorio	CPAP	38 (97,4%)	42 (100%)	80 (98,8%)	ns
	No	1 (2,6%)	0 (0%)	1 (1,2%)	
Total		39	42	81(100%)	

SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño, CPAP: presión area positiva continua.

Tabla XIX. Distribución de Hipercolesterolemia preoperatoria por grupos.

		Tipo intervención		Total	p
		By-pass gástrico	Gastrectomía tubular		
HIPERCOLESTEROLEMIA preoperatoria	SI	20 (20%)	17 (17%)	37 (18,5%)	ns
	NO	80 (80%)	83 (83%)	163 (81,5%)	
Total		100	100	200 (100%)	

ns: no significativo.

Tabla XX. Tratamiento preoperatorio de la Hipercolesterolemia por grupos.

		Tipo intervención		Total	p
		By-pass gástrico	Gastrectomía tubular		
HIPERCOLESTEROLEMIA: Tratamiento preoperatorio	Si	7 (35%)	7 (41,2%)	14 (37,8%)	ns
	No	13 (65%)	10 (58,8%)	23 (62,2%)	
Total		20	17	37 (100%)	

ns: no significativo.

Tabla XXI. Distribución de Hipertrigliceridemia preoperatoria por grupos.

		Tipo intervención		Total	p
		By-pass gástrico	Gastrectomía tubular		
HIPERTRIGLICERIDEMIA preoperatoria	SI	11 (11%)	8 (8%)	19 (9,5%)	ns
	NO	89 (89%)	92 (92%)	181 (90,5%)	
Total		100	100	200 (100%)	

ns: no significativo.

Tabla XXII. Tratamiento preoperatorio de la Hipertrigliceridemia por grupos.

		Tipo intervención		Total	p
		By-pass gástrico	Gastrectomía tubular		
HIPERTRIGLICERIDEMIA: Tratamiento preoperatorio	Si	3 (27,2%)	2 (25%)	5 (26,3%)	ns
	No	8 (72,8%)	6 (75%)	14 (73,3%)	
Total		11	8	19 (100%)	

ns: no significativo.

Tabla XXIII. Clasificación de Riesgo Preoperatorio ASA.

		Tipo intervención		Total	p
		By-pass gástrico	Gastrectomía tubular		
ASA	III	100 (100%)	100 (100%)	200(100%)	ns
Total		100	100	200 (100%)	

ASA: American Society of Anesthesiologists, ns: no significativo.

Tabla XXIV. Variables analíticas por grupos.

	By-pass gástrico n=100	Gastrectomía tubular n=100	p
Glucosa (media y σ) mg/dl			
Preoperatorio	99,4 \pm 24,6	113,4 \pm 33,7	0,031
5º día PO	91,8 \pm 32,5	106,7 \pm 39,7	ns
1º mes	87,3 \pm 12,7	101,1 \pm 21,6	0,001
6º mes	81,0 \pm 13,7	90,4 \pm 21,8	0,021
12º mes	82,0 \pm 17,1	96,0 \pm 20,1	0,017
Insulina (media y σ) μUI/ml			
Preoperatorio	27,1 \pm 29,2	22,5 \pm 11,7	ns
5º día PO	9,3 \pm 6,9	24,2 \pm 28,6	0,002
1º mes	12,4 \pm 10,0	18,7 \pm 24,3	ns
6º mes	8,5 \pm 8,2	11,6 \pm 9,3	ns
12º mes	14,4 \pm 18,1	20,2 \pm 27,2	ns
HOMA (media y σ)			
Preoperatorio	7,5 \pm 10,5	6,4 \pm 4,4	ns
5º día PO	2,0 \pm 1,8	7,9 \pm 10,3	0,001
1º mes	2,8 \pm 2,6	4,6 \pm 5,8	ns
6º mes	1,8 \pm 2,4	2,8 \pm 2,9	ns
12º mes	3,2 \pm 7,2	5,2 \pm 7,1	ns
HbA1c (%)			
Preoperatorio	7,2 \pm 7,0	6,4 \pm 1,0	ns
1º mes	5,3 \pm 0,5	5,9 \pm 0,8	<0,01
6º mes	5,2 \pm 0,4	5,6 \pm 0,7	0,001
12º mes	5,2 \pm 0,5	5,6 \pm 0,6	0,046

HOMA: homeostasis model assessment of insulin resistance, HbA1c: hemoglobina glicosilada, μ UI/ml: micro-unidad internacional/mililitro, mg/dl: miligramo/decilitro, PO: postoperatorio, ns: no significativo.

Péptido C (media y σ) ng/ml			
Preoperatorio	4,7 \pm 2,2	5,2 \pm 3,2	ns
5° día PO	2,2 \pm 1,2	2,6 \pm 0,9	ns
1° mes	2,7 \pm 1,3	3,4 \pm 1,9	0,044
6° mes	2,0 \pm 1,3	3,7 \pm 2,1	0,004
12° mes	2,1 \pm 1,6	3,6 \pm 2,9	0,025
Colesterol total (media y σ) mg/dl			
Preoperatorio	176,9 \pm 35,2	186,6 \pm 41,1	ns
1° mes	162,0 \pm 34,5	182,2 \pm 33,1	0,015
6° mes	157,7 \pm 34,1	186,9 \pm 37,4	0,001
12° mes	159,9 \pm 28,1	184,3 \pm 15,9	0,005
HDL-Colesterol (media y σ) mg/dl			
Preoperatorio	40,5 \pm 7,6	42,5 \pm 8,8	ns
1° mes	38,5 \pm 9,7	40,7 \pm 9,7	ns
6° mes	48,7 \pm 16,7	48,4 \pm 15,0	ns
12° mes	55,3 \pm 15,0	52,6 \pm 14,5	ns
LDL-Colesterol (media y σ) mg/dl			
Preoperatorio	110,0 \pm 30,8	109,4 \pm 37,7	ns
1° mes	100,0 \pm 28,2	114,7 \pm 31,6	0,049
6° mes	93,4 \pm 25,5	114,5 \pm 36,8	0,006
12° mes	88,0 \pm 22,3	109,6 \pm 19,1	0,003

HDL: high density lipoprotein, LDL: low density lipoprotein, mg/dl: miligramo/decilitro, ng/ml: nanogramo/mililitro, PO: postoperatorio, ns: no significativo.

Triglicéridos (media y σ) mg/dl			
Preoperatorio	130,1 \pm 53,9	172,2 \pm 72,2	0,008
1° mes	117,2 \pm 41,4	149,8 \pm 90,6	0,032
6° mes	92,3 \pm 31,6	110,4 \pm 56,0	ns
12° mes	85,6 \pm 39,4	110,1 \pm 37,6	ns
ALT (media y σ) UI/L			
Preoperatorio	33,9 \pm 19,4	30,4 \pm 20,7	ns
1° mes	37,6 \pm 22,7	29,4 \pm 20,6	ns
6° mes	24,2 \pm 13,1	18,6 \pm 10,6	ns
12° mes	21,5 \pm 11,0	26,0 \pm 22,7	ns
AST (media y σ) UI/L			
Preoperatorio	23,7 \pm 6,9	22,0 \pm 8,3	ns
1° mes	29,1 \pm 15,5	24,8 \pm 10,0	ns
6° mes	22,5 \pm 8,6	18,2 \pm 4,9	0,048
12° mes	20,1 \pm 6,6	24,6 \pm 12,9	ns
GGT (media y σ) UI/L			
Preoperatorio	29,3 \pm 24,5	34,0 \pm 24,9	ns
1° mes	25,1 \pm 28,4	29,0 \pm 19,1	ns
6° mes	18,9 \pm 27,2	23,4 \pm 21,4	ns
12° mes	14,4 \pm 9,2	41,6 \pm 54,1	0,004

AST: aspartato aminotransferasa, ALT: alanine aminotransferase, Y-GT: gamma-glutamyltransferasa, UI/L: unidad internacional/litro, mg/dl: miligramo/decilitro, ns: no significativo.

FA (media y σ) UI/L			
Preoperatorio	72,4 \pm 18,9	79,5 \pm 27,2	ns
1° mes	73,6 \pm 18,3	80,3 \pm 25,6	ns
6° mes	81,5 \pm 30,6	76,7 \pm 28,0	ns
12° mes	82,0 \pm 25,6	88,2 \pm 35,9	ns
PCR (media y σ) mg/dl			
Preoperatorio	1,1 \pm 0,9	0,9 \pm 0,7	ns
1° mes	0,8 \pm 0,7	1,0 \pm 0,7	ns
6° mes	0,5 \pm 0,5	0,5 \pm 0,4	ns
12° mes	0,4 \pm 0,0	0,6 \pm 0,5	<0,01
IL-6 (media y σ)			
Preoperatorio	1,0 \pm 0,5	0,9 \pm 0,2	ns
5° dia PO	1,3 \pm 1,0	0,8 \pm 0,4	ns
1° mes	1,0 \pm 0,4	1,0 \pm 0,0	ns
6° mes	1,1 \pm 0,5	1,0 \pm 0,2	ns
12° mes	1,1 \pm 0,5	1,0 \pm 0,0	0,004
*Nota: valor 0: <50; valor 1: <100; valor 2: 100-150; valor 3: 150-200; valor 4: >200			

FA: fosfatasa alcalina, PCR: proteína C reactiva, IL-6: interleuquina 6, UI/L: unidad internacional/litro, mg/dl: miligramo/decilitro, PO: postoperatorio, ns: no significativo.

	By-pass gástrico n=100	Gastrectomía Tubular n=100	p
Tiempo operatorio	123,6 ± 12,3	67,8 ± 11,1	0,009
Conversión	0 (0%)	2 (2%)	ns
Complicaciones Perioperatorias	10 (10%)	6 (6%)	ns
Complicaciones Precoces	14 (14%)	7 (7%)	ns
Complicaciones Tardías	23 (23%)	5 (5%)	0,001
Tasa de mortalidad	0 (0%)	1 (1%)	ns
Seguimiento: 6 meses	100%	100%*	ns
12 meses	100%	100%	
18 meses	98%	97%	
24 meses	96%	95%	

*Exitus: inclusión de nuevo paciente. ns: no significativo.

Tabla XXV. Variables de Tratamiento Quirúrgico: tiempo operatorio, conversión, complicaciones perioperatorias, complicaciones precoces, complicaciones tardías y mortalidad.

		BP (n=14)		GT (n=7)		
Clavien	n	Complicación	Tratamiento	n	Complicación	Tratamiento
I	4	Infección herida	Médico	1	Infección herida	Médico
	1	Seroma	Médico			
II	1	HDB	Médico			
IIIa	1	Hematoma infectado	Radiología Interv.			
	1	HDA	Endoscopia			
	4	Estenosis G-Y	Endoscopia			
IIIb	1	Hemoperitoneo	Cirugía	1	Vólvulo gástrico	Cirugía
				1	Sangrado esplénico	Cirugía
				1	Absceso subfrénico	Cirugía
				1	Fistula ángulo His	Endoscopia
IVa	1	TEP	Médico	1	Dehiscencia sutura	Cirugía
V				1	TEP masivo	Médico

HDB: hemorragia digestiva baja; HDA: hemorragia digestiva alta; G-Y: gastroyeyuno; TEP: tromboembolismo pulmonar; Radiología Interv.: radiología intervencionista; BP: by-pass gástrico; GT: gastrectomía tubular; ns: no significativo.

Complicaciones menores (Clavien I-II): BP 6% vs. GT 1% (p=ns).

Complicaciones mayores (Clavien III-V): BP 8% vs. GT 6% (p= ns).

Tabla XXVI. Complicaciones precoces (<30 días) según Clasificación de Clavien.

Tabla XXVII. Variables Postoperatorias. Evolución ponderal I.

	By-pass gástrico n=100	Gastrectomía Tubular n=100	p
Peso (media y σ) kg			
Preop	125,4 \pm 18,1	125,1 \pm 19,1	ns
1° mes	107,0 \pm 16,1	107,6 \pm 17,4	ns
3° mes	96,9 \pm 15,4	99,0 \pm 16,7	ns
6° mes	87,9 \pm 13,9	92,8 \pm 16,8	ns
12° mes	79,5 \pm 13,7	85,1 \pm 15,5	0,008
18° mes	79,3 \pm 13,2 ⁽¹⁾	83,3 \pm 15,7 ⁽³⁾	ns
24° mes	78,9 \pm 12,5 ⁽²⁾	81,5 \pm 16,4 ⁽⁴⁾	ns
PSP (media y σ) %			
1° mes	33,3 \pm 29,8	27,4 \pm 10,6	ns
3° mes	46,6 \pm 17,9	40,1 \pm 13,8	0,007
6° mes	59,1 \pm 14,4	49,9 \pm 17,4	<0,01
12° mes	72,8 \pm 18,3	63,4 \pm 22,0	<0,01
18° mes	74,3 \pm 14,8 ⁽¹⁾	65,2 \pm 15,0 ⁽³⁾	0,017
24° mes	75,3 \pm 13,6 ⁽²⁾	68,4 \pm 16,9 ⁽⁴⁾	0,042
IMC (media y σ) kg/m²			
Preop	45,9 \pm 4,7	46,2 \pm 5,5	ns
1° mes	39,1 \pm 4,6	39,4 \pm 5,7	ns
3° mes	35,2 \pm 4,3	36,2 \pm 5,7	ns
6° mes	32,0 \pm 4,1	33,9 \pm 5,9	0,008
12° mes	28,6 \pm 3,9	31,1 \pm 5,6	0,001
18° mes	28,2 \pm 3,5 ⁽¹⁾	30,1 \pm 5,4 ⁽³⁾	ns
24° mes	28,1 \pm 3,2 ⁽²⁾	29,3 \pm 5,4 ⁽⁴⁾	ns
PEIMCP (media y σ) %			
1° mes	38,0 \pm 32,8	33,7 \pm 18,5	ns
3° mes	53,2 \pm 20,1	48,6 \pm 22,0	ns
6° mes	67,0 \pm 16,4	59,9 \pm 26,8	0,013
12° mes	82,6 \pm 20,9	75,0 \pm 28,1	0,001
18° mes	84,7 \pm 15,3 ⁽¹⁾	80,3 \pm 22,2 ⁽³⁾	ns
24° mes	85,0 \pm 15,0 ⁽²⁾	83,6 \pm 22,7 ⁽⁴⁾	ns

Tamaño muestral: ⁽¹⁾n=98; ⁽²⁾n=96; ⁽³⁾n=97; ⁽⁴⁾n=95.

PSP: porcentaje de sobrepeso perdido, IMC: índice de masa corporal, PEIMCP: porcentaje de exceso de IMC perdido, kg: kilogramo, kg/m²: kilogramo/metro cuadrado, ns: no significativo.

Tabla XXVIII. Variables Postoperatorias. Evolución Ponderal II.

BP	Preop	1 ^o mes		3 ^o mes		6 ^o mes	
			<i>p</i>		<i>p</i>		<i>p</i>
Peso (kg)	125,4 ± 18,1	107,0 ± 16,1	<0,01*	96,9 ± 15,4	<0,01* <0,01**	87,9 ± 13,9	<0,01* <0,01**
PSP (%)		33,3 ± 29,8		46,6 ± 17,9	<0,01**	59,1 ± 14,4	<0,01**
IMC (kg/m ²)	45,9 ± 4,7	39,1 ± 4,6	<0,01*	35,2 ± 4,3	<0,01* <0,01**	32,0 ± 4,1	<0,01* <0,01**
PEIMCP (%)		38,0 ± 32,8		53,2 ± 20,1	<0,01**	67,0 ± 16,4	<0,01**
GT	Preop	1 ^o mes		3 ^o mes		6 ^o mes	
			<i>p</i>		<i>p</i>		<i>p</i>
Peso (kg)	125,1 ± 19,1	107,6 ± 17,4	<0,01*	99,0 ± 16,7	<0,01* <0,01**	92,8 ± 16,8	<0,01* <0,01**
PSP (%)		27,4 ± 10,6		40,1 ± 13,8	<0,01**	49,9 ± 17,4	<0,01**
IMC (kg/m ²)	46,2 ± 5,5	39,4 ± 5,7	<0,01*	36,2 ± 5,7	<0,01* <0,01**	33,9 ± 5,9	<0,01* <0,01**
PEIMCP (%)		33,7 ± 18,5		48,6 ± 22,0	<0,01**	59,9 ± 26,8	<0,01**

Tabla XXIX. Variables Postoperatorias. Evolución Ponderal III.

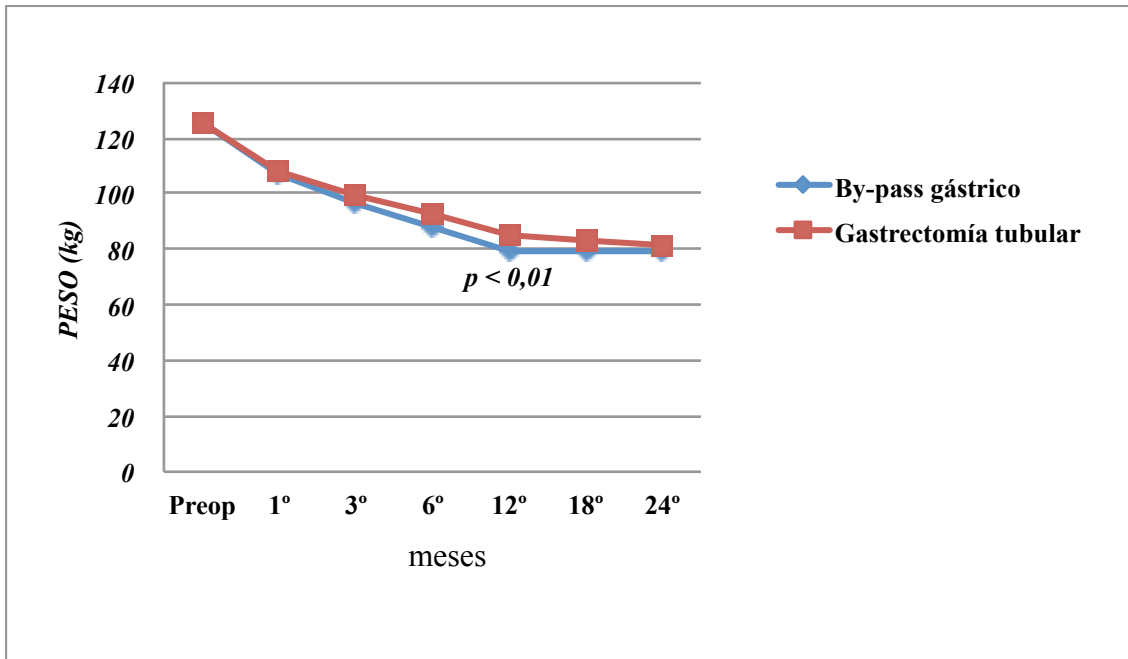
BP	Preop	12 ^o mes		18 ^o mes		24 ^o mes	
			<i>p</i>		<i>p</i>		<i>p</i>
Peso (kg)	125,4 ± 18,1	79,5 ± 13,7	<0,01* <0,01**	79,3 ± 13,2	<0,01* 0,003**	78,9 ± 12,5	<0,01* ns**
PSP (%)		72,8 ± 18,3	<0,01**	74,3 ± 14,8	0,012**	75,3 ± 13,6	ns**
IMC (kg/m ²)	45,9 ± 4,7	28,6 ± 3,9	<0,01* <0,01**	28,2 ± 3,5	<0,01* 0,002**	28,1 ± 3,2	<0,01* ns**
PEIMCP (%)		82,6 ± 20,9	<0,01**	84,7 ± 15,3	0,011**	85,0 ± 15,0	ns**
GT	Preop	12 ^o mes		18 ^o mes		24 ^o mes	
			<i>p</i>		<i>p</i>		<i>p</i>
Peso (kg)	125,1 ± 19,1	85,1 ± 15,5	<0,01* <0,01**	83,3 ± 15,7	<0,01* <0,01**	81,5 ± 16,4	<0,01* ns**
PSP (%)		63,4 ± 22,0	<0,01**	65,2 ± 15,0	0,003**	68,4 ± 16,9	ns**
IMC (kg/m ²)	46,2 ± 5,5	31,1 ± 5,6	<0,01* <0,01**	30,1 ± 5,4	<0,01* 0,001**	29,3 ± 5,4	<0,01* ns**
PEIMCP (%)		75,0 ± 28,1	<0,01**	80,3 ± 22,2	0,002**	83,6 ± 22,7	ns**

BP: By-pass gástrico, GT: Gastrectomía tubular, PSP: porcentaje de sobrepeso perdido, PEIMCP: porcentaje de exceso IMC perdido, IMC: índice de masa corporal, kg: kilogramo, kg/m²: kilogramo/metro cuadrado, preop: preoperatorio, ns: no significativo.

Cambios en el peso e IMC a 1, 3, 6, 12, 18 y 24 meses postoperatorios con respecto a valor preoperatorio (*) y al valor inmediatamente anterior en el tiempo (**).

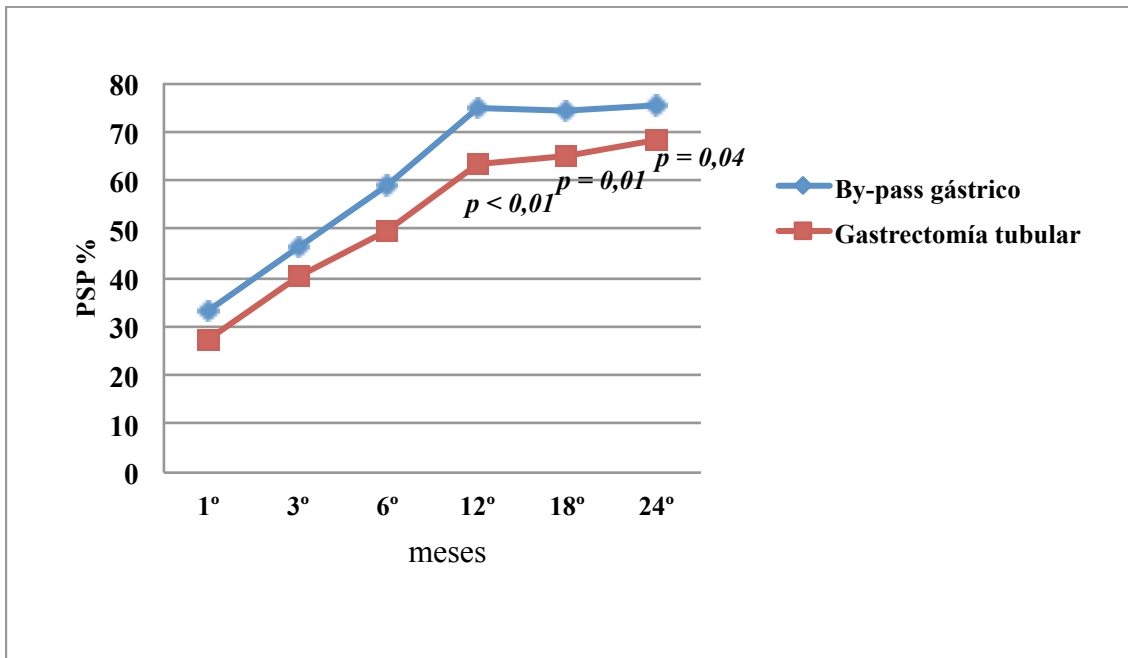
Cambios en el PSP y PEIMCP con respecto al valor inmediatamente anterior en el tiempo (**).

Figura 19. Variable Postoperatoria ponderal: Peso.



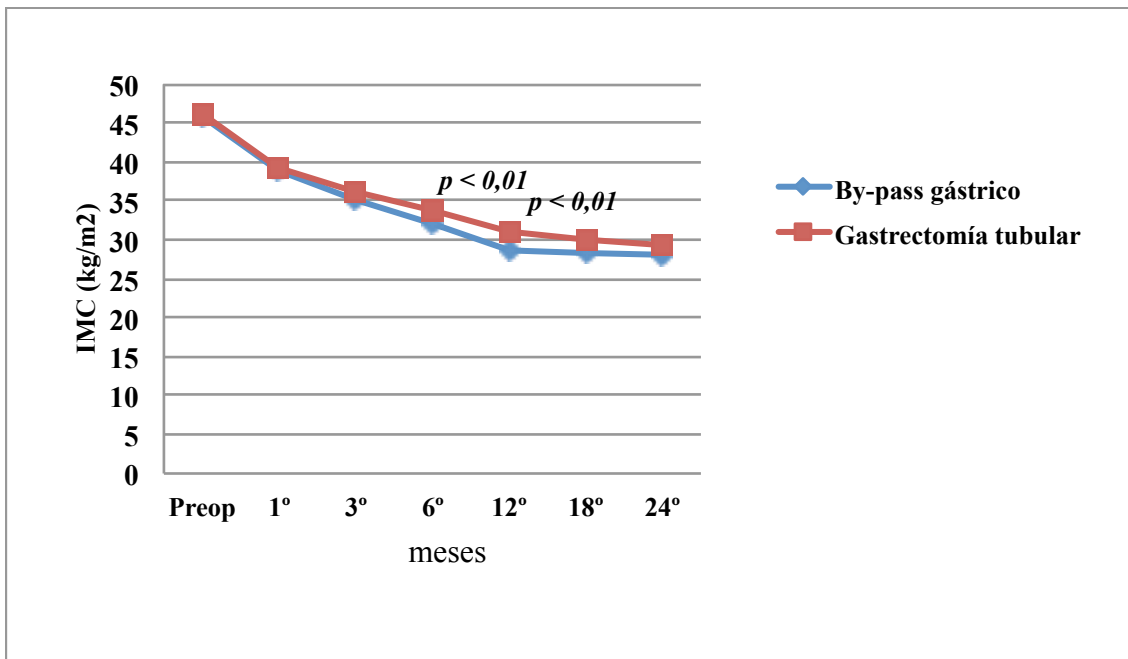
kg: kilogramo.

Figura 20. Variable Postoperatoria ponderal: PSP.



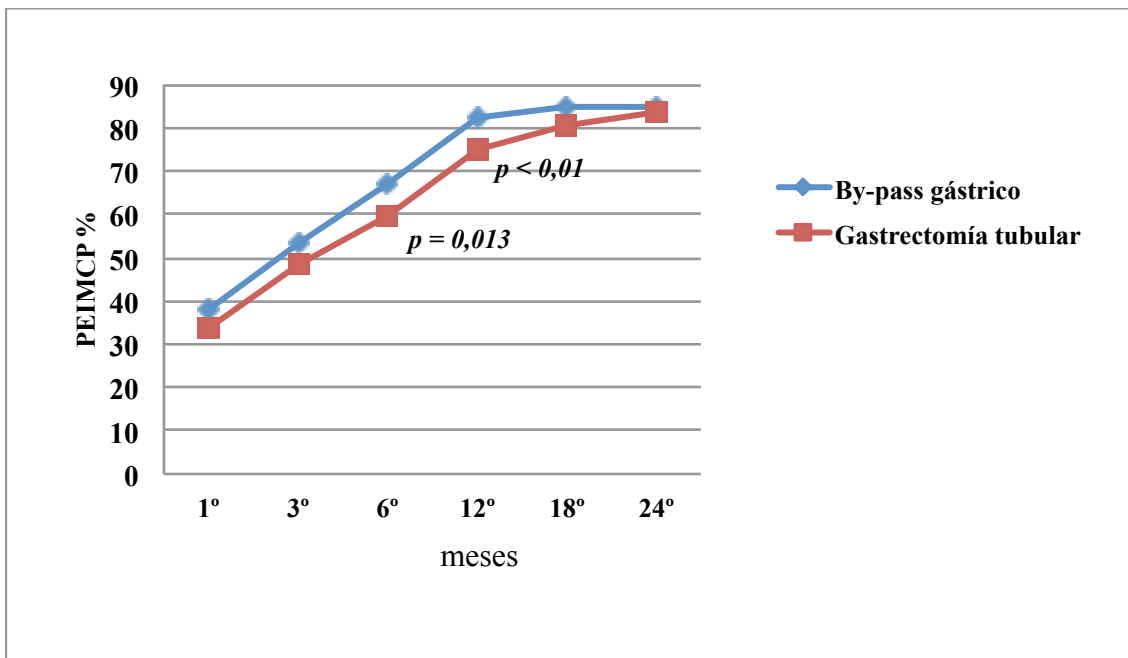
PSP: porcentaje de sobrepeso perdido.

Figura 21. Variable Postoperatoria ponderal: IMC.



IMC: índice de masa corporal, kg/m²: kilogramo/metro cuadrado.

Figura 22. Variable Postoperatoria ponderal: PEIMCP.



PEIMCP: porcentaje de exceso de IMC perdido.

Tabla XXX. Variables Postoperatorias. Evolución Analítica I.

BP	Preop	5° día		1° mes		6° mes		12°mes	
			<i>p</i>		<i>p</i>		<i>p</i>		<i>p</i>
Glucosa (mg/dl)	99,4 ± 24,6	91,8 ± 32,5	0,045*	87,3 ± 12,7	0,002* ns**	81,0 ± 13,7	<0,01* 0,007**	82,0 ± 17,1	0,003* ns**
Insulina (µUI/ml)	27,1 ± 29,2	9,3 ± 6,9	<0,01*	12,4 ± 10,0	0,007* ns**	8,5 ± 8,2	<0,01* ns**	14,4 ± 18,1	ns* ns**
HOMA	7,5 ± 10,5	2,0 ± 1,8	<0,01*	2,8 ± 2,6	0,019* ns**	1,8 ± 2,4	0,002* ns**	3,2 ± 7,2	ns* ns**
HbA1c (%)	7,2 ± 7,0			5,3 ± 0,5	0,001*	5,2 ± 0,4	<0,01* 0,003**	5,2 ± 0,5	<0,01* ns**
Péptido C (ng/dl)	4,7 ± 2,2	2,2 ± 1,2	<0,01*	2,7 ± 1,3	<0,01* ns**	2,0 ± 1,3	<0,01* 0,020**	2,1 ± 1,6	<0,01* ns**
GT	Preop	5° día		1° mes		6° mes		12°mes	
			<i>p</i>		<i>p</i>		<i>p</i>		<i>p</i>
Glucosa (mg/dl)	113,4 ± 33,7	106,7 ± 39,7	ns*	101,1 ± 21,6	0,023* ns**	90,4 ± 21,8	0,004* ns**	96,0 ± 20,1	0,014* ns**
Insulina (µUI/ml)	22,5 ± 11,7	24,2 ± 28,6	ns*	18,7 ± 24,3	ns* ns**	11,6 ± 9,3	0,018* ns**	20,2 ± 27,2	ns* ns**
HOMA	6,4 ± 4,4	7,9 ± 10,3	ns*	4,6 ± 5,8	ns* ns**	2,8 ± 2,9	0,046* ns**	5,2 ± 7,1	ns* ns**
HbA1c (%)	6,4 ± 1,0			5,9 ± 0,8	0,001*	5,6 ± 0,7	0,008* ns**	5,6 ± 0,6	<0,01* ns**
Péptido C (ng/dl)	5,2 ± 3,2	2,6 ± 0,9	0,001*	3,4 ± 1,9	0,012* 0,009**	3,7 ± 2,1	ns* ns**	3,6 ± 2,9	0,036* ns**

BP: by-pass gástrico, GT: gastrectomía tubular, HOMA: homeostasis model assesment of insulin resistance, HbA1c: hemoglobina glicosilada, mg/dl: miligramo/decilitro, µUI/ml: micro-unidad internacional/mililitro, ng/dl: nanogramo/decilitro, preop: preoperatorio, ns: no significativo.

Cambios en la glucosa, insulina, Índice HOMA, HbA1c y péptido C al 5° día, 1, 6 y 12 meses postoperatorios con respecto a valor preoperatorio (*) y al valor inmediatamente anterior en el tiempo (**).

Tabla XXXI. Variables Postoperatorias. Evolución Analítica II.

BP	Preop	1 ^o mes		6 ^o mes		12 ^o mes	
			<i>p</i>		<i>p</i>		<i>p</i>
Colesterol Total (mg/dl)	176,9 ± 35,2	162,0 ± 34,5	0,029*	157,7 ± 34,1	<0,01* ns**	159,9 ± 28,1	<0,01* ns**
HDL-C (mg/dl)	40,5 ± 7,6	38,5 ± 9,7	0,004*	48,7 ± 16,7	0,005* <0,01**	55,3 ± 15,0	<0,01* <0,01**
LDL-C (mg/dl)	110,0 ± 30,8	100,0 ± 28,2	ns*	93,4 ± 25,5	<0,01* 0,001**	88,0 ± 22,3	<0,01* ns**
Triglicéridos (mg/dl)	130,1 ± 53,9	117,2 ± 41,4	ns*	92,3 ± 31,6	<0,01* <0,01**	85,6 ± 39,4	<0,01* ns**
PCR	1,1 ± 0,9	0,8 ± 0,7	ns*	0,5 ± 0,5	<0,01* ns**	0,4 ± 0,0	0,001* ns**
GT	Preop	1 ^o mes		6 ^o mes		12 ^o mes	
			<i>p</i>		<i>p</i>		<i>p</i>
Colesterol Total (mg/dl)	186,6 ± 41,1	182,2 ± 33,1	ns*	186,9 ± 37,4	ns* ns**	184,3 ± 15,9	ns* ns**
HDL-C (mg/dl)	42,5 ± 8,8	40,7 ± 9,7	ns*	48,4 ± 15,0	0,005* ns**	52,6 ± 14,5	<0,01* 0,007**
LDL-C (mg/dl)	109,4 ± 37,7	114,7 ± 31,6	ns*	114,5 ± 36,8	ns* ns**	109,6 ± 19,1	ns* ns**
Triglicéridos (mg/dl)	172,2 ± 72,2	149,8 ± 90,6	ns*	110,4 ± 56,0	0,004* 0,009**	110,1 ± 37,6	<0,01* ns**
PCR	0,9 ± 0,7	1,0 ± 0,7	ns*	0,5 ± 0,4	0,024* 0,010**	0,6 ± 0,5	ns* ns**

BP: by-pas gástrico, GT: gastrectomía tubular, HDL: high density lipoprotein, LDL: low density lipoprotein, PCR: proteína C reactiva, mg/dl: miligramo/decilitro, preop: preoperatorio, ns: no significativo.

Cambios en colesterol total, HDL-C, LDL-C, triglicéridos y PCR a 1, 6 y 12 meses postoperatorios con respecto a valor preoperatorio (*) y al valor inmediatamente anterior en el tiempo (**).

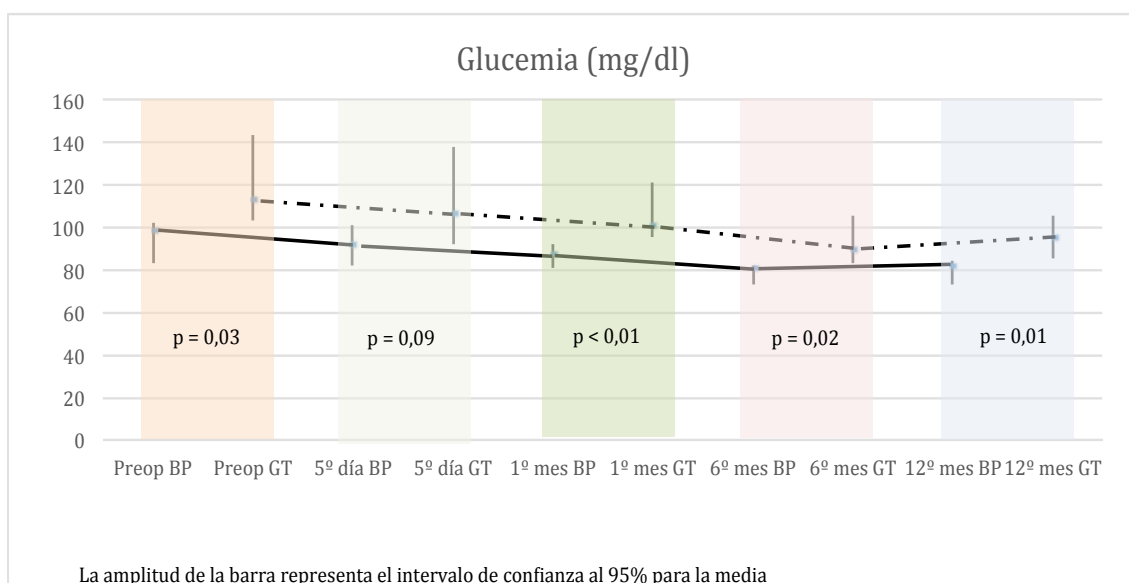
Tabla XXXII. Variables Postoperatorias. Evolución Analítica III.

BP	Preop	5º día		1º mes		6º mes		12ºmes	
			p		p		p		p
ALT (UI/L)	33,9 ± 19,4			37,6 ± 22,7	0,034*	24,2 ± 13,1	0,001* <0,01**	21,5 ± 11,0	0,001* ns**
AST (UI/L)	23,7 ± 6,9			29,1 ± 15,5	0,023*	22,5 ± 8,6	ns* 0,011**	20,1 ± 6,6	0,025* ns**
GGT (UI/L)	29,3 ± 24,5			25,1 ± 28,4	ns*	18,9 ± 27,2	0,013* ns**	14,4 ± 9,2	0,001* ns**
FA (UI/L)	72,4 ± 18,9			73,6 ± 18,3	ns*	81,5 ± 30,6	ns* ns**	82,0 ± 25,6	0,026* ns**
IL-6	1,0 ± 0,5	1,3 ± 1,0	ns*	1,0 ± 0,4	ns* ns**	1,1 ± 0,5	ns* ns**	1,1 ± 0,5	0,032* ns**
GT	Preop	5º día		1º mes		6º mes		12ºmes	
			p		p		p		p
ALT (UI/L)	30,4 ± 20,7			29,4 ± 20,6	ns*	18,6 ± 10,6	0,033* 0,029**	26,0 ± 22,7	ns* ns**
AST (UI/L)	22,0 ± 8,3			24,8 ± 10,0	ns*	18,2 ± 4,9	ns* ns**	24,6 ± 12,9	ns* ns**
GGT (UI/L)	34,0 ± 24,9			29,0 ± 19,1	ns*	23,4 ± 21,4	ns* ns**	41,6 ± 54,1	ns* ns**
FA (UI/L)	79,5 ± 27,2			80,3 ± 25,6	ns*	76,7 ± 28,0	ns* ns**	88,2 ± 35,9	ns* ns**
IL-6	0,9 ± 0,2	0,8 ± 0,4	ns*	1,0 ± 0,0	ns* ns**	1,0 ± 0,2	ns* ns**	1,0 ± 0,0	ns* ns**

BP: by-pass gástrico, GT: gastrectomía tubular, AST: aspartato aminotransferasa, ALT: alanine aminotransferase, Y-GT: gamma-glutamilttransferasa, FA: fosfatasa alcalina, IL-6: interleuquina 6, UI/L: unidad internacional/litro, preop: preoperatorio, ns: no significativo.

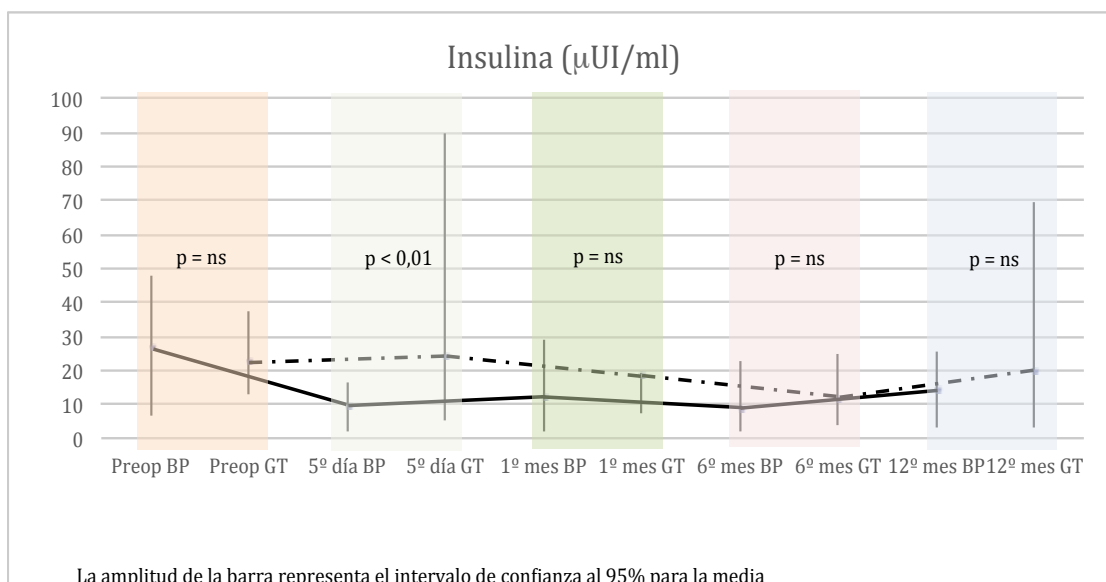
Cambios evolutivos en AST, ALT, GGT, FA e IL-6 al 5º día, 1, 6 y 12 meses postoperatorios con respecto a valor preoperatorio (*) y al valor inmediatamente anterior en el tiempo (**).

Figura 23. Variable Postoperatoria Analítica: Glucemia.



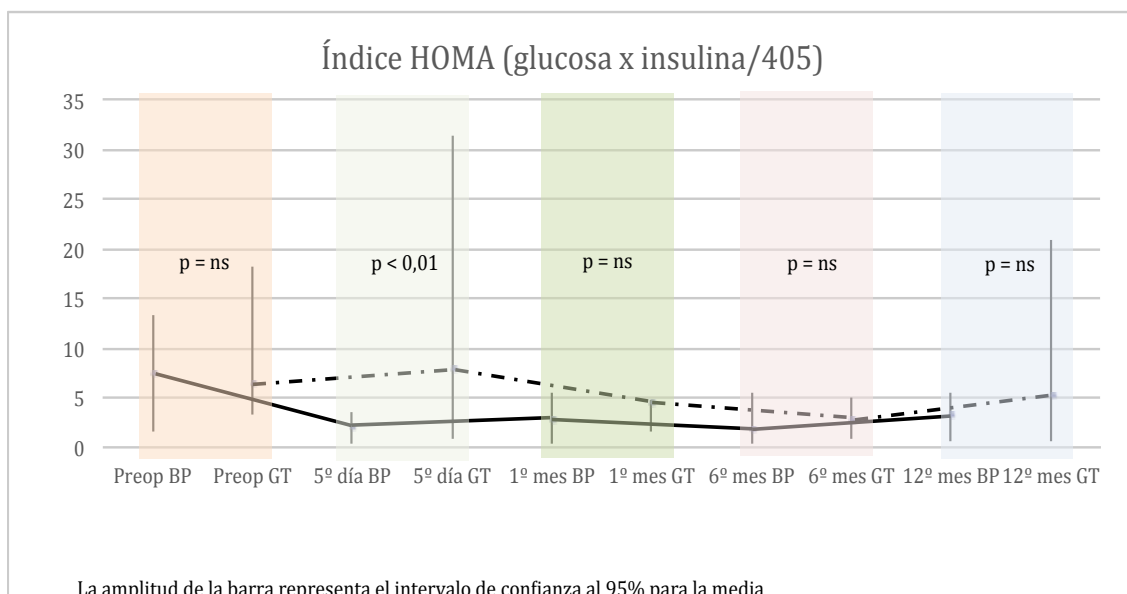
BP: by-pass gástrico, GT: gastrectomía tubular, mg/dl: miligramo/decilitro, preop: preoperatorio, ns: no significativo.

Figura 24. Variable Postoperatoria Analítica: Insulina.



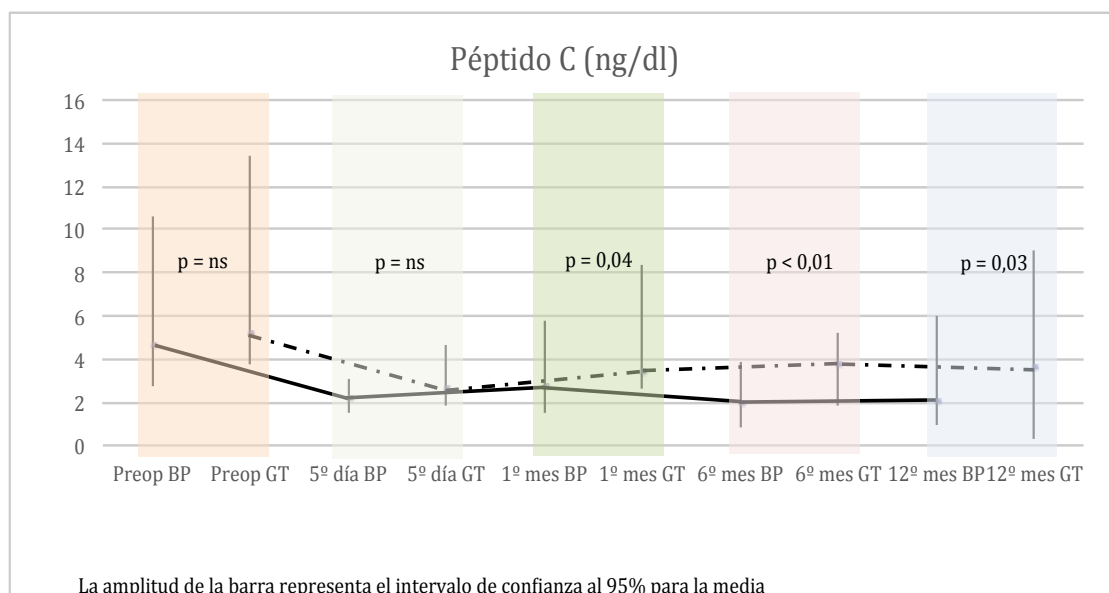
BP: by-pass gástrico, GT: gastrectomía tubular, µUI/ml: micro-unidad internacional/mililitro, preop: preoperatorio, ns: no significativo.

Figura 25. Variable Postoperatoria Analítica: Índice HOMA.



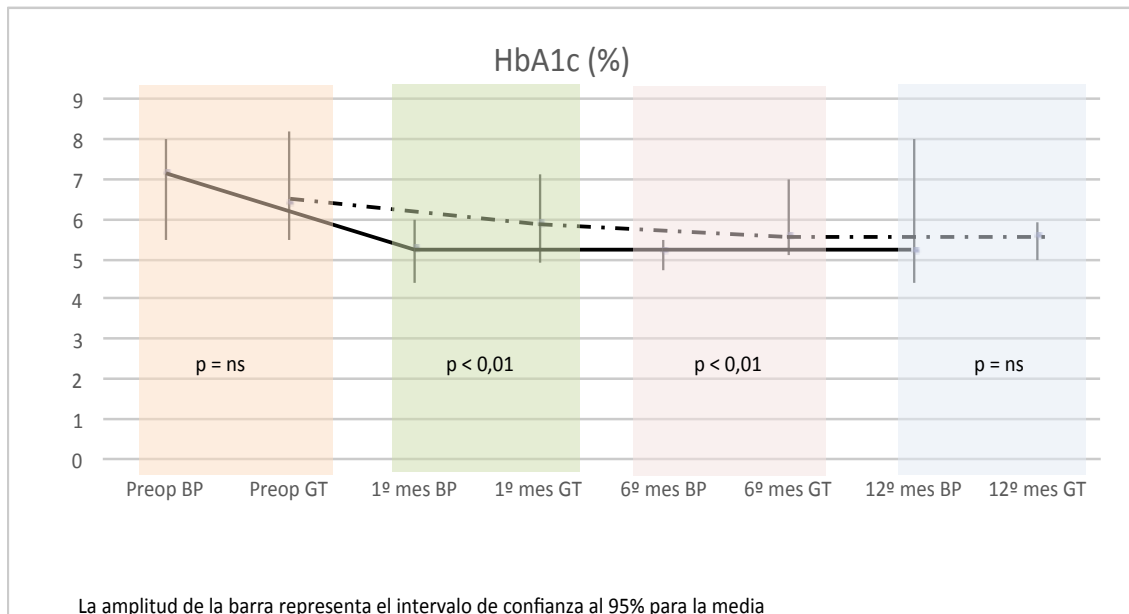
BP: by-pass gástrico, GT: gastrectomía tubular, HOMA: homeostasis model assessment of insulin resistance, preop: preoperatorio, ns: no significativo.

Figura 26. Variable Postoperatoria Analítica: Péptido C.



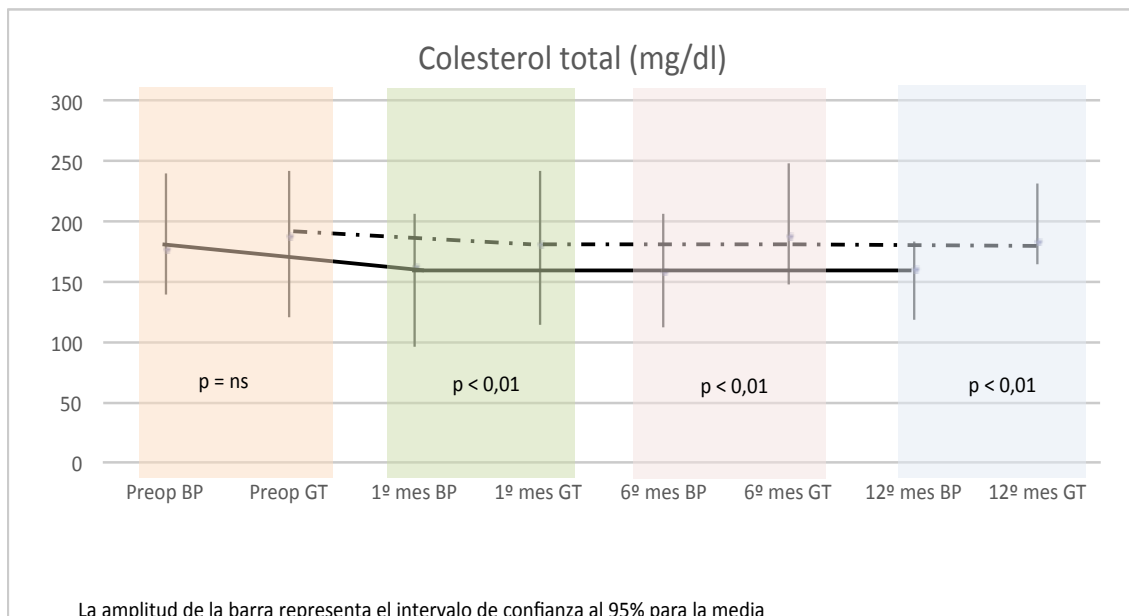
BP: by-pass gástrico, GT: gastrectomía tubular, ng/dl: nanogramo/decilitro, preop: preoperatorio, ns: no significativo.

Figura 27. Variable Postoperatoria Analítica: HbA1c.



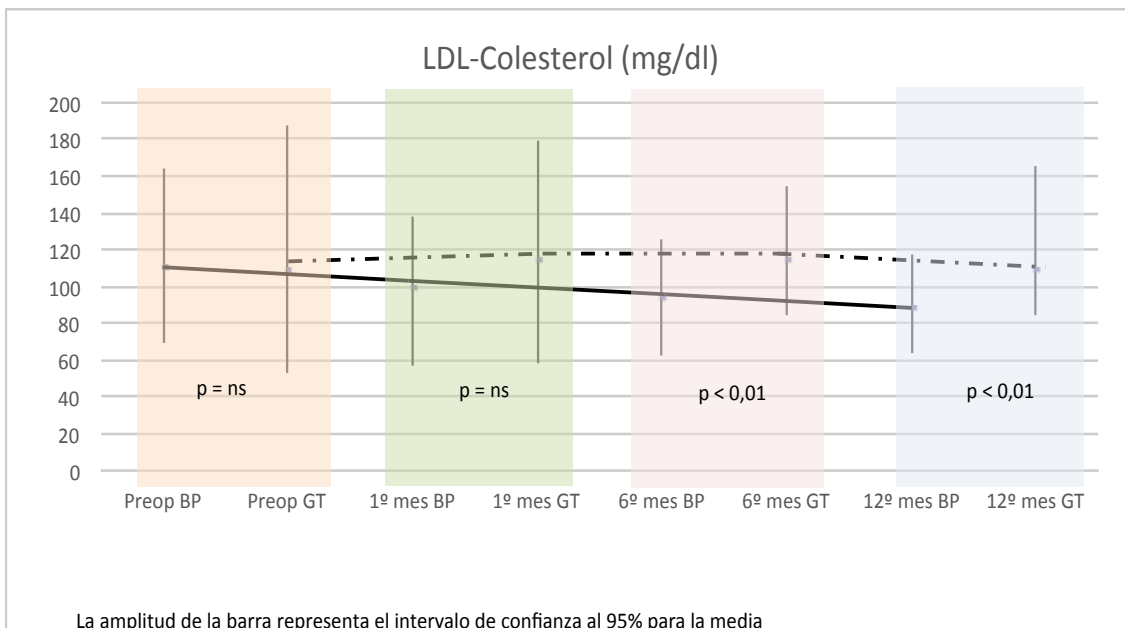
BP: by-pass gástrico, GT: gastrectomía tubular, HbA1c: hemoglobina glicosilada, preop: preoperatorio, ns: no significativo.

Figura 28. Variable Postoperatoria Analítica: Colesterol Total.



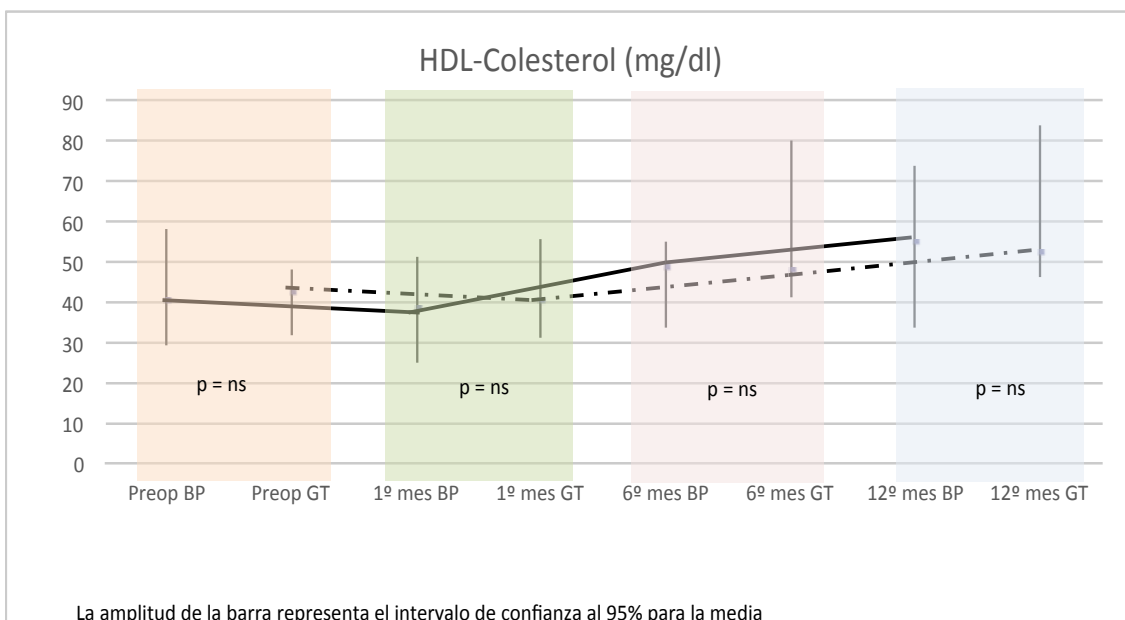
BP: by-pass gástrico, GT: gastrectomía tubular, mg/dl: miligramo/decilitro, preop: preoperatorio, ns: no significativo.

Figura 29. Variable Postoperatoria Analítica: LDL-Colesterol.



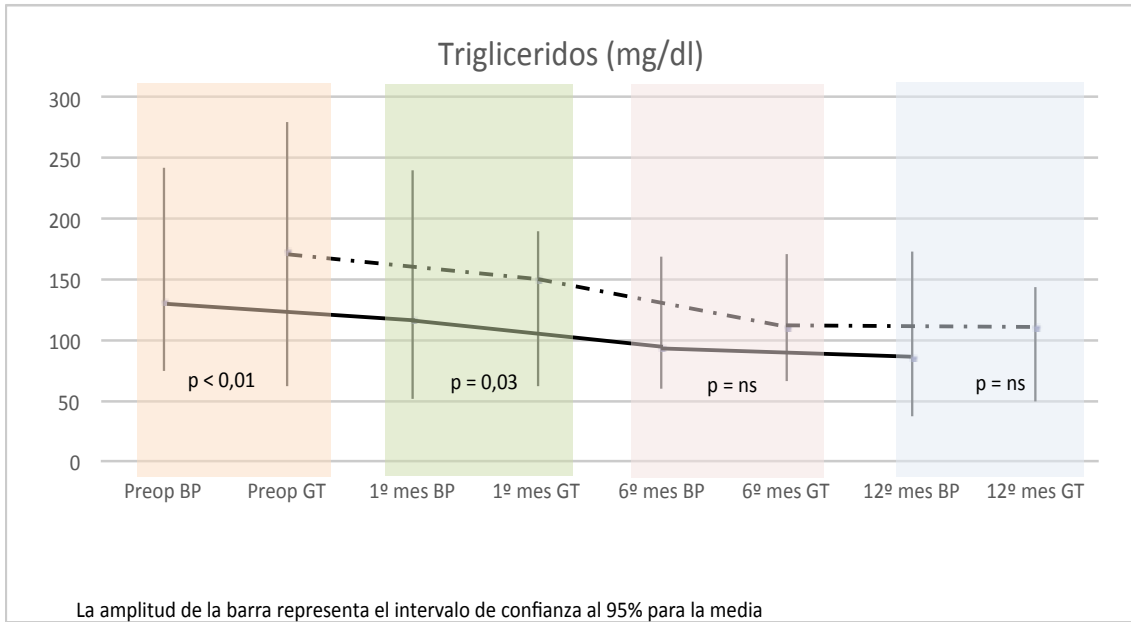
BP: by-pass gástrico, GT: gastrectomía tubular, LDL: low density lipoprotein, mg/dl: miligramo/decilitro, preop: preoperatorio, ns: no significativo.

Figura 30. Variable Postoperatoria Analítica: HDL-Colesterol.



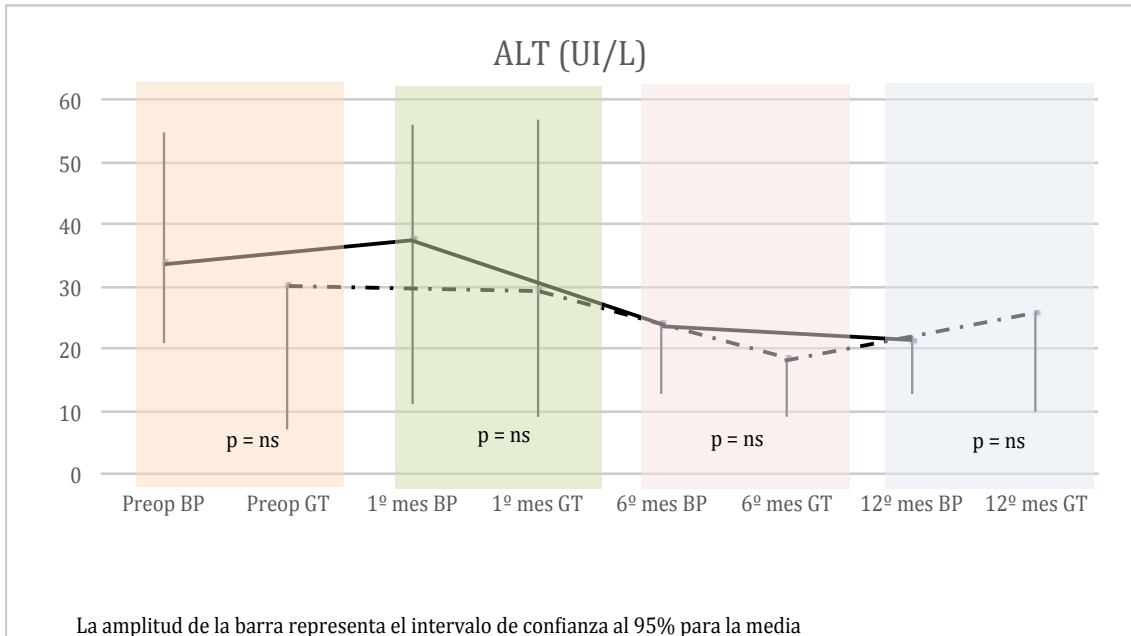
BP: by-pass gástrico, GT: gastrectomía tubular, HDL: high density lipoprotein, mg/dl: miligramo/decilitro, preop: preoperatorio, ns: no significativo.

Figura 31. Variable Postoperatoria Analítica: Triglicéridos.



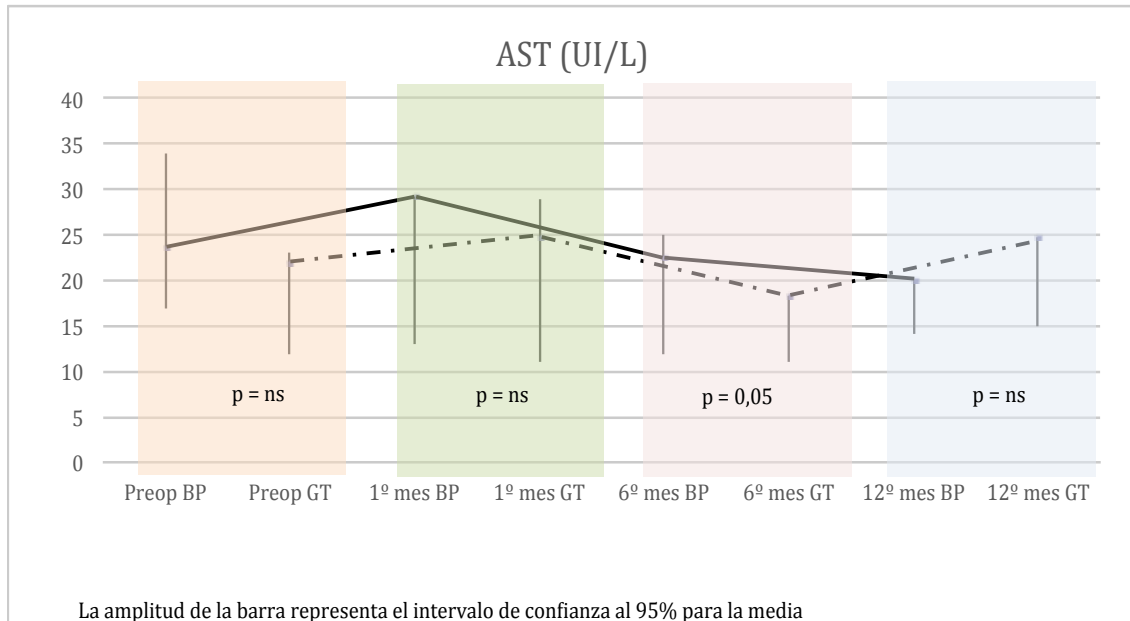
BP: by-pass gástrico, GT: gastrectomía tubular, mg/dl: miligramos/decilitro, preop: preoperatorio, ns: no significativo.

Figura 32. Variable Postoperatoria Analítica: Alanina aminotransferasa (ALT).



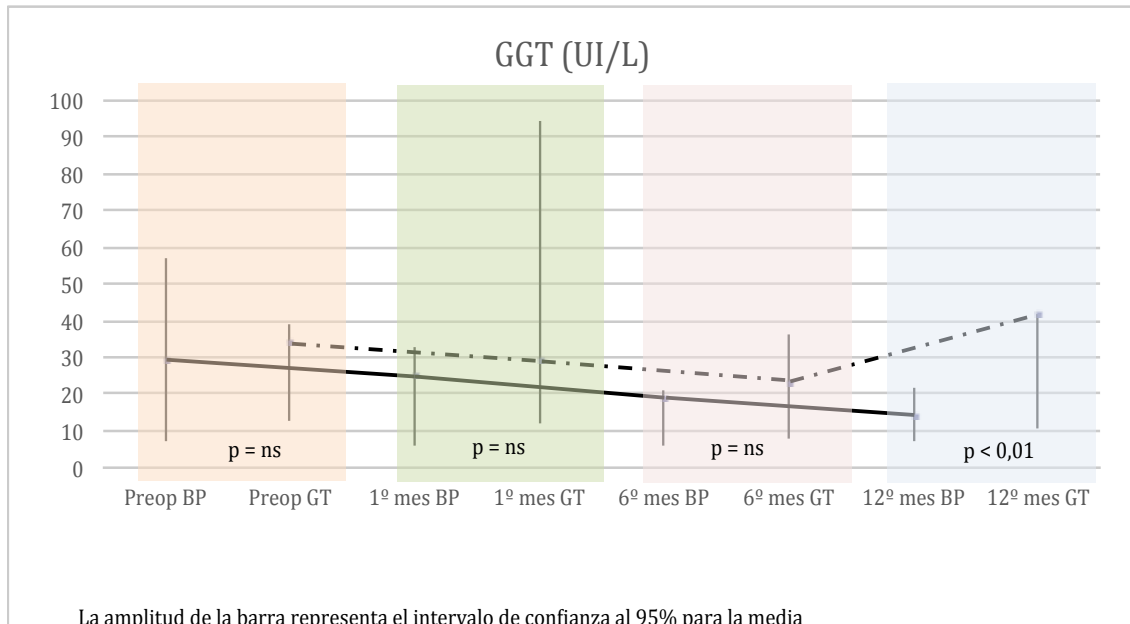
BP: by-pass gástrico, GT: gastrectomía tubular, ALT: alanina aminotransferasa, UI/L: unidad internacional/litro, preop: preoperatorio, ns: no significativo.

Figura 33. Variable Postoperatoria Analítica: Aspartato aminotransferasa (AST).



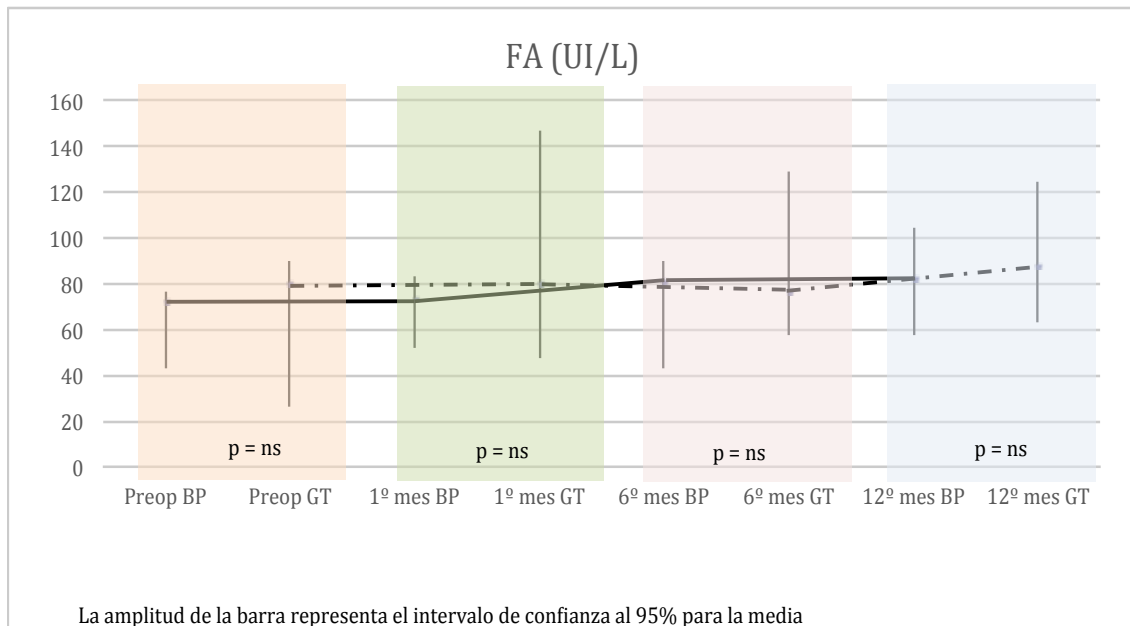
BP: by-pass gástrico, GT: gastrectomía tubular, AST: aspartato aminotransferasa, UI/L: unidad internacional/litro, preop: preoperatorio, ns: no significativo.

Figura 34. Variable Postoperatoria Analítica: Gamma-glutamilttransferasa (GGT).



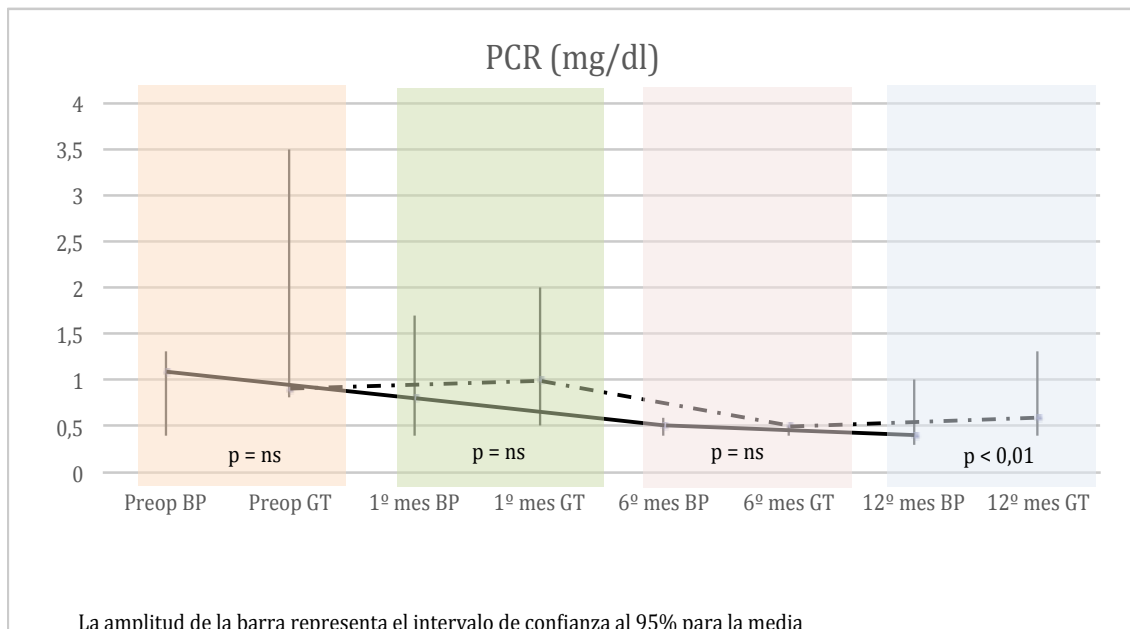
BP: by-pass gástrico, GT: gastrectomía tubular, GGT: gamma-glutamilttransferasa, UI/L: unidad internacional/litro, preop: preoperatorio, ns: no significativo.

Figura 35. Variable Postoperatoria Analítica: Fosfatasa alcalina (FA).



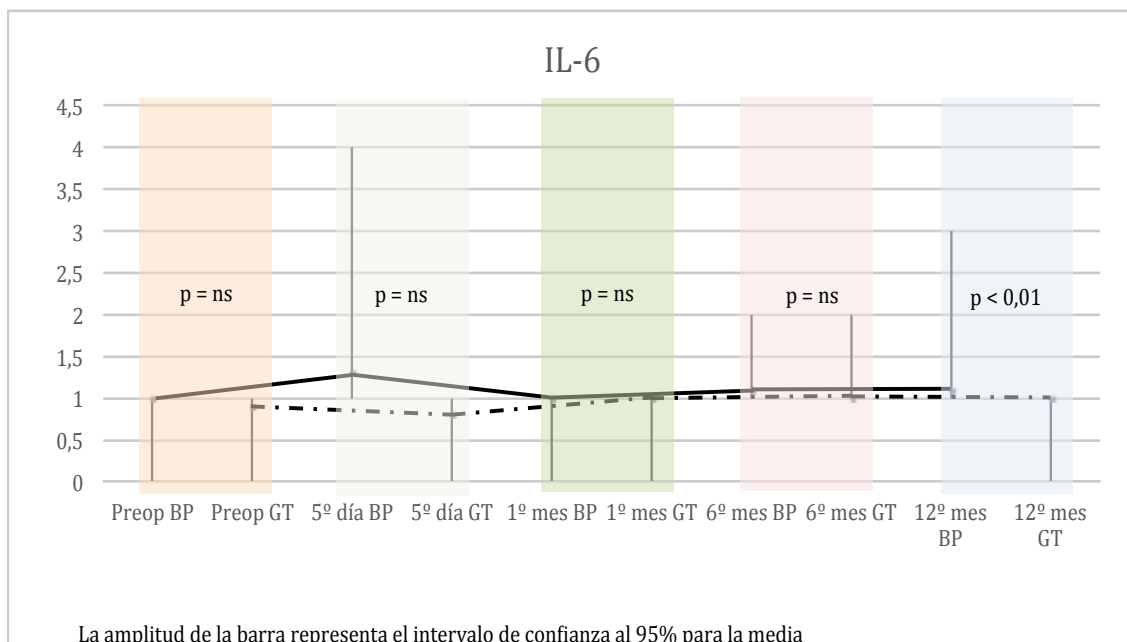
BP: by-pass gástrico, GT: gastrectomía tubular, FA: fosfatasa alcalina, UI/L: unidad internacional/litro, preop: preoperatorio, ns: no significativo.

Figura 36. Variable Postoperatoria Analítica: Proteína C Reactiva (PCR).



BP: by-pass gástrico, GT: gastrectomía tubular, PCR: proteína C reactiva, mg/dl: miligramo/decilitro, preop: preoperatorio, ns: no significativo.

Figura 37. Variable Postoperatoria Analítica: Interleuquina (IL-6).



BP: by-pass gástrico, GT: gastrectomía tubular, IL-6: interleuquina 6, preop: preoperatorio, ns: no significativo.

Tabla XXXIII. Comorbilidades Postoperatorias. Remisión (R) y no Remisión (NR) a los 12 meses de seguimiento.

Comorbilidades	By-pass gástrico		Gastrectomía Tubular		p
	NR	R	NR	R	
DM tipo 2	7 (32%)	68%	7 (23%)	77%	ns
HTA	8 (20%)	80%	6 (14%)	86%	ns
SAOS	7 (18%)	82%	7 (17%)	83%	ns
Hipercolesterolemia	2 (10%)	90%	2 (12%)	88%	ns
Hipertrigliceridemia	1 (10%)	90%	2 (25%)	75%	ns

DM tipo 2: diabetes mellitus tipo 2, HTA: hipertensión arterial, SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño, NR: no remisión, R: remisión, ns: no significativo.

Tabla XXXIV. Comorbilidades Postoperatorias: Mejoría o Remisión parcial al 5° día de la DM tipo 2.

		Tipo intervención		Total	p
		By-pass gástrico	Gastrectomía tubular		
REMISIÓN PARCIAL 5° DÍA DM tipo 2	SI	10 (45,5%)	5 (16,6%)	15 (28,8%)	0,020
	NO	12 (54,5%)	25 (83,4%)	37 (71,2%)	
Total		22	30	52 (100%)	

DM tipo 2: diabetes mellitus tipo 2.

Tabla XXXV. Comorbilidades Postoperatorias: Mejoría o Remisión parcial al 1° mes de la DM tipo 2.

		Tipo intervención		Total	p
		By-pass gástrico	Gastrectomía tubular		
REMISIÓN PARCIAL 1° MES DM tipo 2	SI	15 (68%)	18 (60%)	33 (63,5%)	ns
	NO	7 (32%)	12 (40%)	19 (36,5%)	
Total		22	30	52 (100%)	

DM tipo 2: diabetes mellitus tipo 2, ns: no significativo.

Tabla XXXVI. Comorbilidades Postoperatorias: Mejoría o Remisión parcial al 6° mes de la DM tipo 2.

		Tipo intervención		Total	p
		By-pass gástrico	Gastrectomía tubular		
REMISIÓN PARCIAL 6° MES DM tipo 2	SI	18 (81,8%)	23 (77%)	41 (78,8%)	ns
	NO	4 (18,2%)	7 (23%)	12 (21,2%)	
Total		22	30	52 (100%)	

DM tipo 2: diabetes mellitus tipo 2, ns: no significativo.

Tabla XXXVII. Comorbilidades Postoperatorias: Remisión completa a los 12° meses de la DM tipo 2.

		Tipo intervención		Total	p
		By-pass gástrico	Gastrectomía tubular		
REMISIÓN COMPLETA 12° MES DM tipo 2	SI	15 (68%)	23 (77%)	38 (73,1%)	ns
	NO	7 (32%)	7 (23%)	14 (26,9%)	
Total		22	30	52 (100%)	

DM tipo 2: diabetes mellitus tipo 2, ns: no significativo.

Tabla XXXVIII. Comorbilidades Postoperatorias: Remisión de la HTA a los 12 meses.

		Tipo intervención		Total	p
		By-pass gástrico	Gastrectomía tubular		
REMISIÓN 12° MES HTA	SI	32 (80%)	38 (86,3%)	70 (83,3%)	ns
	NO	8 (20%)	6 (13,7%)	14 (16,7%)	
Total		40	44	84 (100%)	

HTA: hipertensión arterial, ns: no significativo.

Tabla XXXIX. Comorbilidades Postoperatorias: Remisión del SAOS a los 12 meses.

		Tipo intervención		Total	p
		By-pass gástrico	Gastrectomía tubular		
REMISIÓN 12° MES SAOS	SI	32 (82%)	35 (83%)	67 (82,7%)	ns
	NO	7 (18%)	7 (17%)	14 (17,3%)	
Total		39	42	81 (100%)	

SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño, ns: no significativo.

Tabla XL. Comorbilidades Postoperatorias: Remisión de la Hipercolesterolemia a los 12 meses.

		Tipo intervención		Total	p
		By-pass gástrico	Gastrectomía tubular		
REMISIÓN 12° MES HPCOL	SI	18 (90%)	15 (88%)	33 (89,1%)	ns
	NO	2 (10%)	2 (12%)	4 (10,9%)	
Total		20	17	37 (100%)	

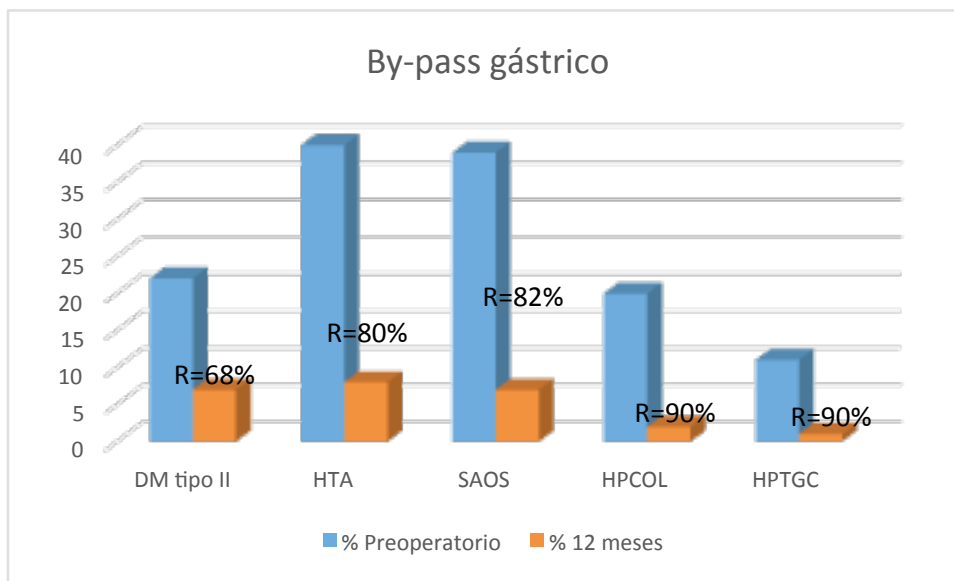
HPCOL: hipercolesterolemia, ns: no significativo.

Tabla XLI. Comorbilidades Postoperatorias: Remisión de la Hipertrigliceridemia a los 12 meses.

		Tipo intervención		Total	p
		By-pass gástrico	Gastrectomía tubular		
REMISIÓN 12° MES HPTGC	SI	10 (90%)	6 (75%)	16 (84,2%)	ns
	NO	1 (10%)	2 (25%)	3 (15,8%)	
Total		11	8	19 (100%)	

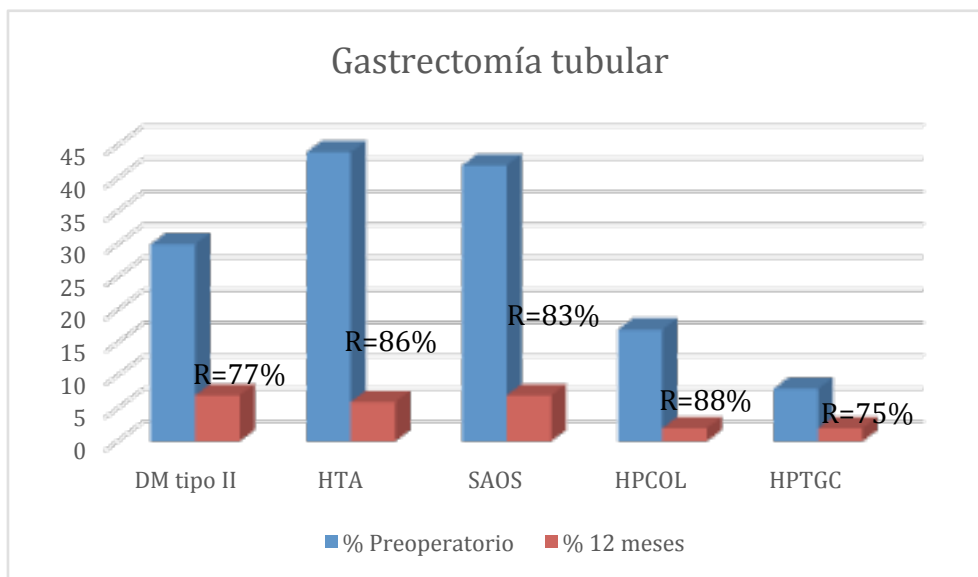
HPTGC: hipertrigliceridemia, ns: no significativo.

Figura 38. Evolución comorbilidades en el by-pass gástrico a los 12 meses.



DM tipo2: diabetes mellitus tipo 2, HTA: hipertensión arterial, SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño, HPCOL: hipercolesterolemia, HPTGC: hipertrigliceridemia, R: remisión.

Figura 39. Evolución comorbilidades en la gastrectomía tubular a los 12 meses.



DM tipo2: diabetes mellitus tipo 2, HTA: hipertensión arterial, SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño, HPCOL: hipercolesterolemia, HPTGC: hipertrigliceridemia, R: remisión.

Tabla XLII. Variables predictoras de remisión de la DM tipo 2 a los 12 meses

	Remisión DM tipo 2	Remisión DM tipo 2	Odds Ratio (OR) 95% IC
	(12 meses) SI n=38	(12 meses) NO n=14	
Edad (años)	44,7 ± 9,2	48,2 ± 8,8	0,95 (0,87-1,05) p=0,35
Duración DM:			1
≤5 años **	33 (86,8%)	8 (57,2%)	0,42 (0,07-2,54) p=0,34
>5años ≤10 años	4 (10,5%)	3 (21,4%)	0,24 (0,01-4,38) p=0,33
>10 años	1 (2,7%)	3 (21,4%)	
Técnica Quirúrgica:			
BP** /GT	15 (39,5%) /23 (60,5%)	7 (50%) /7 (50%)	1,58 (0,39-6,48) p=0,52
Péptido C Preop. (ng/dl)	6,0 ± 3,5	5,5 ± 3,0	1,10 (0,08-15,53) p=0,94

*IC: intervalo de confianza; **: indicador referencia de variable categórica

BP: by-pass gástrico; GT: gastrectomía tubular

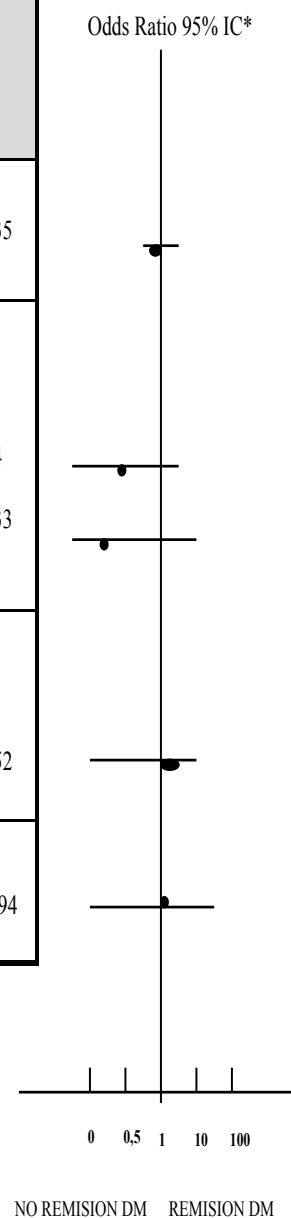


Figura 40. Pacientes incluidos en el Estudio Hormonal.

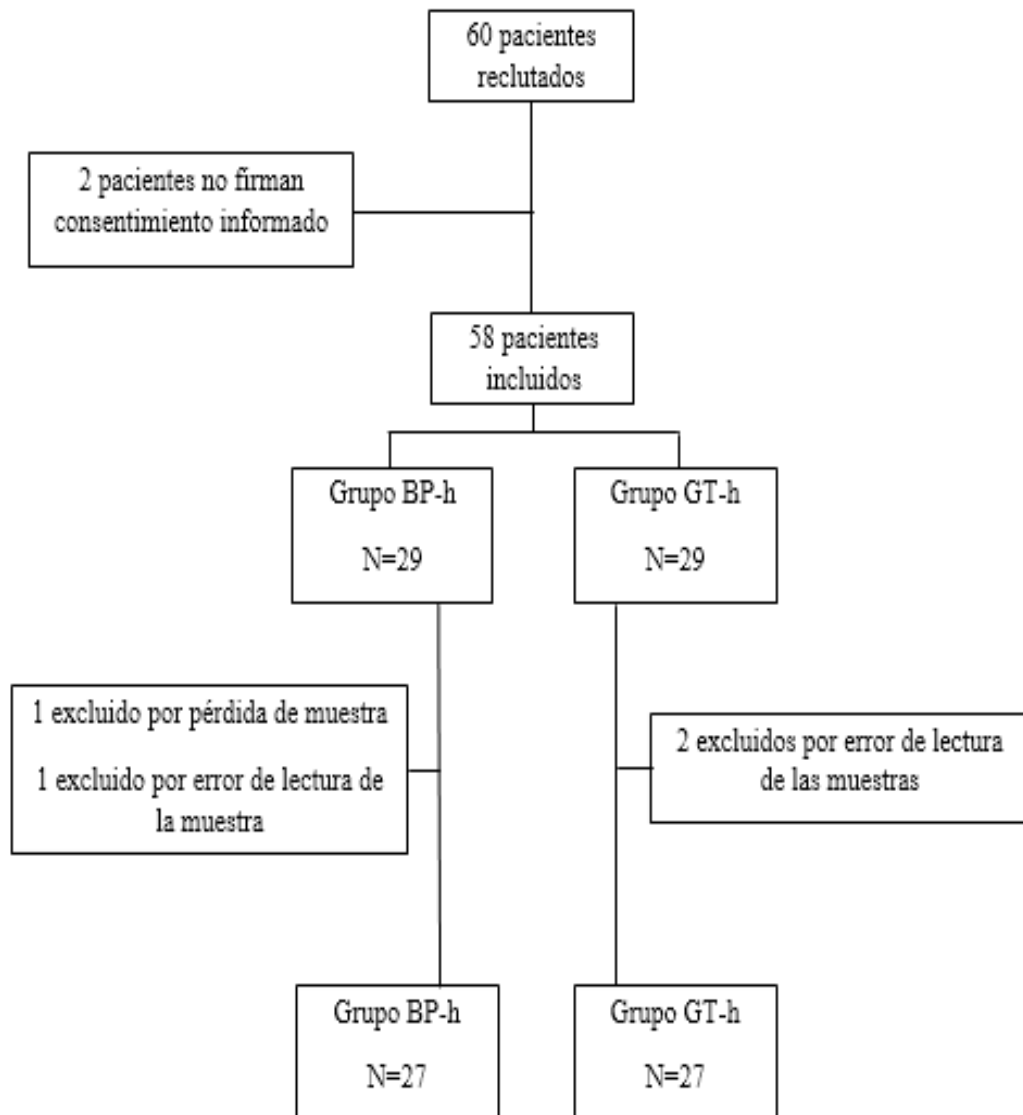
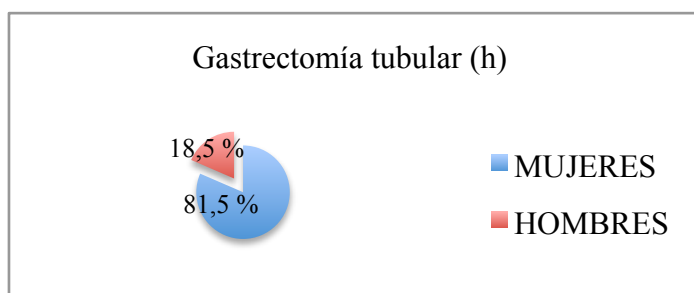
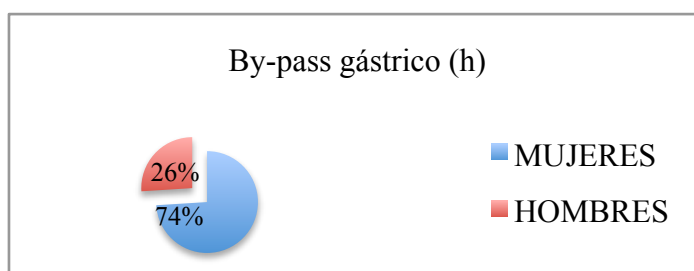


Tabla XLIII. Variables demográficas preoperatorias (Estudio Hormonal).

	By-pass gástrico (BP-h) n=27	Gastrectomía tubular (GT-h) n=27	p
Sexo (hombre/mujer)	7/20	5/22	ns
Edad (media y σ)	41,0 \pm 10,8	45,6 \pm 8,2	ns
Peso (kg) (media y σ)	121,8 \pm 11,8	117,5 \pm 18,5	ns
Talla (cm) (media y σ)	165,7 \pm 7,7	161,8 \pm 9,1	ns
IMC (kg/talla²) (media y σ)	46,1 \pm 4,1	44,8 \pm 4,9	ns
Peso ideal (kg) (media y σ)	61,8 \pm 5,7	58,5 \pm 6,9	ns

IMC: índice de masa corporal, kg: kilogramo, kg/m²: kilogramo/metro cuadrado, cm: centímetro, ns: no significativo.

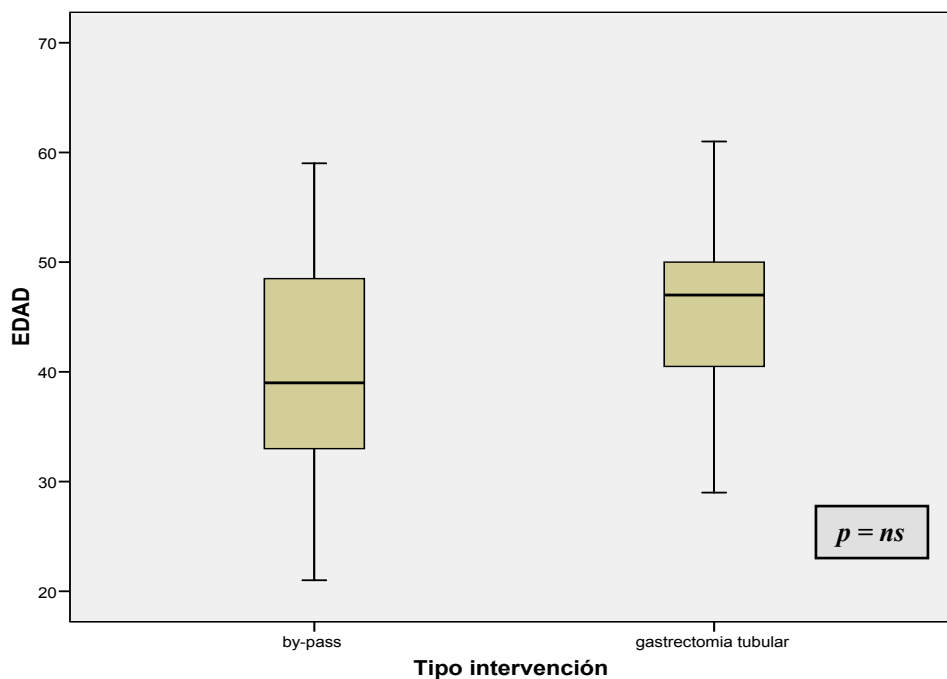
Figura 41. Distribución por sexo (Estudio Hormonal).



$p = ns$

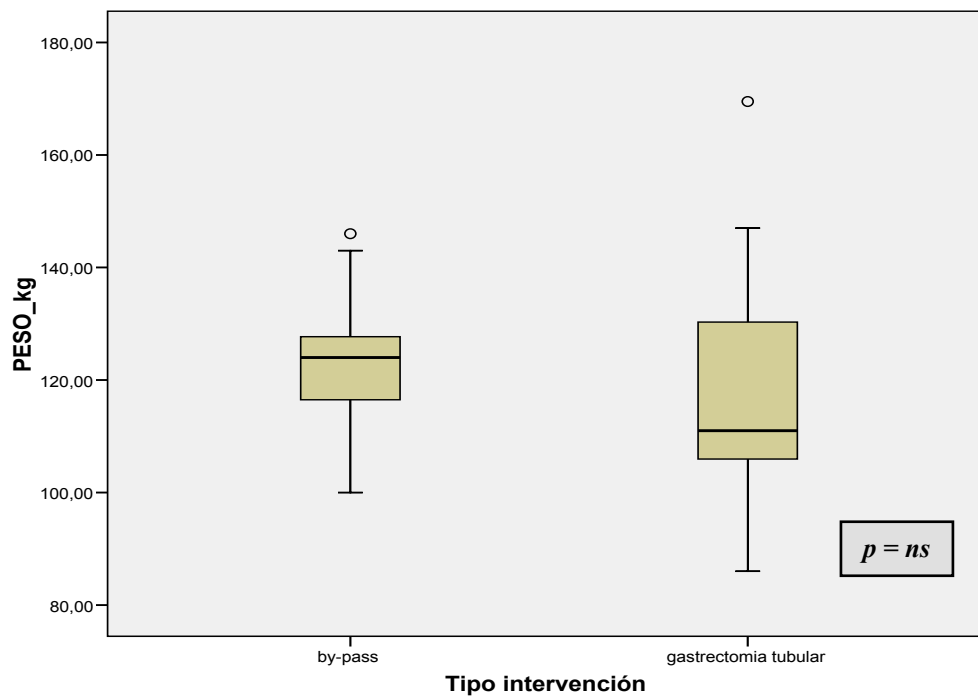
ns: no significativo.

Figura 42. Distribución por edad (Estudio Hormonal).



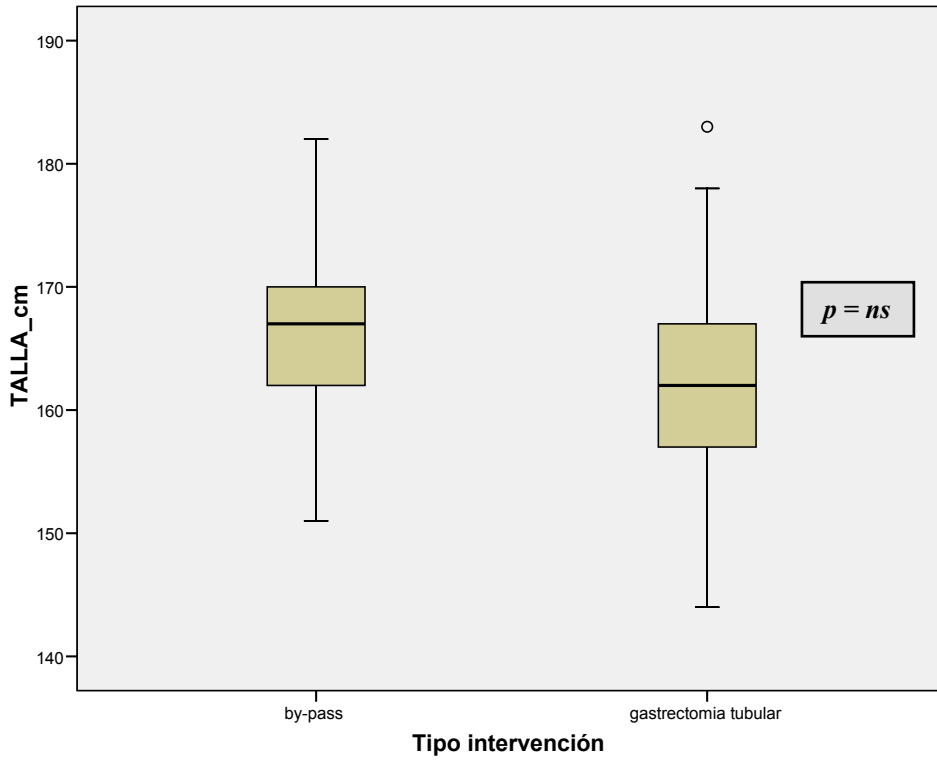
ns: no significativo.

Figura 43. Distribución por peso preoperatorio (Estudio Hormonal).



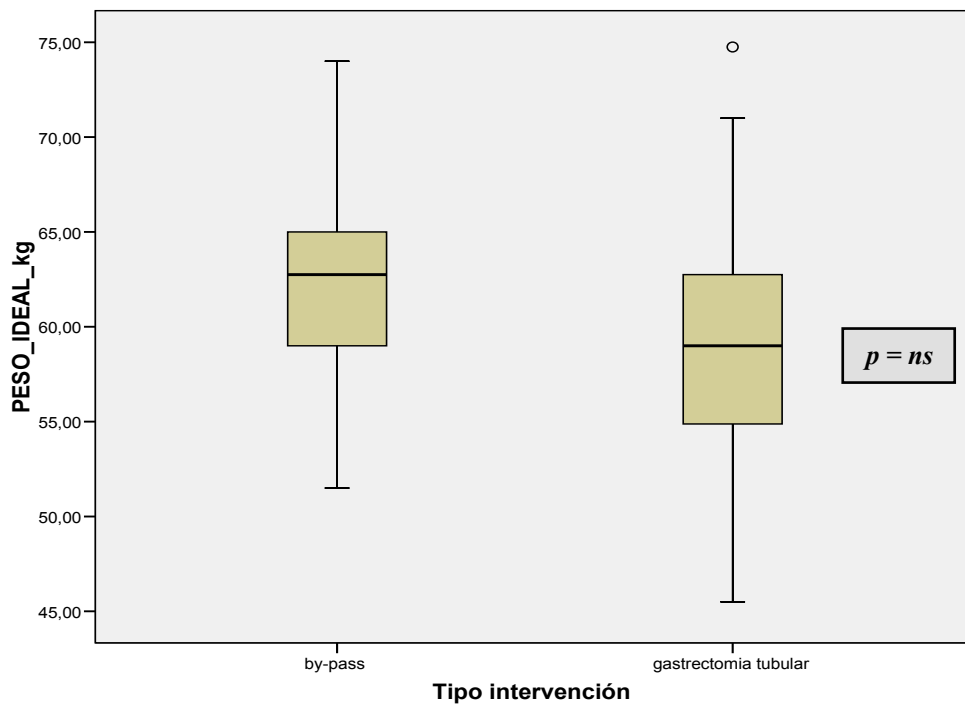
kg: kilogramo, ns: no significativo.

Figura 44. Distribución por talla (Estudio Hormonal).



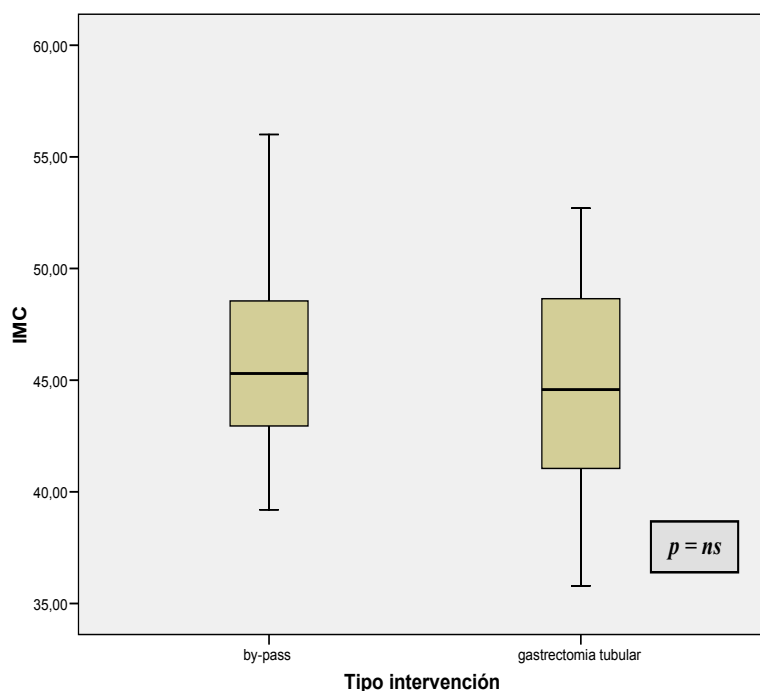
cm: centímetro, ns: no significativo.

Figura 45. Distribución por peso ideal (Estudio Hormonal).



Kg: kilogramo, ns: no significativo.

Figura 46. Distribución por IMC preoperatorio (Estudio Hormonal).



IMC: índice de masa corporal, ns: no significativo.

Tabla XLIV. Distribución de DM tipo 2 preoperatoria (Estudio Hormonal).

		Tipo intervención		Total	p
		BP-h	GT-h		
DM tipo 2 preoperatoria	SI	4 (14,8%)	12 (44,4%)	16 (29,6%)	0,017
	NO	23 (85,2%)	15 (55,6%)	38 (70,4%)	
Total		27	27	54 (100%)	

BP-h: by-pass gástrico hormonal, GT-h: gastrectomía tubular hormonal, DM tipo 2: diabetes mellitus tipo 2.

Tabla XLV. Duración de DM tipo 2 (Estudio Hormonal).

		Tipo intervención		Total	p
		BP-h	GT-h		
DM tipo 2 preoperatoria: Duración	≤5 años	3 (75%)	7 (58,3%)	10 (62,5%)	ns
	>5 años ≤10 años	1 (25%)	3 (25%)	4 (25%)	
	>10 años	0 (0%)	2 (16,7%)	2 (12,5%)	
Total		4	12	16 (100%)	

BP-h: by-pass gástrico hormonal, GT-h: gastrectomía tubular hormonal, DM tipo 2: diabetes mellitus tipo 2.

Tabla XLVI. Tratamiento preoperatorio de la DM tipo 2 (Estudio Hormonal).

		Tipo intervención		Total	p
		BP-h	GT-h		
DM tipo 2: Tratamiento preoperatorio	DIETA	0 (0%)	1 (8,3%)	1 (6,2%)	ns
	ADOs	3 (75%)	8 (66,7%)	11 (68,8%)	
	INSULIN	0 (0%)	1 (8,3%)	1 (6,2%)	
	AMBOS	1 (25%)	2 (16,7%)	3 (18,8%)	
Total		4	12	16 (100%)	

BP-h: by-pass gástrico hormonal, GT-h: gastrectomía tubular hormonal, DM tipo 2: diabetes mellitus tipo 2, ADOs: antidiabéticos orales, INSULIN: insulina, AMBOS: antidiabéticos e insulina, ns: no significativo.

Tabla XLVII. Distribución de HTA preoperatoria (Estudio Hormonal).

		Tipo intervención		Total	p
		BP-h	GT-h		
HTA preoperatoria	SI	11 (40,7%)	11 (40,7%)	22 (40,7%)	ns
	NO	16 (59,3%)	16 (59,3%)	32 (59,3%)	
Total		27	27	54 (100%)	

BP-h: by-pass gástrico hormonal, GT-h: gastrectomía tubular hormonal, HTA: hipertensión arterial, ns: no significativo.

Tabla XLVIII. Duración de HTA (Estudio Hormonal).

		Tipo intervención		Total	p
		BP-h	GT-h		
HTA preoperatoria: Duración	≤5 años	9 (81,8%)	8 (72,3%)	17 (77,3%)	ns
	>5 años ≤10 años	2 (18,2%)	2 (18,2%)	4 (18,2%)	
	>10 años	0 (0%)	1 (9,5%)	1 (4,5%)	
Total		11	11	22 (100%)	

BP-h: by-pass gástrico hormonal, GT-h: gastrectomía tubular hormonal, HTA: hipertensión arterial, ns: no significativo.

Tabla XLIX. Tratamiento preoperatorio de la HTA (Estudio Hormonal).

		Tipo intervención		Total	p
		BP-h	GT-h		
HTA: Tratamiento preoperatorio	0 FCOS	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	ns
	1 FCOS	11 (100%)	10 (90,9%)	21 (95,5%)	
	2 FCOS	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
	3 FCOS	0 (0%)	1 (9,1%)	1 (4,5%)	
Total		11	11	22 (100%)	

BP-h: by-pass gástrico hormonal, GT-h: gastrectomía tubular hormonal, HTA: hipertensión arterial, FCOS: fármacos, ns: no significativo.

Tabla L. Distribución del SAOS preoperatorio (Estudio Hormonal).

		Tipo intervención		Total	p
		BP-h	GT-h		
SAOS preoperatorio	SI	11 (40,7%)	20 (74,1%)	31 (57,4%)	0,013
	NO	16 (59,3%)	7 (25,9%)	23 (42,6%)	
Total		27	27	54 (100%)	

BP-h: by-pass gástrico hormonal, GT-h: gastrectomía tubular hormonal, SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño, ns: no significativo.

Tabla LI. Tratamiento preoperatorio del SAOS (Estudio Hormonal).

		Tipo intervención		Total	p
		BP-h	GT-h		
SAOS: Tratamiento preoperatorio	CPAP	10 (90,9%)	20 (100%)	30 (96,8%)	ns
	No	1 (9,1%)	0 (0%)	1 (3,2%)	
Total		11	20	31(100%)	

BP-h: by-pass gástrico hormonal, GT-h: gastrectomía tubular hormonal, SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño, CPAP: presión aérea positiva continua, ns: no significativo.

Tabla LII. Distribución de Hipercolesterolemia preoperatoria (Estudio Hormonal).

		Tipo intervención		Total	p
		BP-h	GT-h		
HIPERCOLESTEROLEMIA preoperatoria	SI	9 (33,3%)	12 (44,4%)	21 (38,9%)	ns
	NO	18 (66,7%)	15 (55,6%)	33 (61,1%)	
Total		27	27	54 (100%)	

BP-h: by-pass gástrico hormonal, GT-h: gastrectomía tubular hormonal, ns: no significativo.

Tabla LIII. Tratamiento preoperatorio de la Hipercolesterolemia (Estudio Hormonal).

		Tipo intervención		Total	p
		BP-h	GT-h		
HIPERCOLESTEROLEMIA: Tratamiento preoperatorio	Si	4 (44,4%)	8 (66,7%)	12 (57,1%)	ns
	No	5 (55,6%)	4 (33,3%)	9 (42,9%)	
Total		9	12	21 (100%)	

BP-h: by-pass gástrico hormonal, GT-h: gastrectomía tubular hormonal, ns: no significativo.

Tabla LIV. Distribución de Hipertrigliceridemia preoperatoria (Estudio Hormonal).

		Tipo intervención		Total	p
		BP-h	GT-h		
HIPERTRIGLICERIDEMIA preoperatoria	SI	3 (11,1%)	6 (22,2%)	9 (16,7%)	ns
	NO	24 (88,9%)	21 (77,8%)	45 (83,3%)	
Total		27	27	54 (100%)	

BP-h: by-pass gástrico hormonal, GT-h: gastrectomía tubular hormonal, ns: no significativo.

Tabla LV. Tratamiento preoperatorio de la Hipertrigliceridemia (Estudio Hormonal).

		Tipo intervención		Total	p
		BP-h	GT-h		
HIPERTRIGLICERIDEMIA: Tratamiento preoperatorio	Si	0 (0%)	5 (83,3%)	5 (55,6%)	0,018
	No	3 (100%)	1 (16,7%)	4 (44,4%)	
Total		3	6	9 (100%)	

BP-h: by-pass gástrico hormonal, GT-h: gastrectomía tubular hormonal.

Tabla LVI. Comorbilidades preoperatorias (Estudio Hormonal).

	N=54	By-pass gástrico (BP-h) n=27	Gastrectomía tubular (GT-h) n=27	p
Comorbilidades				
DM tipo 2	16 (29,6%)	4 (14,8%)	12 (44,4%)	0,017
HTA	22 (40,7%)	11 (40,7%)	11 (40,7%)	ns
SAOS	31 (57,4%)	11 (40,7%)	20 (74,1%)	0,013
Hipercolesterolemia	21 (38,9%)	9 (33,3%)	12 (44,4%)	ns
Hipertrigliceridemia	9 (16,7%)	3 (11,1%)	6 (22,2%)	ns

DM tipo 2: diabetes mellitus tipo 2, HTA: hipertensión arterial, SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño, ns: no significativa.

Tabla LVII. Clasificación de Riesgo Preoperatorio ASA (Estudio Hormonal).

		Tipo intervención		Total	p
		BP-h	GT-h		
ASA	III	27 (100%)	27 (100%)	54(100%)	ns
Total		27	27	54 (100%)	

BP-h: by-pass gástrico hormonal, GT-h: gastrectomía tubular hormonal, ASA: American Society of Anesthesiologists, ns: no significativo.

Tabla LVIII. Variables Postoperatorias. Evolución ponderal (Estudio Hormonal).

	BP-h n=27	GT-h n=27	p
Peso (media y σ) kg			
Preop	121,9 \pm 11,8	117,6 \pm 18,5	ns
1° mes	109,6 \pm 10,5	103,3 \pm 15,9	ns
3° mes	98,7 \pm 12,1	94,8 \pm 14,8	ns
6° mes	89,3 \pm 13,7	88,4 \pm 16,8	ns
12° mes	78,4 \pm 14,4	82,9 \pm 16,8	ns
PSP (media y σ) %			
1° mes	26,4 \pm 9,1	24,5 \pm 9,2	ns
3° mes	43,1 \pm 13,4	38,6 \pm 13,1	ns
6° mes	58,1 \pm 16,3	50,3 \pm 20,0	ns
12° mes	75,4 \pm 14,4	59,6 \pm 22,8	0,011
IMC (media y σ) kg/m²			
Preop	46,2 \pm 4,1	44,8 \pm 4,9	ns
1° mes	39,9 \pm 4,5	39,3 \pm 5,0	ns
3° mes	35,8 \pm 4,5	36,0 \pm 4,7	ns
6° mes	32,5 \pm 4,8	33,7 \pm 5,5	ns
12° mes	28,6 \pm 5,2	31,8 \pm 5,8	0,038
PEIMCP (media y σ) %			
1° mes	30,3 \pm 10,7	29,0 \pm 12,3	ns
3° mes	49,2 \pm 15,5	45,1 \pm 15,7	ns
6° mes	65,9 \pm 19,0	57,8 \pm 23,8	ns
12° mes	85,1 \pm 24,0	67,6 \pm 29,0	0,020

BP-h: by-pass gástrico hormonal, GT-h: gastrectomía tubular hormonal, PSP: porcentaje de sobrepeso perdido, PEIMCP: porcentaje de exceso de IMC perdido, IMC: índice de masa corporal, kg: kilogramo, kg/m²: kilogramo/metro cuadrado, preop: preoperatorio, ns: no significativo.

Tabla LIX. Variables Postoperatorias. Evolución ponderal (Estudio Hormonal).

BP-h	Preop	1 ^o mes		3 ^o mes		6 ^o mes		12 ^o meses	
			<i>p</i>		<i>p</i>		<i>p</i>		<i>p</i>
Peso (kg)	121,9 ± 11,8	109,6 ± 10,5	<0,01*	98,7 ± 12,1	<0,01* <0,01**	89,3 ± 13,7	<0,01* <0,01**	78,4 ± 14,4	<0,01* <0,01**
PSP (%)		26,4 ± 9,1		43,1 ± 13,4	<0,01**	58,1 ± 16,3	<0,01**	75,4 ± 14,4	<0,01**
IMC (kg/m²)	46,2 ± 4,1	39,9 ± 4,5	<0,01*	35,8 ± 4,5	<0,01* <0,01**	32,5 ± 4,8	<0,01* <0,01**	28,6 ± 5,2	<0,01* <0,01**
PEIMCP (%)		30,3 ± 10,7		49,2 ± 15,5	<0,01**	65,9 ± 19,0	<0,01**	85,1 ± 24,0	<0,01**
GT-h	Preop	1 ^o mes		3 ^o mes		6 ^o mes		12 ^o meses	
			<i>p</i>		<i>p</i>		<i>p</i>		<i>p</i>
Peso (kg)	117,6 ± 18,5	103,3 ± 15,9	<0,01*	94,8 ± 14,8	<0,01* <0,01**	88,4 ± 16,8	<0,01* <0,01**	82,9 ± 16,8	<0,01* <0,01**
PSP (%)		24,5 ± 9,2		38,6 ± 13,1	<0,01**	50,3 ± 20,0	<0,01**	59,6 ± 22,8	<0,01**
IMC (kg/m²)	44,8 ± 4,9	39,3 ± 5,0	<0,01*	36,0 ± 4,7	<0,01* <0,01**	33,7 ± 5,5	<0,01* <0,01**	31,8 ± 5,8	<0,01* <0,01**
PEIMCP (%)		29,0 ± 12,3		45,1 ± 15,7	<0,01**	57,8 ± 23,8	<0,01**	67,6 ± 29,0	<0,01**

BP-h: by-pass gástrico hormonal, GT-h: gastrectomía tubular hormonal, PSP: porcentaje de sobrepeso perdido, PEIMCP: porcentaje de exceso de IMC perdido, IMC: índice de masa corporal, kg: kilogramo, kg/m²: kilogramo/metro cuadrado, preop: preoperatorio, ns: no significativo.

Cambios en el peso e IMC a 1, 3, 6 y 12 meses postoperatorios con respecto a valor preoperatorio (*) y al valor inmediatamente anterior en el tiempo (**).

Cambios en el PSP y PEIMCP con respecto al valor inmediatamente anterior en el tiempo.

Tabla LX. Variables analíticas (Estudio Hormonal).

	BP-h n=27	GT-h n=27	p
Glucosa (media y σ) mg/dl			
Preoperatorio	94,2 \pm 24,4	114,7 \pm 34,8	0,018
5° dia PO	89,7 \pm 20,7	108,5 \pm 39,9	ns
1° mes	86,0 \pm 12,3	101,8 \pm 21,9	0,003
6° mes	78,2 \pm 8,9	90,6 \pm 21,4	0,009
12° mes	79,5 \pm 11,8	93,0 \pm 18,4	0,003
Insulina (media y σ) μUI/ml			
Preoperatorio	19,9 \pm 13,9	22,4 \pm 11,7	ns
5° dia PO	8,7 \pm 6,4	25,0 \pm 29,3	0,020
1° mes	10,4 \pm 8,0	20,8 \pm 25,6	ns
6° mes	6,8 \pm 6,0	11,6 \pm 10,2	ns
12° mes	10,4 \pm 15,5	17,0 \pm 20,6	ns
HOMA (media y σ)			
Preoperatorio	4,9 \pm 3,9	6,5 \pm 4,5	ns
5° dia PO	1,7 \pm 1,0	8,3 \pm 10,5	0,008
1° mes	2,3 \pm 1,9	5,2 \pm 6,1	0,042
6° mes	1,3 \pm 1,3	2,9 \pm 3,2	0,034
12° mes	1,5 \pm 1,2	4,3 \pm 5,6	0,020
HbA1c (%)			
Preoperatorio	7,5 \pm 7,7	6,4 \pm 1,0	ns
1° mes	5,4 \pm 0,4	6,0 \pm 0,9	0,003
6° mes	5,3 \pm 0,3	5,7 \pm 0,8	0,012
12° mes	5,6 \pm 1,8	5,6 \pm 0,6	ns

Péptido C (media y σ) ng/ml			
Preoperatorio	4,6 \pm 2,0	5,5 \pm 3,2	ns
5° día PO	2,2 \pm 0,9	2,6 \pm 1,0	ns
1° mes	2,6 \pm 1,3	3,7 \pm 1,9	0,025
6° mes	1,9 \pm 0,9	3,5 \pm 2,3	0,002
12° mes	2,2 \pm 2,0	3,6 \pm 2,6	0,045

BP-h: by-pass gástrico hormonal, GT-h: gastrectomía tubular hormonal, HOMA: homeostasis model assesment of insulin resistance, HbA1c: hemoglobina glicosilada, mg/dl: miligramo/decilitro, μ UI/ml: micro-unidad internacional/mililitro, ng/ml: nanogramo/mililitro, PO: postoperatorio, ns: no significativo.

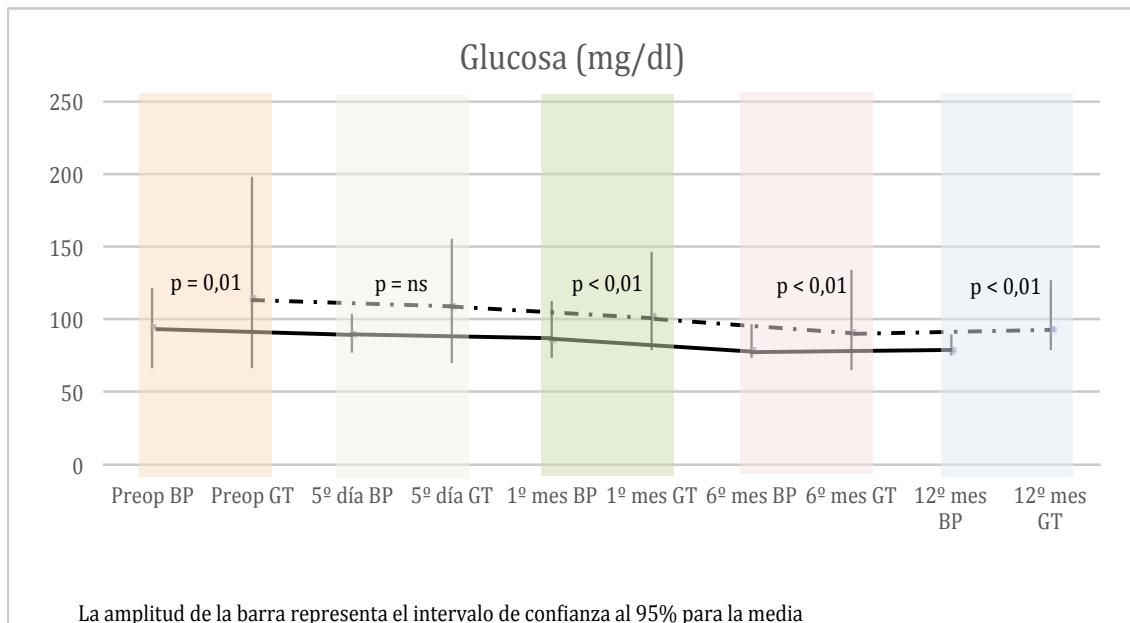
Tabla LXI. Variables postoperatorias. Evolución analítica (Estudio Hormonal).

BPG-h	Preop	5° día		1° mes		6° mes		12°mes	
			<i>p</i>		<i>p</i>		<i>p</i>		<i>p</i>
Glucosa (mg/dl)	94,2 ± 24,4	89,7 ± 20,7	ns*	86,0 ± 12,3	ns* ns**	78,2 ± 8,9	0,003* 0,002**	79,5 ± 11,8	0,011* ns**
Insulina (µUI/ml)	19,9 ± 13,9	8,7 ± 6,4	0,005*	10,4 ± 8,0	0,014* ns**	6,8 ± 6,0	0,001* ns**	10,4 ± 15,5	0,04* ns**
HOMA	4,9 ± 3,9	1,7 ± 1,0	0,007*	2,3 ± 1,9	0,013* ns**	1,3 ± 1,3	0,000* 0,027**	1,5 ± 1,2	0,004* ns**
HbA1c (%)	7,5 ± 7,7			5,4 ± 0,4	0,013*	5,3 ± 0,3	0,011* ns**	5,6 ± 1,8	0,013* ns**
Péptido C (ng/dl)	4,6 ± 2,0	2,2 ± 0,9	0,000*	2,6 ± 1,3	0,001* ns**	1,9 ± 0,9	0,000* 0,001**	2,2 ± 2,0	0,001* ns**
GT-h	Preop	5° día		1° mes		6° mes		12°mes	
			<i>p</i>		<i>p</i>		<i>p</i>		<i>p</i>
Glucosa (mg/dl)	114,7 ± 34,8	108,5 ± 39,9	ns*	101,8 ± 39,9	0,020* ns**	90,6 ± 21,4	0,004* ns**	93,0 ± 18,4	0,014* ns**
Insulina (µUI/ml)	22,4 ± 11,7	25,0 ± 29,3	ns*	20,8 ± 25,6	ns* ns**	11,6 ± 10,2	ns* ns**	17,0 ± 20,6	ns* ns**
HOMA	6,5 ± 4,5	8,3 ± 10,5	ns*	5,2 ± 6,1	ns* ns**	2,9 ± 3,2	ns* ns**	4,3 ± 5,6	ns* ns**
HbA1c (%)	6,4 ± 1,0			6,0 ± 0,9	0,002*	5,7 ± 0,8	0,033* ns**	5,6 ± 0,6	0,000* ns**
Peptido C (ng/dl)	5,5 ± 3,2	2,6 ± 1,0	0,001*	3,7 ± 1,9	0,010* 0,007**	3,5 ± 2,3	ns* ns**	3,6 ± 2,6	0,036* ns**

BP-h: by-pass gástrico hormonal, GT-h: gastrectomía tubular hormonal, HOMA: homeostasis model assesment of insulin resistance, HbA1c: hemoglobina glicosilada, mg/dl: miligramo/decilitro, µUI/ml: micro-unidad internacional/mililitro, ng/ml: nanogramo/mililitro, ns: no significativo.

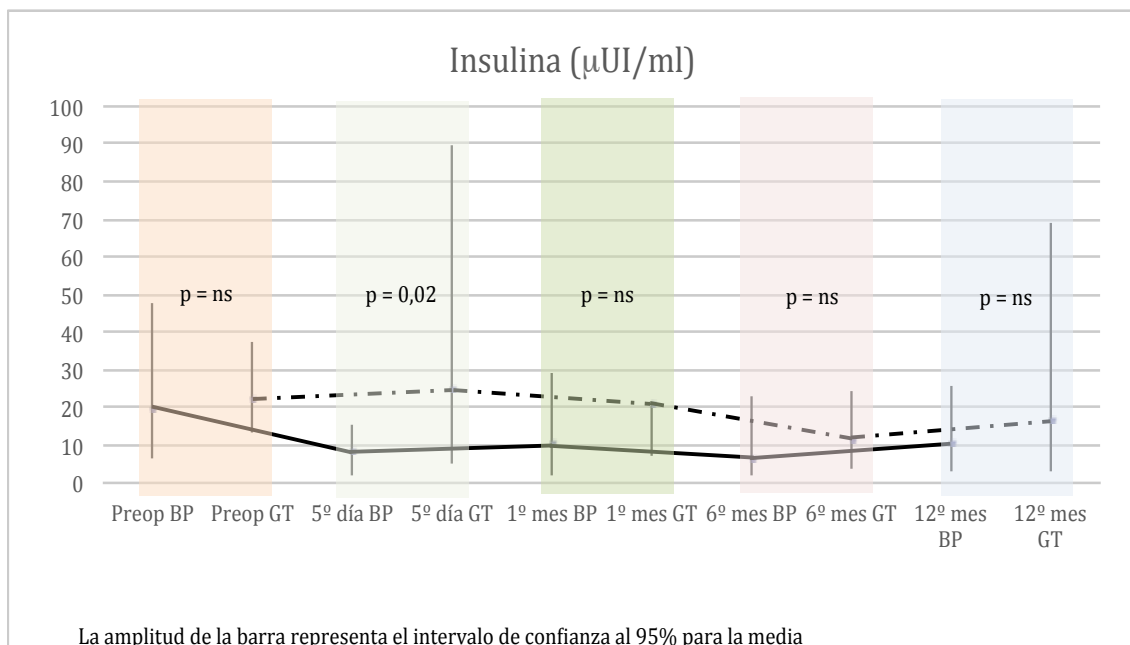
Cambios en la glucosa, insulina, Índice HOMA, HbA1c y péptido C al 5° día, 1, 6 y 12 meses postoperatorios con respecto a valor preoperatorio (*) y al valor inmediatamente anterior en el tiempo (**).

Figura 47. Comportamiento de la glucosa, grupo hormonal.



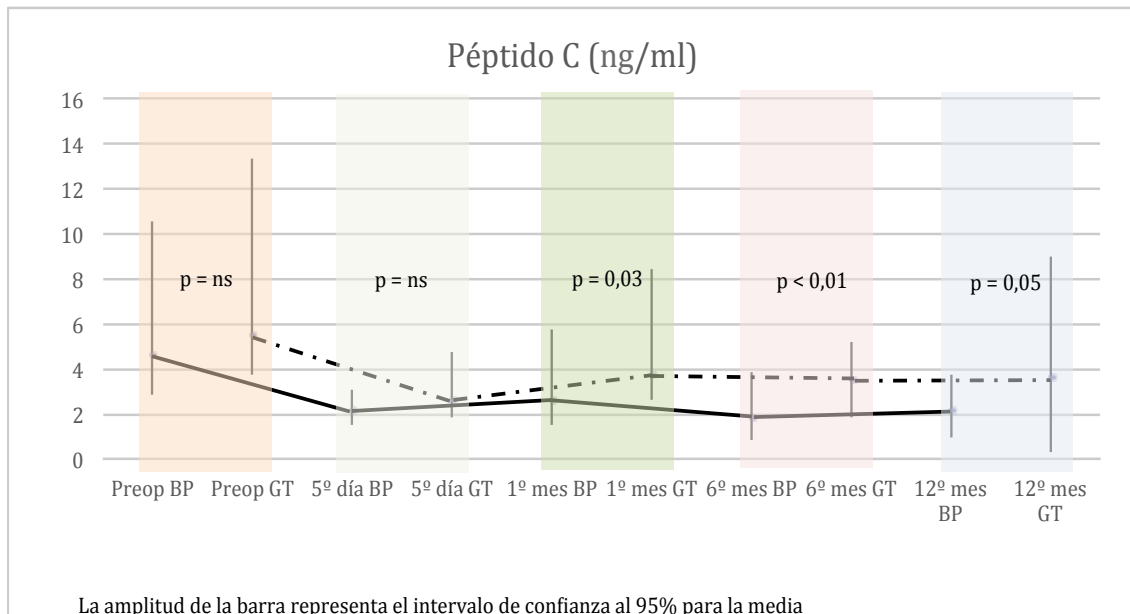
BP: by-pass gástrico hormonal, GT: gastrectomía tubular hormonal, mg/dl: miligramo/decilitro, ns: no significativo.

Figura 48. Comportamiento de la insulina, grupo hormonal.



BP: by-pass gástrico hormonal, GT: gastrectomía tubular hormonal, µUI/ml: micro-unidad internacional/mililitro, ns: no significativo.

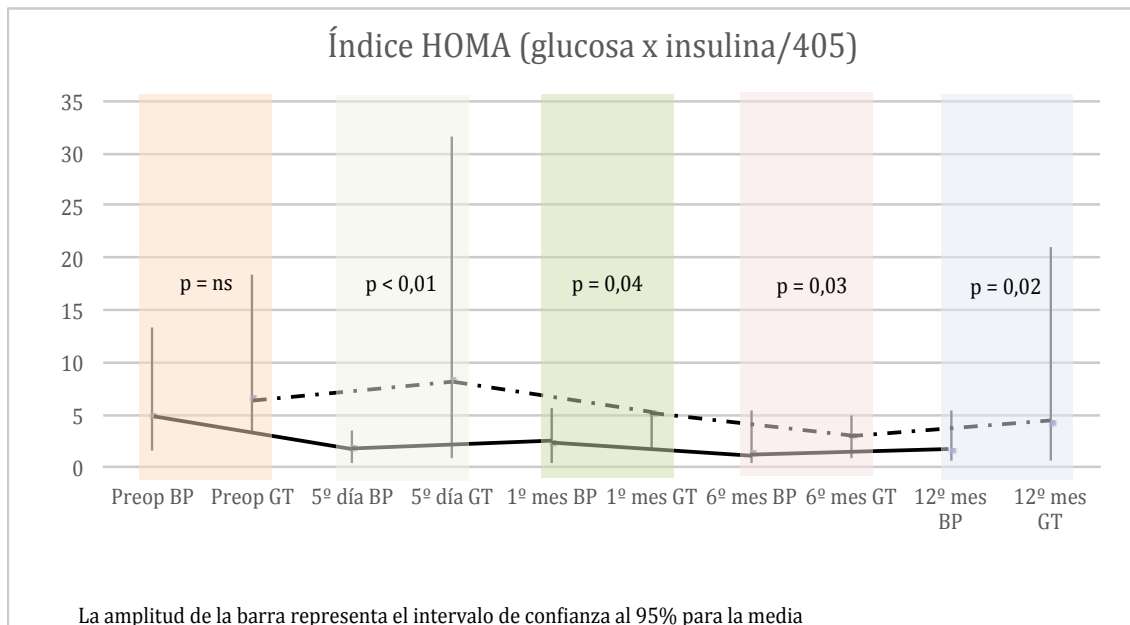
Figura 49. Comportamiento del péptido C, grupo hormonal.



La amplitud de la barra representa el intervalo de confianza al 95% para la media

BP: by-pass gástrico hormonal, GT: gastrectomía tubular hormonal, ng/ml: nanogramo/mililitro, ns: no significativo.

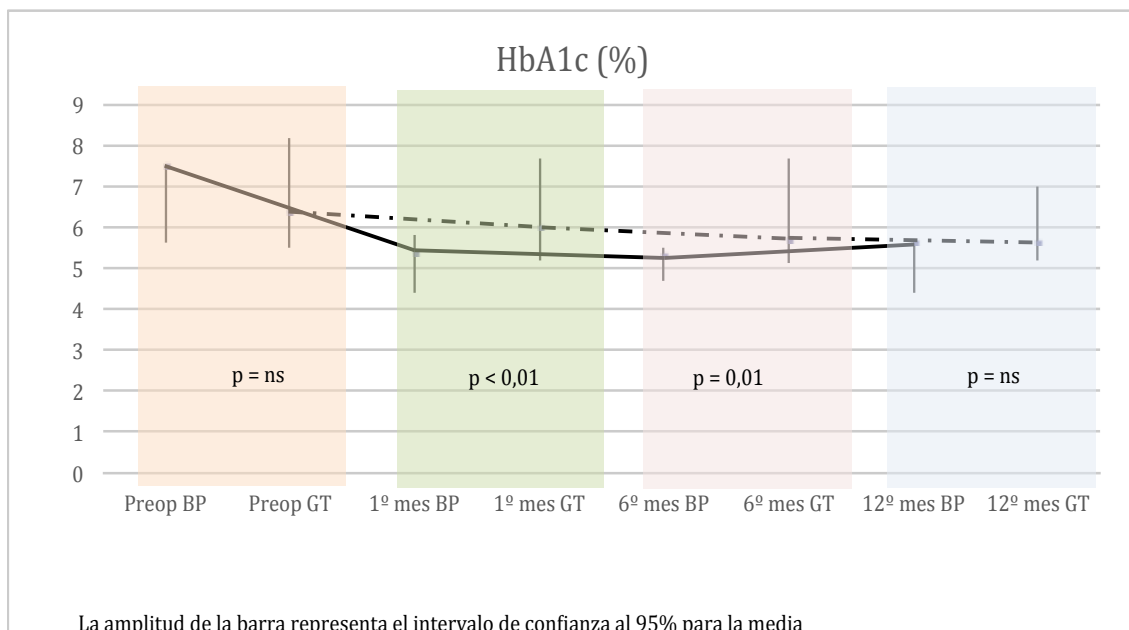
Figura 50. Comportamiento del índice HOMA, grupo hormonal.



La amplitud de la barra representa el intervalo de confianza al 95% para la media

BP: by-pass gástrico hormonal, GT: gastrectomía tubular hormonal, HOMA: homeostasis model assesment of insulin resistance, ns: no significativo.

Figura 51. Comportamiento de la HbA1c, grupo hormonal.



BP: by-pass gástrico hormonal, GT: gastrectomía tubular hormonal, HbA1c: hemoglobina glicosilada, ns: no significativo.

Tabla LXII. Variables hormonales (Estudio Hormonal – valores en ayunas).

	BP-h n=27	GT-h n=27	p
Ghrelina acilada (mediana y rango) pg/ml			
Preoperatorio	4,8 (4-7,1)	6,3 (5-9,7)	ns
5º día PO	7,1 (5,5-9,4)	8,9 (5,3-14,8)	ns
1º mes	4,9 (4,1-7)	6,7 (4-10)	ns
6º mes	5,9 (4,1-7,8)	7,5 (3,8-16,8)	ns
12º mes	6,3 (5,6-9,5)	9,2 (7,9-25,9)	ns
GLP-1 activa (mediana y rango) pg/ml			
Preoperatorio	32,9 (24-44)	27,2 (19-29,1)	ns
5º día PO	25,0 (19,9-34,6)	18,8 (16-21,9)	0,019
1º mes	27,7 (20-34,6)	25,0 (20-31,8)	ns
6º mes	32,5 (29,9-48,7)	23,9 (21-37,8)	0,021
12º mes	32,1 (24,1-40,9)	27,2 (21,5-47,5)	ns
PYY (mediana y rango) pg/ml			
Preoperatorio	51,6 (39,5-75,3)	73,4 (57,5-89,8)	ns
5º día PO	36,5 (25,7-42,2)	49,8 (36,7-80,4)	ns
1º mes	42,5 (28,2-80,5)	84,2 (51,3-93,1)	ns
6º mes	69,5 (45,3-92,8)	88,5 (48-99)	ns
12º mes	66,7 (50,8-94,8)	94,9 (76-124,8)	ns

BP-h: by-pass gástrico hormonal, GT-h: gastrectomía tubular hormonal, GLP-1: glucagón like peptide-1, PYY: péptido Y, pg/ml: picogramos/mililitro, PO: postoperatorio, ns: no significativo.

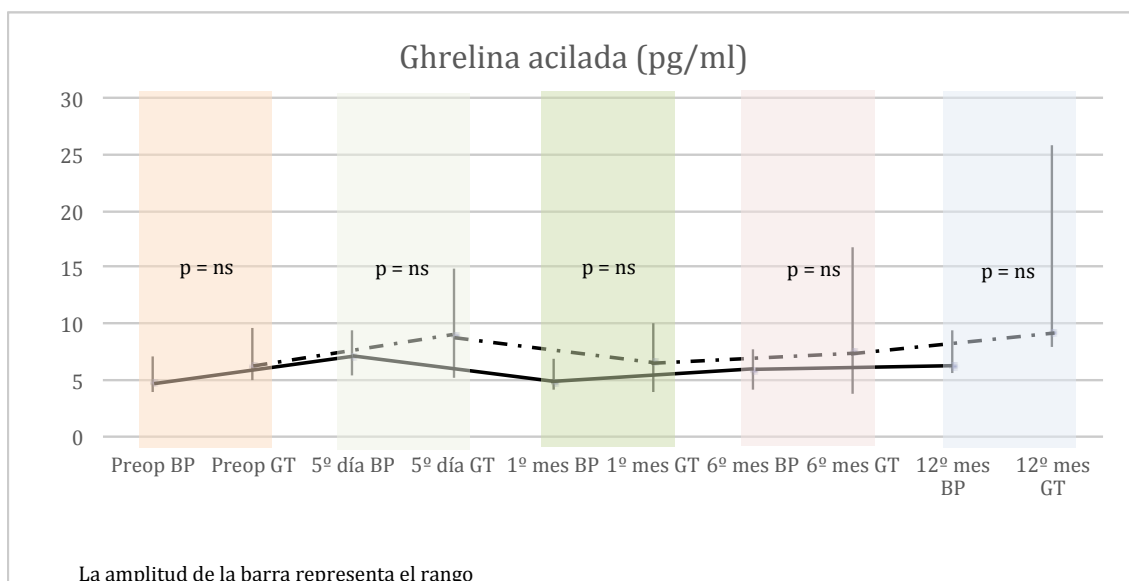
Tabla LXIII. Variables postoperatorias. Evolución hormonal (Estudio Hormonal).

BP-h	Preop	5° día		1° mes		6° mes		12°mes	
			<i>p</i>		<i>p</i>		<i>p</i>		<i>p</i>
Ghrelina acilada (pg/ml)	4,8 (4-7,1)	7,1 (5,5-9,4)	<0,01*	4,9 (4,1-7)	ns* <0,01**	5,9 (4,1-7,8)	ns* ns**	6,3 (5,6-9,5)	0,006* 0,020**
GLP-1 activa (pg/ml)	32,9 (24-44)	25,0 (19,9-34,6)	ns*	27,7 (20-34,6)	ns* ns**	32,5 (29,9-48,7)	ns* 0,006**	32,1 (24,1-47,5)	ns* ns**
PYY total (pg/ml)	51,6 (39,5-75,3)	36,5 (25,7-42,2)	<0,01*	42,5 (28,2-80,5)	ns* 0,005**	69,5 (45,3-92,8)	0,015* 0,001**	66,7 (50,8-94,8)	0,005* ns**
GT-h	Preop	5° día		1° mes		6° mes		12°mes	
			<i>p</i>		<i>p</i>		<i>p</i>		<i>p</i>
Ghrelina acilada (pg/ml)	6,3 (5-9,7)	8,9 (5,3-14,8)	<0,01*	6,7 (4-10)	ns* 0,001**	7,5 (3,8-16,8)	ns* ns**	9,2 (7,9-25,9)	ns* 0,028**
GLP-1 activa (pg/ml)	27,2 (19-29,1)	18,8 (16-21,9)	0,018*	25,0 (20-31,8)	ns* 0,018**	23,9 (21-37,8)	ns* ns**	27,2 (21,5-47,5)	ns* ns**
PYY total (pg/ml)	73,4 (57,5-89,8)	49,8 (36,7-80,4)	0,005*	84,2 (51,3-93,1)	ns* 0,031**	88,5 (48-99)	ns* ns**	94,9 (76-124,8)	0,001* <0,01**

BP-h: by-pass gástrico hormonal, GT-h: gastrectomía tubular hormonal, GLP-1: glucagón like peptide-1, PYY: péptido Y, pg/ml: picogramos/mililitro, preop: preoperatorio, ns: no significativo

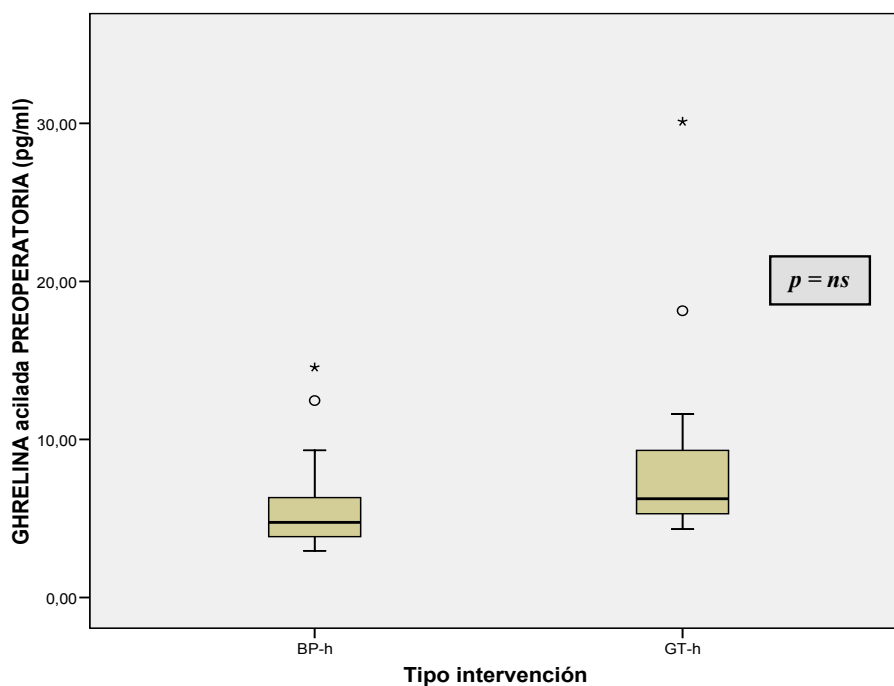
Cambios en la ghrelina acilada, GLP-1 y PYY total, al 5° día, 1, 6 y 12 meses postoperatorios con respecto a valor preoperatorio (*) y al valor inmediatamente anterior en el tiempo (**).

Figura 52. Evolución temporal Ghrelina acilada en ayunas.



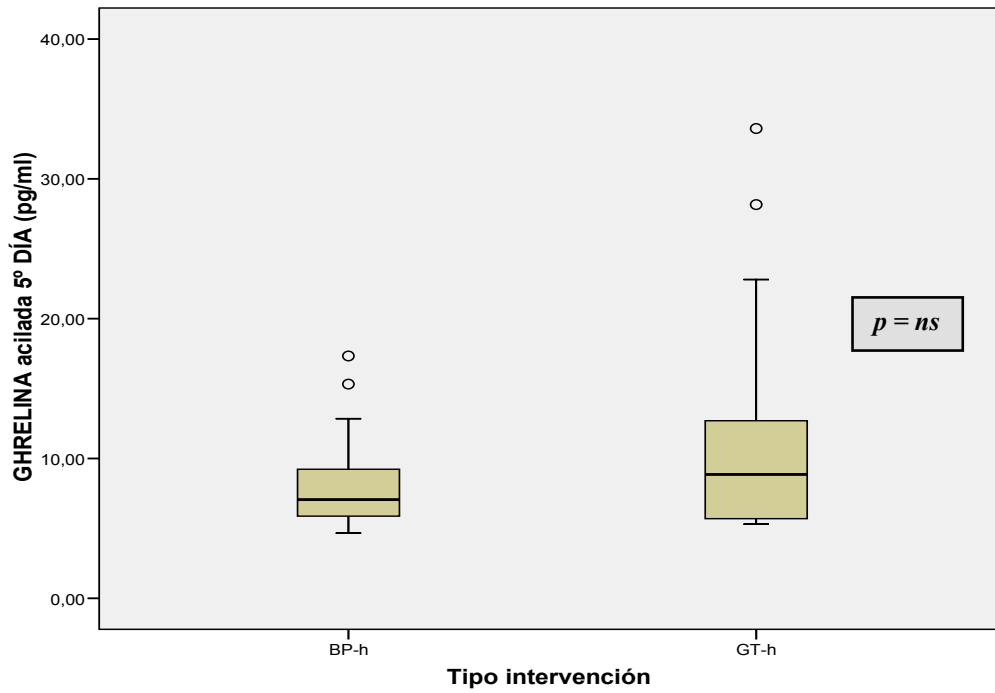
BP: by-pass gástrico hormonal, GT: gastrectomía tubular hormonal, pg/ml: picogramo/mililitro, ns: no significativo.

Figura 53. Representación Ghrelina acilada Preoperatoria por grupos.



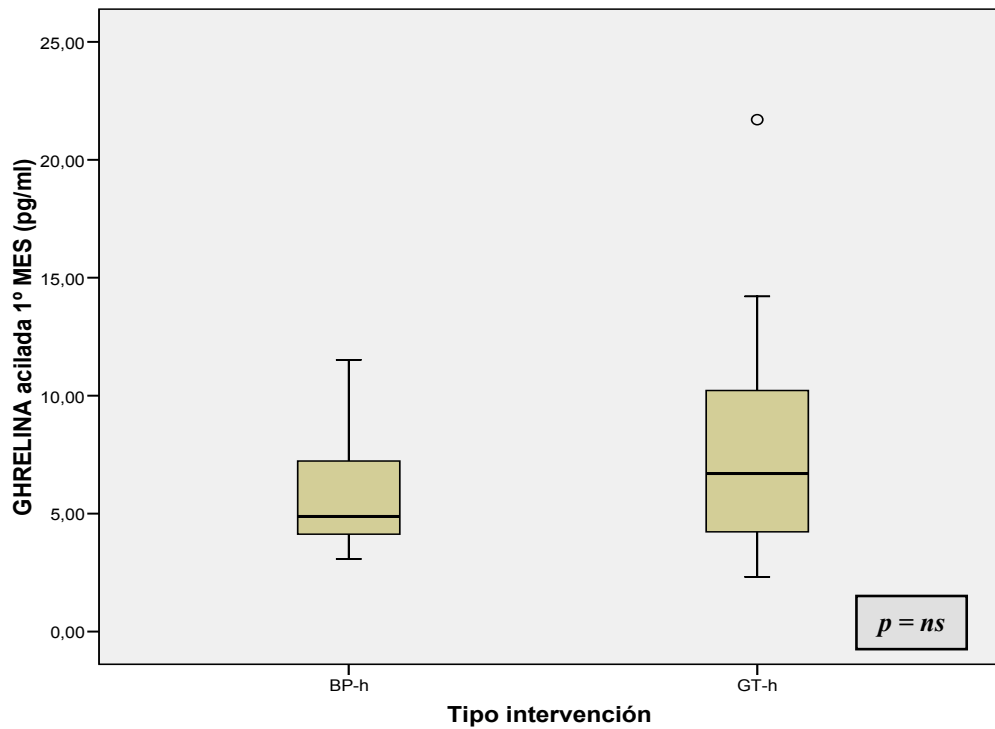
BP-h: by-pass gástrico hormonal, GT-h: gastrectomía tubular hormonal, pg/ml: picogramo/mililitro, ns: no significativo.

Figura 54. Representación Ghrelina acilada 5º día por grupos.



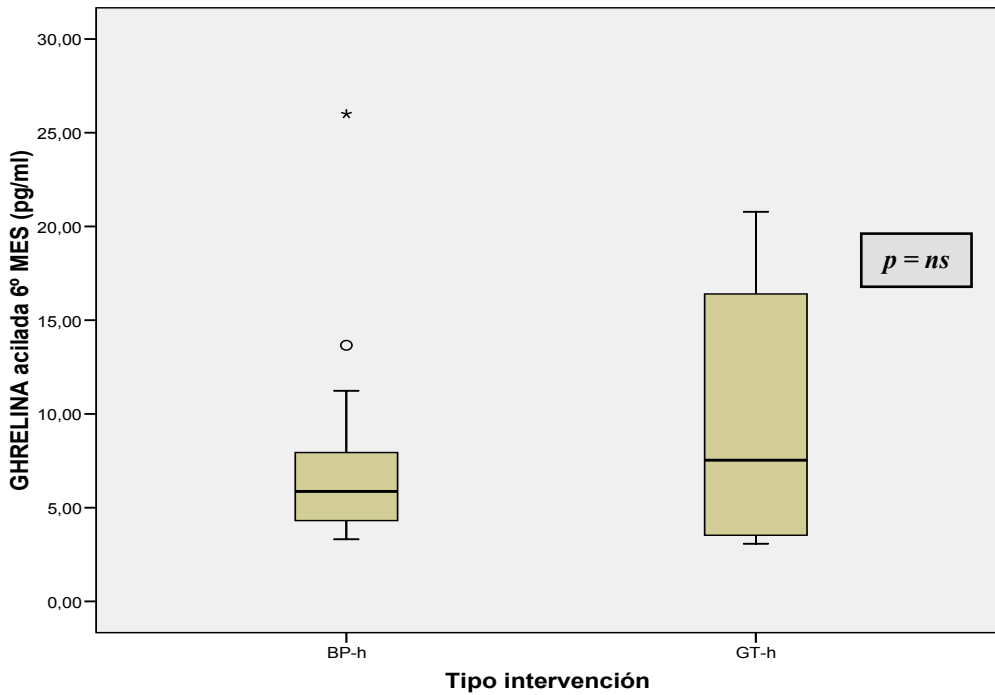
BP-h: by-pass gástrico hormonal, GT-h: gastrectomía tubular hormonal, pg/ml: picogramo/mililitro, ns: no significativo.

Figura 55. Representación Ghrelina acilada 1º mes por grupos.



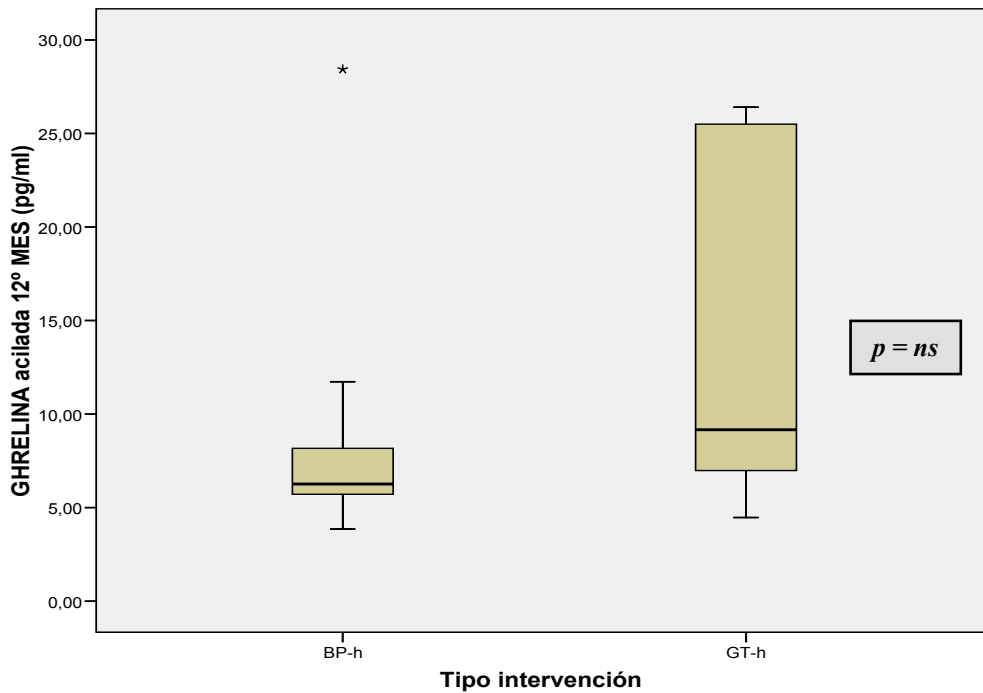
BP-h: by-pass gástrico hormonal, GT-h: gastrectomía tubular hormonal, pg/ml: picogramo/mililitro, ns: no significativo.

Figura 56. Representación Ghrelina acilada 6° mes por grupos.



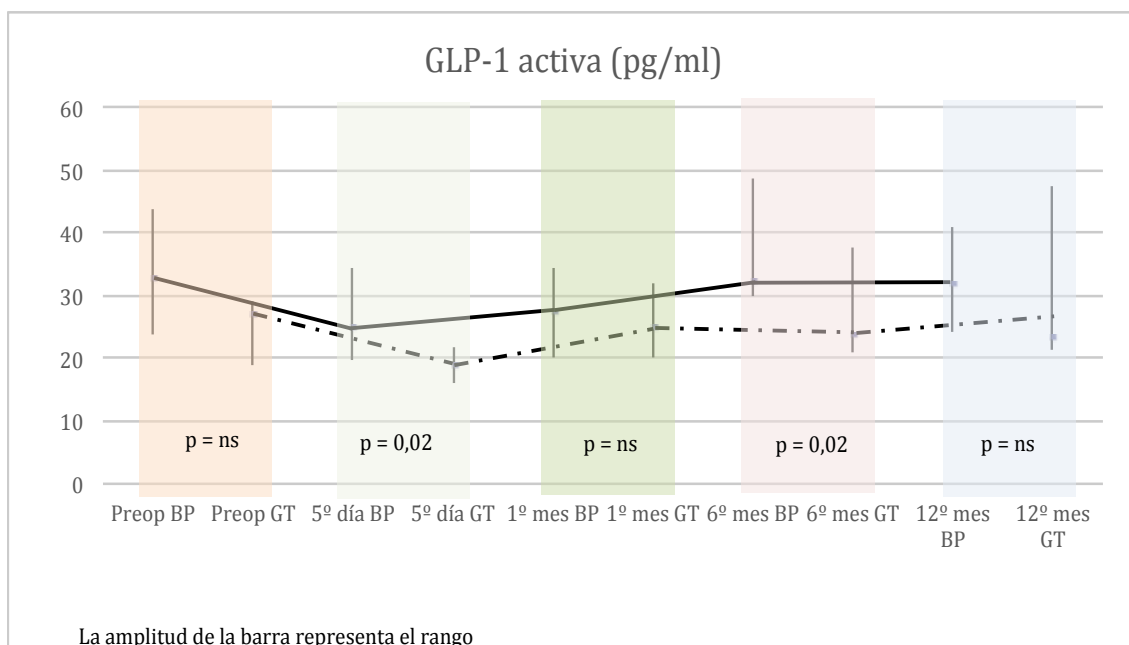
BP-h: by-pass gástrico hormonal, GT-h: gastrectomía tubular hormonal, pg/ml: picogramo/mililitro, ns: no significativo.

Figura 57. Representación Ghrelina acilada 12° mes por grupos.



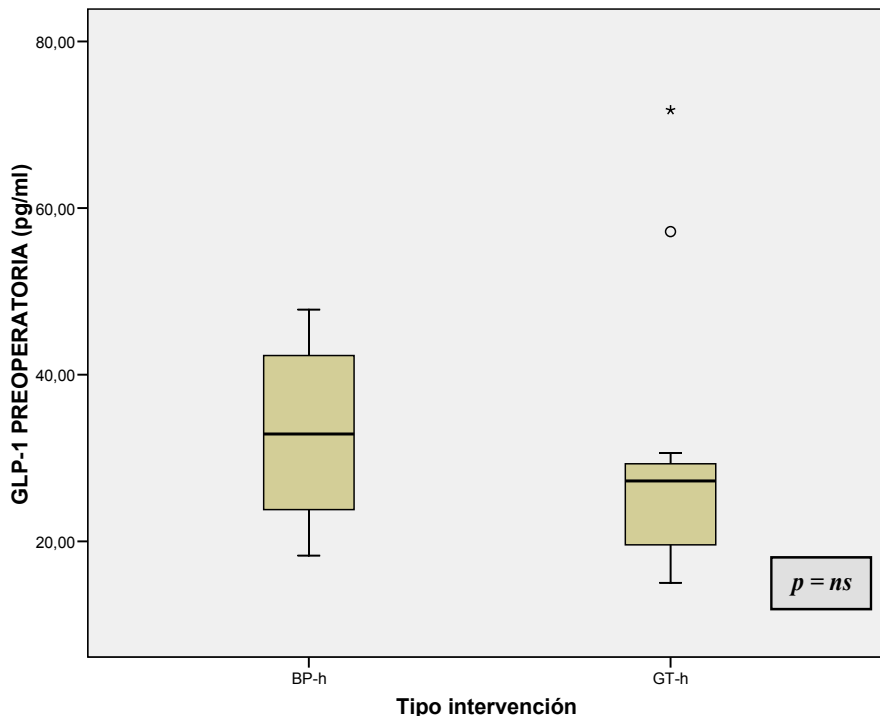
BP-h: by-pass gástrico hormonal, GT-h: gastrectomía tubular hormonal, pg/ml: picogramo/mililitro, ns: no significativo.

Figura 58. Evolución temporal GLP-1 activa en ayunas.



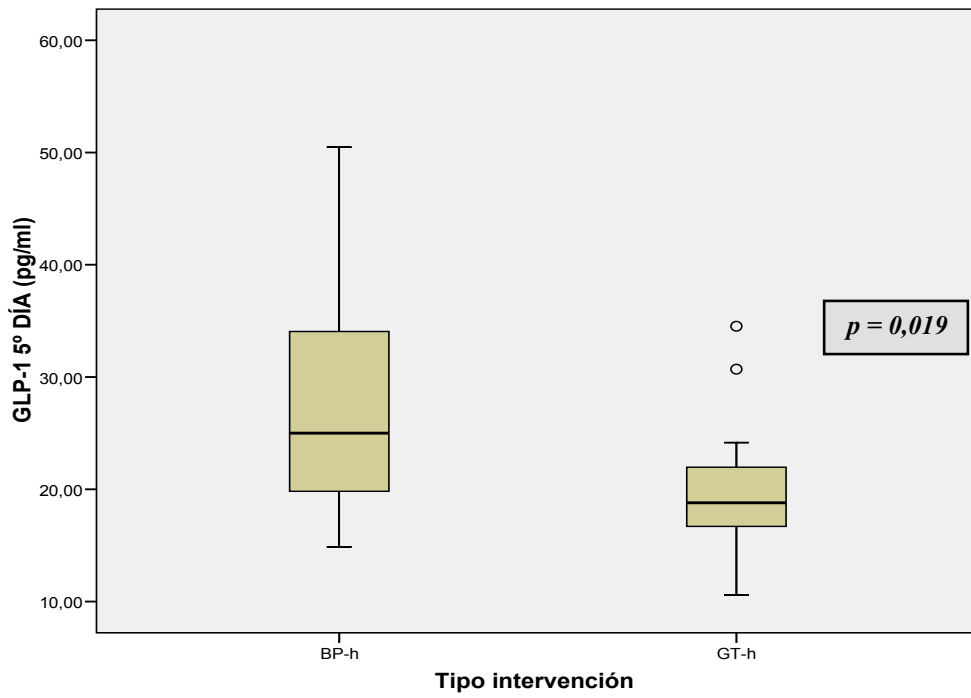
BP: by-pass gástrico hormonal, GT: gastrectomía tubular hormonal, GLP-1: glucagon like peptide-1, pg/ml: picogramo/mililitro, ns: no significativo.

Figura 59. Representación GLP-1 preoperatoria por grupos.



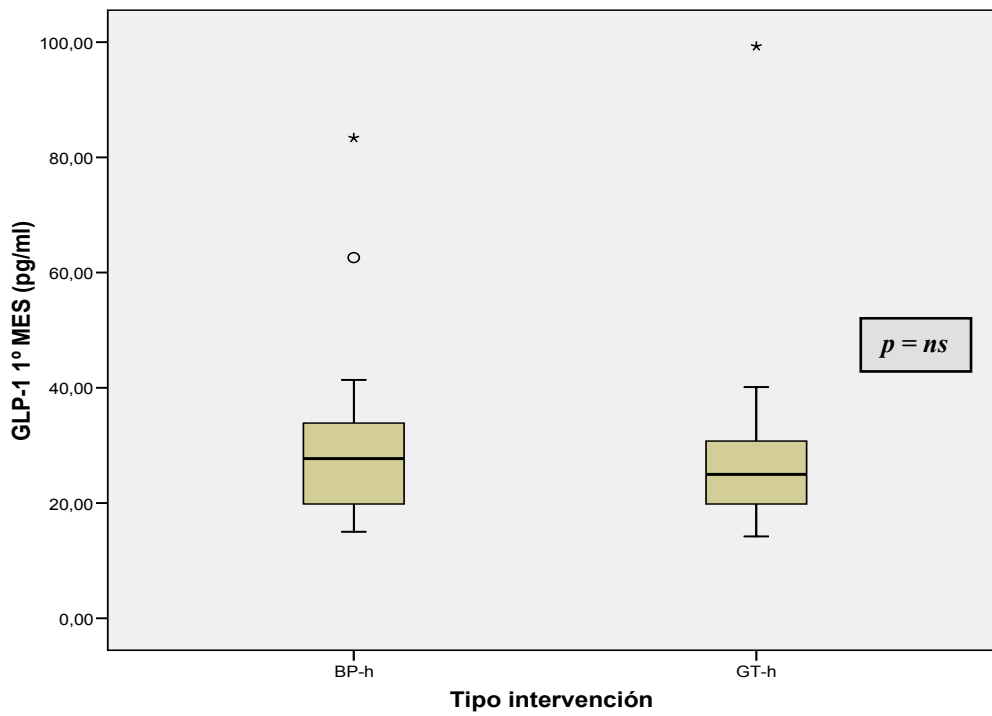
BP: by-pass gástrico hormonal, GT: gastrectomía tubular hormonal, GLP-1: glucagon like peptide-1, pg/ml: picogramo/mililitro, ns: no significativo.

Figura 60. Representación GLP-1 5º día por grupos.



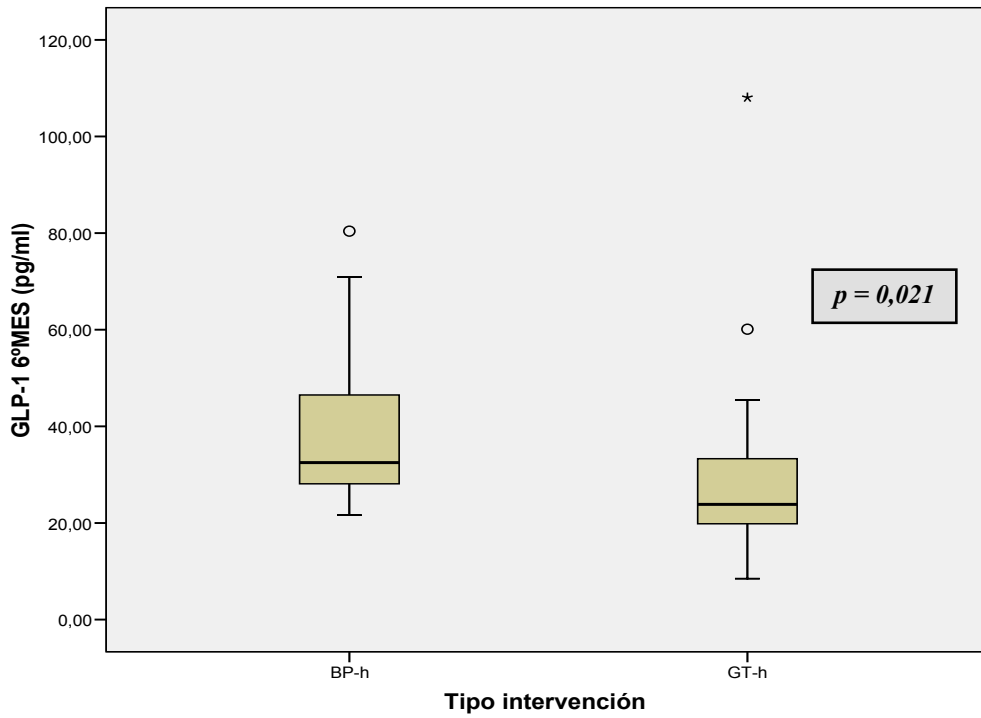
BP-h: by-pass gástrico hormonal, GT-h: gastrectomía tubular hormonal, GLP-1: glucagon like peptide-1, pg/ml: picogramos/mililitro, ns: no significativo.

Figura 61. Representación GLP-1 1º mes por grupos.



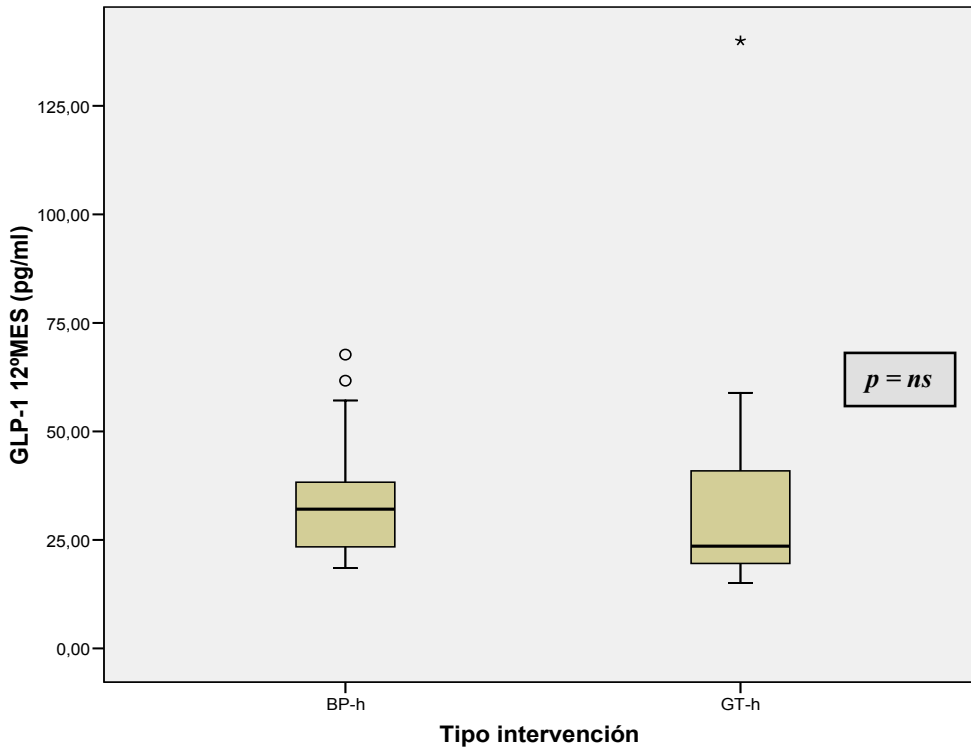
BP-h: by-pass gástrico hormonal, GT-h: gastrectomía tubular hormonal, GLP-1: glucagon like peptide-1, pg/ml: picogramos/mililitro, ns: no significativo.

Figura 62. Representación GLP-1 6º mes por grupos.



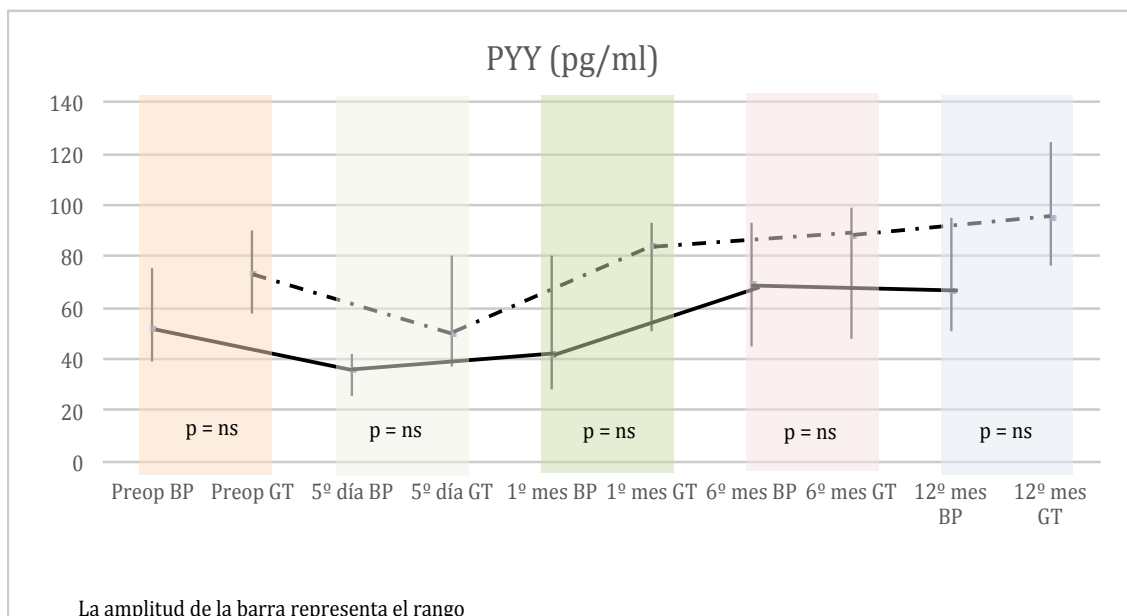
BP-h: by-pass gástrico hormonal, GT-h: gastrectomía tubular hormonal, GLP-1: glucagon like peptide-1, pg/ml: picogramos/mililitro, ns: no significativo.

Figura 63. Representación GLP-1 12º mes por grupos.



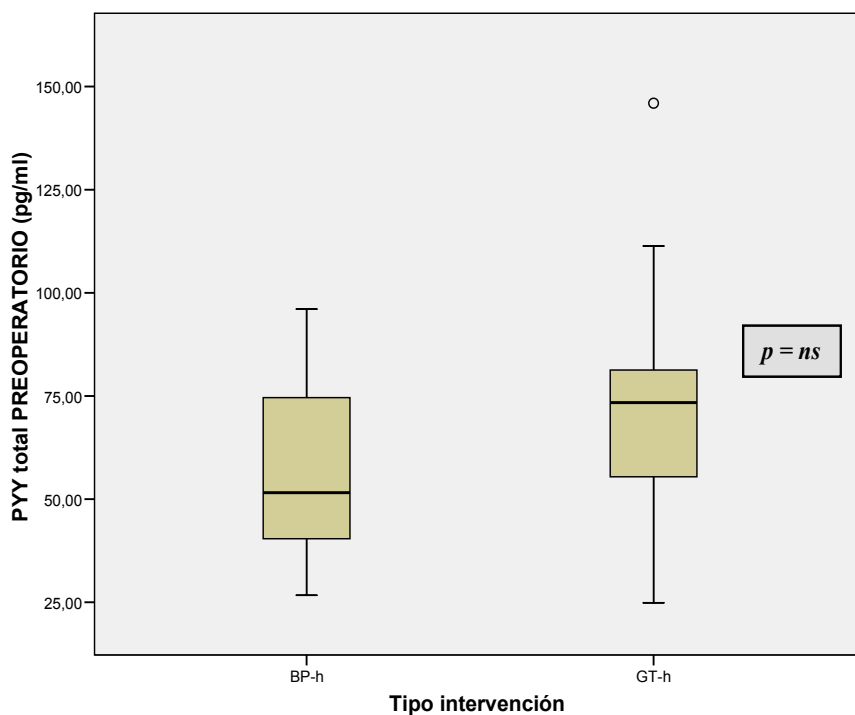
BP-h: by-pass gástrico hormonal, GT-h: gastrectomía tubular hormonal, GLP-1: glucagon like peptide-1, pg/ml: picogramos/mililitro, ns: no significativo.

Figura 64. Evolución temporal PYY total en ayunas.



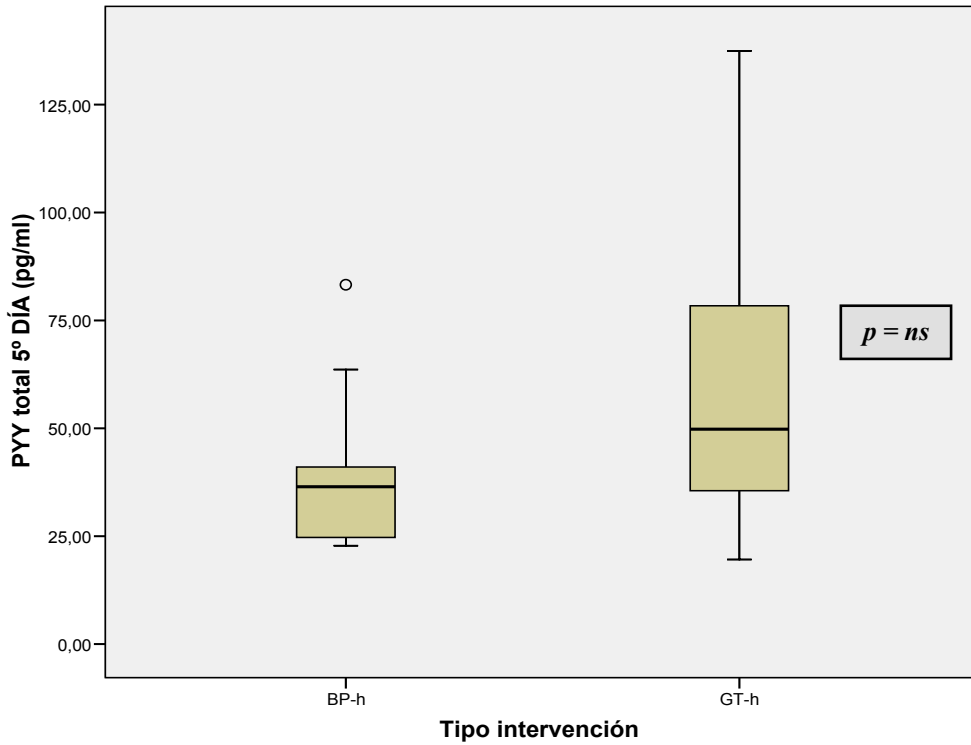
BP: by-pass gástrico hormonal, GT: gastrectomía tubular hormonal, PYY: péptido Y, pg/ml: picogramos/mililitro, ns: no significativo.

Figura 65. Representación PYY total preoperatorio por grupos.



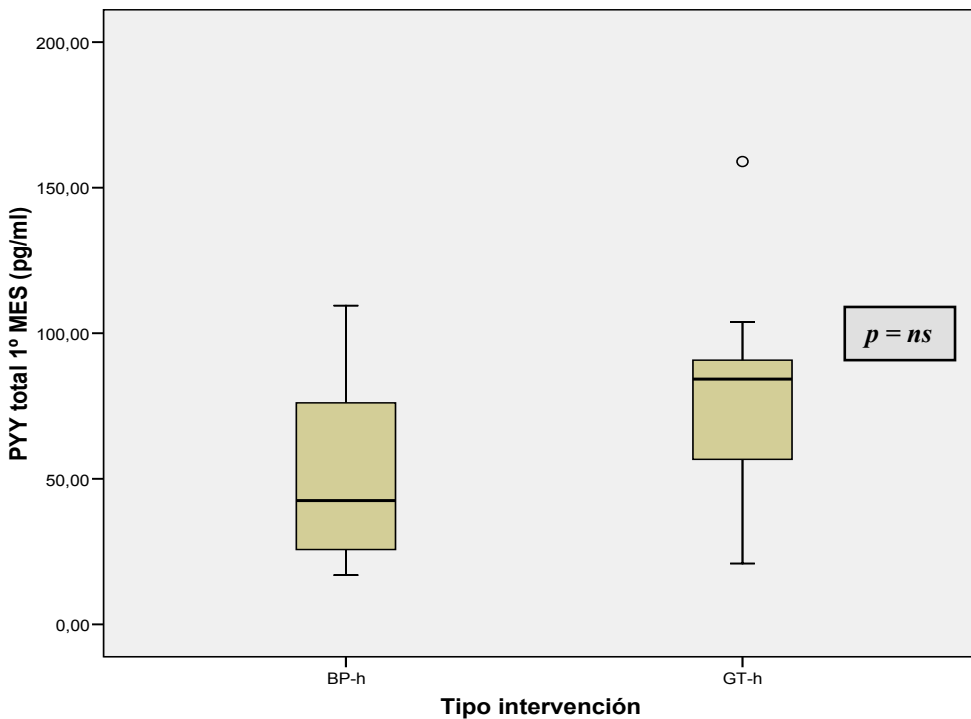
BP-h: by-pass gástrico hormonal, GT-h: gastrectomía tubular hormonal, PYY: péptido Y, pg/ml: picogramos/mililitro, ns: no significativo.

Figura 66. Representación PYY total 5º día por grupos.



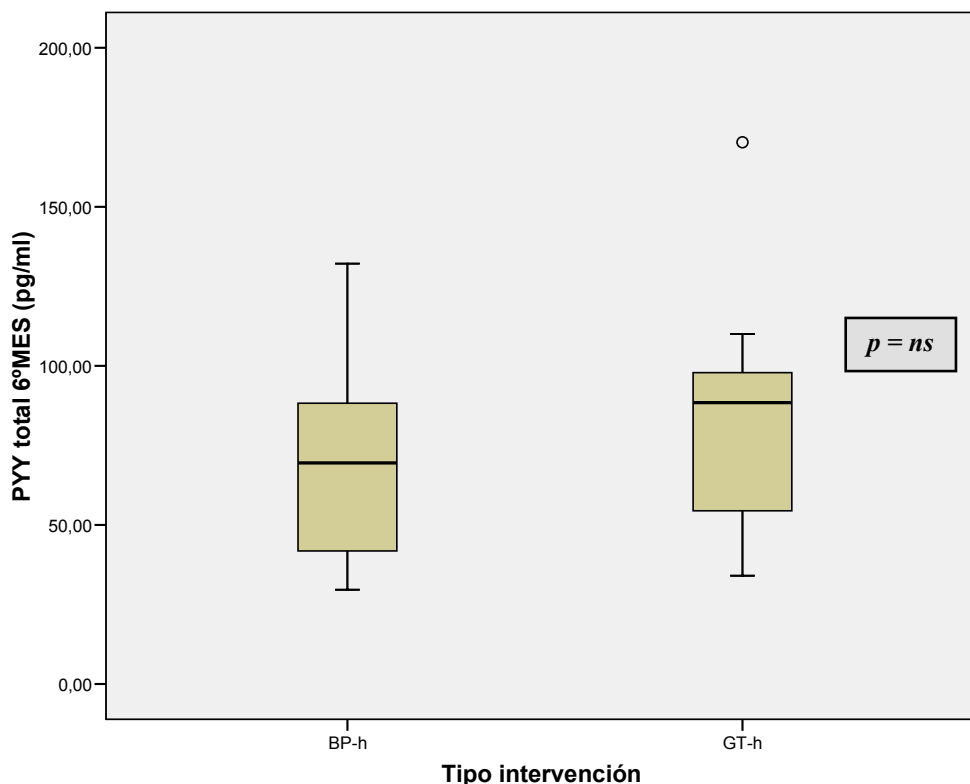
BP-h: by-pass gástrico hormonal, GT-h: gastrectomía tubular hormonal, PYY: péptido Y, pg/ml: picogramo/mililitro, ns: no significativo.

Figura 67. Representación PYY total 1º mes por grupos.



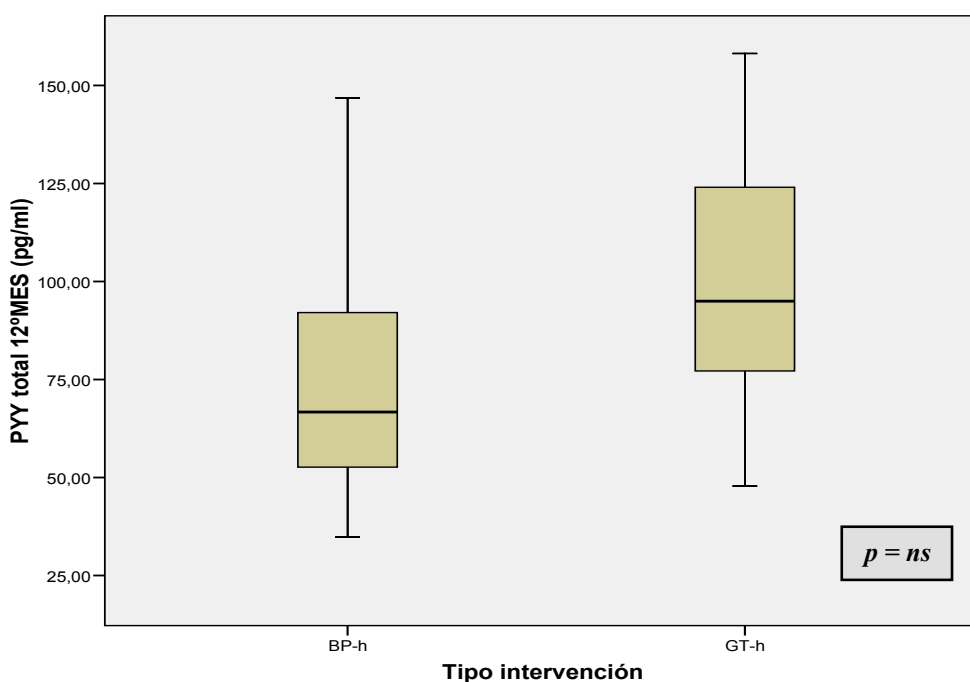
BP-h: by-pass gástrico hormonal, GT-h: gastrectomía tubular hormonal, PYY: péptido Y, pg/ml: picogramo/mililitro, ns: no significativo.

Figura 68. Representación PYY total 6^omes por grupos.



BP-h: by-pass gástrico hormonal, GT-h: gastrectomía tubular hormonal, PYY: péptido Y, pg/ml: picogramo/mililitro, ns: no significativo.

Figura 69. Representación PYY total 12^omes por grupos.



BP-h: by-pass gástrico hormonal, GT-h: gastrectomía tubular hormonal, PYY: péptido Y, pg/ml: picogramo/mililitro, ns: no significativo.

Tabla LXIV. Remisión completa de la DM tipo 2 a los 12 meses (Estudio Hormonal).

		Tipo intervención		Total	p
		BP-h	GT-h		
REMISIÓN COMPLETA DM Tipo 2 12° MES	SI	3 (75%)	9 (75%)	12 (75%)	ns
	NO	1 (25%)	3 (25%)	4 (25%)	
Total		4	12	16 (100%)	

BP-h: by-pass gástrico hormonal, GT-h: gastrectomía tubular hormonal, DM tipo 2: diabetes mellitus tipo 2, ns: no significativo.

Tabla LXV. Remisión de la HTA a los 12 meses (Estudio Hormonal).

		Tipo intervención		Total	p
		BP-h	GT-h		
REMISIÓN HTA 12°MES	SI	9 (81,8%)	7 (63,6%)	16 (72,7%)	ns
	NO	2 (18,2%)	4 (36,4%)	6 (27,3%)	
Total		11	11	22 (100%)	

BP-h: by-pass gástrico hormonal, GT-h: gastrectomía tubular hormonal, HTA: hipertensión arterial, ns: no significativo.

Tabla LXVI. Remisión del SAOS a los 12 meses (Estudio Hormonal).

		Tipo intervención		Total	p
		BP-h	GT-h		
REMISION SAOS 12° MES	SI	10 (90,9%)	19 (95%)	29 (93,5%)	ns
	NO	1 (9,1%)	1 (5%)	2 (6,5%)	
Total		11	20	31 (100%)	

BP-h: by-pass gástrico hormonal, GT-h: gastrectomía tubular hormonal, SAOS: Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño, ns: no significativo.

Tabla LXVII. Remisión de la Hipercolesterolemia a los 12 meses (Estudio Hormonal).

		Tipo intervención		Total	p
		BP-h	GT-h		
REMISION HPCOL 12° MES	SI	8 (88,9%)	10 (83,3%)	18 (85,7%)	ns
	NO	1 (11,1%)	2 (16,7%)	3 (14,3%)	
Total		9	12	21 (100%)	

BP-h: by-pass gástrico hormonal, GT-h: gastrectomía tubular hormonal, HPCOL: hipercolesterolemia, ns: no significativo.

Tabla LXVIII. Remisión de la Hipertrigliceridemia a los 12 meses (Estudio Hormonal).

		Tipo intervención		Total	p
		BP-h	GT-h		
REMISIÓN HPTGC 12° MES	SI	3 (100%)	4 (66,7%)	7 (77,8%)	ns
	NO	0 (0%)	2 (33,3%)	2 (22,2%)	
Total		3	6	9 (100%)	

BP-h: by-pass gástrico hormonal, GT-h: gastrectomía tubular hormonal, HPTGC: hipertrigliceridemia, ns: no significativo.

Tabla LXIX. Correlaciones Ghrelina acilada, insulina y péptido C.

GRUPO HORMONAL	INSULINA Preoperatorio	p	PÉPTIDO C Preoperatorio	p
GHRELINA ACILADA Preoperatorio	r = 0,09 R ² = 0,27	0,53 (ns)	r = 0,17 R ² = 0,22	0,26 (ns)
	INSULINA 12° Mes	p	PÉPTIDO C 12° Mes	p
GHRELINA ACILADA 12° Mes	r = 0,09 R ² = 0,04	0,53 (ns)	r = 0,19 R ² = 0,06	0,19 (ns)

r= coeficiente de correlación
R²= varianza
ns: no significativo

Tabla LXX. Correlaciones Insulina y Péptido C.

GRUPO HORMONAL	PÉPTIDO C Preoperatorio	p
INSULINA Preoperatorio	r = 0,72 R ² = 0,66	<0,01
	PÉPTIDO C 12° Mes	p
INSULINA 12° Mes	r = 0,92 R ² = 0,86	<0,01

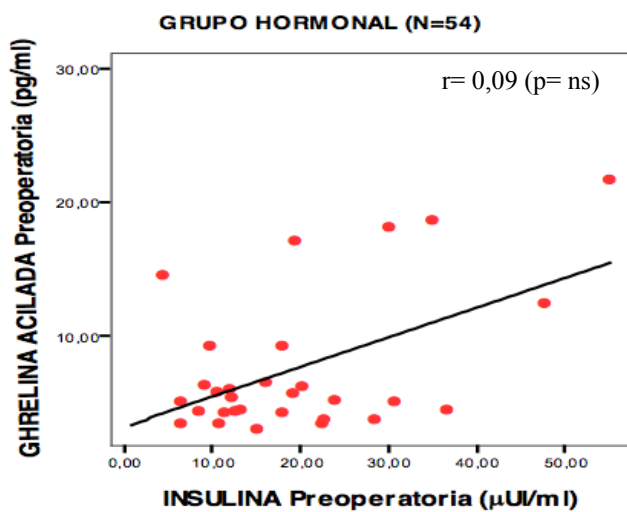
r= coeficiente de correlación
R²= varianza

Tabla LXXI. Correlaciones Ghrelina acilada e IMC.

GRUPO HORMONAL	IMC Preoperatorio	P
GHRELINA ACILADA Preoperatorio	r = 0,13 R ² = 0,00	0,35 (ns)
	IMC 12° Mes	P
GHRELINA ACILADA 12° Mes	r = -0,01 R ² = 0,00	0,92 (ns)

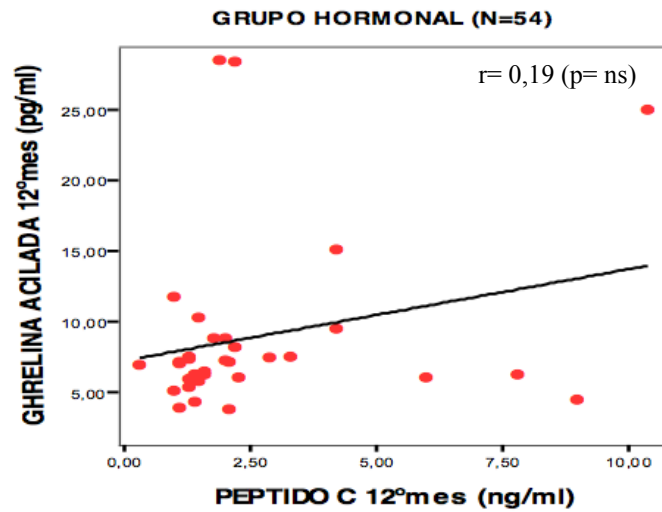
r= coeficiente de correlación
R²= varianza
IMC: indice de masa corporal
ns: no significativo

Figura 70. Correlación Ghrelina acilada e insulina Preoperatoria Grupo Hormonal.



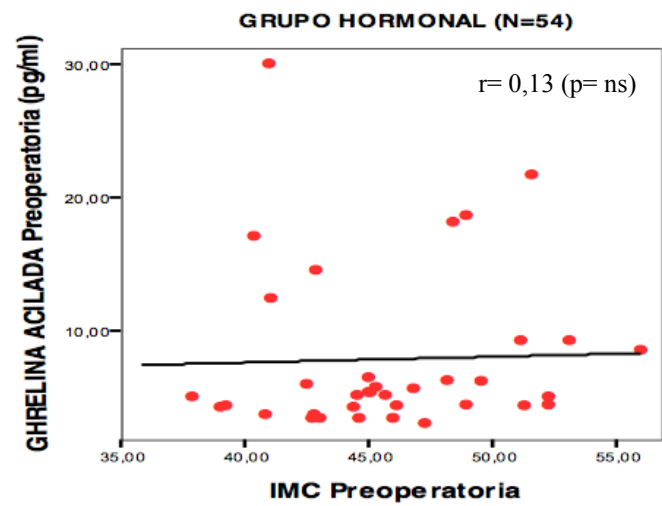
pg/ml: picogramos/mililitro, µUI/ml: micro-unidad internacional/mililitro, ns: no significativo.

Figura 73. Correlación Ghrelina acilada y péptido C 12º mes Grupo Hormonal.



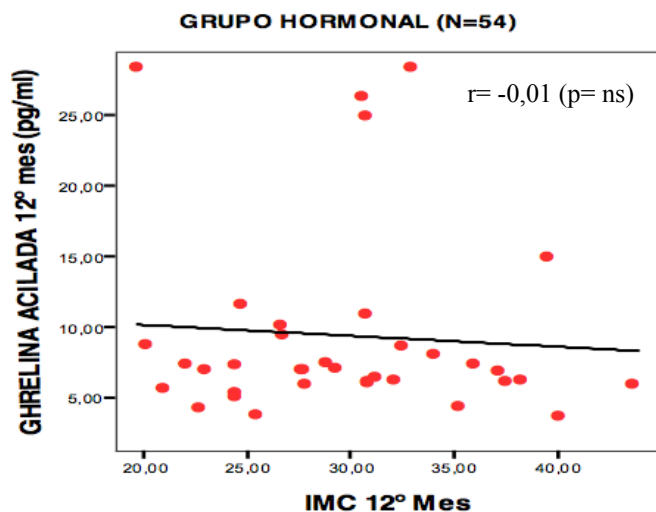
pg/ml: picogramos/mililitro, ng/ml: nanogramo/mililitro, ns: no significativo.

Figura 74. Correlación Ghrelina acilada e IMC Preoperatorio Grupo Hormonal.



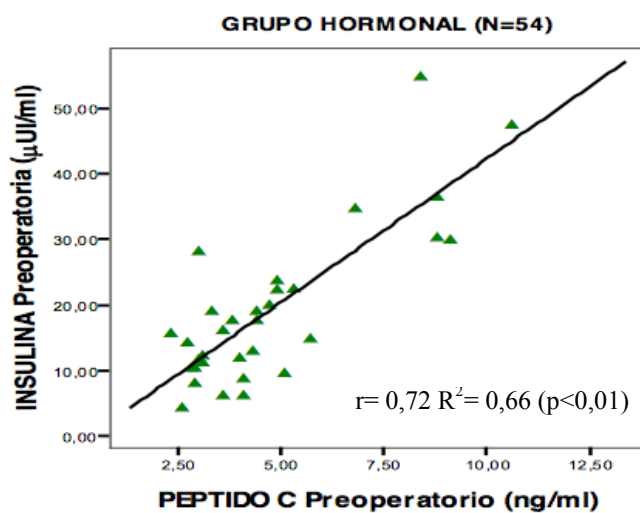
pg/ml: picogramos/mililitro, IMC: índice de masa corporal, ns: no significativo.

Figura 75. Correlación Ghrelina acilada e IMC 12º Mes Grupo Hormonal.



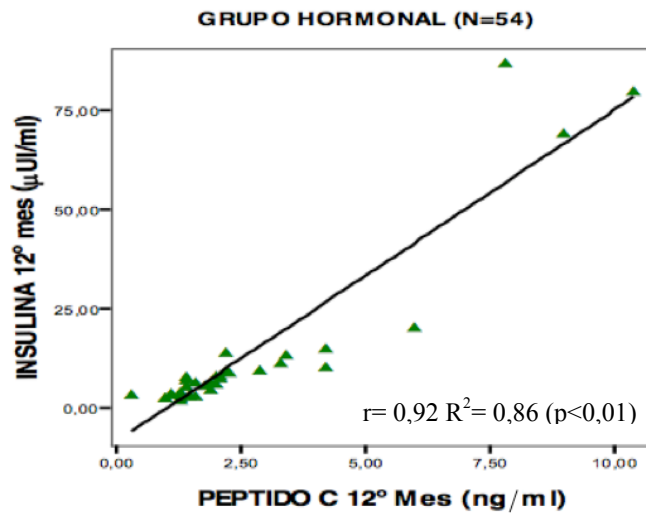
pg/ml: picogramos/mililitro, IMC: índice de masa corporal, ns: no significativo.

Figura 76. Correlación Insulina y péptido C Preoperatoria Grupo Hormonal.



µUI/ml: micro-unidad internacional/mililitro, ng/ml: nanogramo/mililitro.

Figura 77. Correlación insulina y péptido C 12º Mes Grupo Hormonal.



µUI/ml: micro-unidad internacional/mililitro, ng/ml: nanogramo/mililitro, ns: no significativo.

Tabla LXXII. Evolución hormonal en pacientes diabéticos y no diabéticos del grupo BP-h.

BP-h (N=27)			
	DIABÉTICOS n=4	NO DIABÉTICOS n=23	p
GLP-1 activa (mediana y rango) pg/ml			
Preoperatorio	27,5 (18,3-47,6)	34,6 (18,4-47,8)	ns
5° dia PO	15,1 (14,8-29,7)	27,1 (16,8-50,4)	0,033
1° mes	22,9 (17,6-27,7)	29,1 (15,0-83,3)	ns
6° mes	27,6 (21,6-46,5)	34,8 (21,9-80,4)	ns
12° mes	26,2 (18,9-67,7)	34,4 (18,4-61,6)	ns
PYY (mediana y rango) pg/ml			
Preoperatorio	76,3 (54-96)	52,5 (26,7-94)	0,059
5° dia PO	36,2 (24,7-41,0)	38,2 (22,8-83,2)	ns
1° mes	33,4 (16,9-58,3)	52,7 (18,2-109,4)	ns
6° mes	68,9 (41,8-76,3)	80,5 (29,6-132,1)	ns
12° mes	72,4 (45,9-111,1)	68,1 (34,8-189-7)	ns

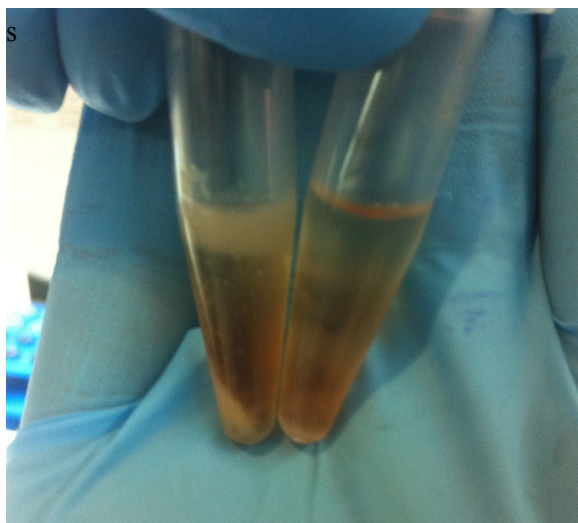
BP-h: by-pass gástrico hormonal, GLP-1: glucagón like peptide-1, PYY: péptido Y, pg/ml: picogramo/mililitro, PO: postoperatorio, ns: no significativo.

Tabla LXXIII. Evolución hormonal en pacientes diabéticos y no diabéticos del grupo GT-h.

GT-h (N=27)			
	DIABÉTICOS n=12	NO DIABÉTICOS n=15	p
GLP-1 activa (mediana y rango) pg/ml			
Preoperatorio	27,2 (19,2-71,7)	19,5 (15,0-57,1)	ns
5º día PO	18,2 (12,4-47,6)	20,5 (10,6-34,5)	ns
1º mes	24,6 (17,5-99,2)	25,0 (14,2-32,6)	ns
6º mes	29,7 (15,0-108,0)	22,6 (8,4-42,1)	ns
12º mes	30,0 (18,6-140)	27,2 (15-58,4)	ns
PYY (mediana y rango) pg/ml			
Preoperatorio	68,8 (30,5-145,9)	69,8 (24,8-152,9)	ns
5º día PO	43,3 (24,7-87,3)	48,7 (19,6-157,4)	ns
1º mes	84,2 (26,7-158,9)	43,5 (20,9-191,3)	ns
6º mes	87,8 (28,9-170,2)	58,2 (28,9-143,2)	ns
12º mes	97,8 (39,9-201,8)	80,2 (47,8-130,8)	ns

GT-h: gastrectomía tubular hormonal, GLP-1: glucagón like peptide-1, PYY: péptido Y, pg/ml: picogramo/mililitro, PO: postoperatorio, ns: no significativo.

Figura 78. Muestra lipémica vs muestra no lipémica.



ANEXO 5. PROTOCOLO MILLIPLEX MAP KIT

**Human Metabolic
Hormone Magnetic Bead
Panel**

96-Well Plate Assay

Cat. # HMHMAG-34K

MILLIPLEX[®] MAP

**Human Metabolic Hormone Magnetic Bead Panel
96 Well Plate Assay**

HMMAG-34K

<u>TABLE OF CONTENTS</u>	<u>PAGE</u>
Introduction	2
Principle	3
Storage Conditions Upon Receipt	3
Reagents Supplied	4
Materials Required But Not Provided	5
Safety Precautions	5
Technical Guidelines	6
Sample Collection And Storage	7
Preparation of Reagents for Immunoassay	8
Immunoassay Procedure	11
Plate Washing	13
Equipment Settings	14
Quality Controls	16
Assay Characteristics	16
Troubleshooting Guide	18
Replacement Reagents	21
Ordering Information	22
Well Map	23

For Research Use Only. Not for Use in Diagnostic Procedures.

By purchasing this product, which contains fluorescently labeled microsphere beads authorized by Luminex Corporation ("Luminex"), you, the customer, acquire the right under Luminex's patent rights, if any, to use this product or any portion of this product, including without limitation the microsphere beads contained herein, only with Luminex's laser based fluorescent analytical test instrumentation marketed under the name of Luminex 200™, HTS, FLEXMAP 3D™, MAGPIX[®].

INTRODUCTION

Metabolic syndrome is a cluster of conditions that occur together, including increased blood pressure, elevated insulin levels, excess body fat around the waist and abnormal cholesterol levels. Key features of metabolic syndrome include insulin resistance, glucose intolerance, hypertension, dyslipidemia and central obesity—all of which are risk factors for atherosclerosis, coronary heart disease, type 2 diabetes, kidney disease, and even premature death. Adults with metabolic syndrome show a low-grade inflammation, whose link with obesity may be dysregulated adipocyte production of pro- and anti-inflammatory factors. Consequently, research done in this area covers multi-faceted fields of cytokines, acute phase proteins, diabetes and obesity related hormones, as well as other cardiovascular disease biomarkers.

Hormones produced by various organs of the endocrine system, including adipocytes, the pancreas and the GI tract, play an integrated role in regulating energy and metabolism. Consequently, using the Luminex xMAP technology, EMD Millipore announces the launch of MILLIPLEX[®] MAP Human Metabolic Panels. This panel has been designed for the study of biomarkers that traditionally have only been found in our smaller metabolic and endocrine panels – now analytically validated and integrated into one panel. In addition, EMD Millipore offers you the choice of a magnetic or non-magnetic format.

Both the magnetic and non-magnetic MILLIPLEX[®] MAP Human Metabolic Panels enable you to measure simultaneously either total or active amylin, C-peptide, active ghrelin, total GIP, active GLP-1, glucagon, IL-6, insulin, leptin, MCP-1, pancreatic polypeptide, PYY and TNF α . MILLIPLEX[®] MAP enables you to investigate the modulation and expression of multiple analytes simultaneously, giving you the advantage of speed and sensitivity, and dramatically improving productivity.

EMD Millipore's MILLIPLEX[®] Human Metabolic Hormone Magnetic Bead Panel is the most versatile system available for metabolic hormone research.

- MILLIPLEX[®] MAP offers you the ability to:
 - Choose any combination* of analytes from our panel of 14 analytes to design a custom kit that better meets your needs.
- A convenient "all-in-one" box format gives you the assurance that you will have all the necessary reagents you need to run your assay.

EMD Millipore's MILLIPLEX[®] Human Metabolic panel is to be used for the simultaneous quantification Amylin (active or total), C-peptide, Ghrelin, GIP, GLP-1, Glucagon, IL-6, Insulin, Leptin, MCP-1, PP, PYY, and TNF α . This kit may be used for the analysis of all or any combination of the above analytes in tissue/cell lysate and culture supernatant samples and serum or plasma samples.

***NOTE: Active Amylin and Total Amylin cannot be run together in the same assay.**

For Research Use Only. Not for Use in Diagnostic Procedures.

Please read entire protocol before use.

It is important to use same assay incubation conditions throughout your study.

PRINCIPLE

MILLIPLEX[®] MAP is based on the Luminex[®] xMAP[®] technology — one of the fastest growing and most respected multiplex technologies offering applications throughout the life-sciences, and is capable of performing a variety of bioassays including immunoassays on the surface of fluorescent-coded magnetic beads known as MagPlex[™]-C microspheres.

- Luminex uses proprietary techniques to internally color-code microspheres with two fluorescent dyes. Through precise concentrations of these dyes, 100 distinctly colored bead sets can be created, each of which is coated with a specific capture antibody.
- After an analyte from a test sample is captured by the bead, a biotinylated detection antibody is introduced.
- The reaction mixture is then incubated with Streptavidin PE conjugate, the reporter molecule, to complete the reaction on the surface of each microsphere.
- The microspheres are allowed to pass rapidly through a laser, which excites the internal dyes marking the microsphere set. A second laser excites PE, the fluorescent dye on the reporter molecule.
- Finally, high-speed digital-signal processors identify each individual microsphere and quantify the result of its bioassay, based on fluorescent reporter signals.

The capability of adding multiple conjugated beads to each sample results in the ability to obtain multiple results from each sample. Open-architecture xMAP technology enables multiplexing of many types of bioassays reducing time, labor and costs over traditional methods.

STORAGE CONDITIONS UPON RECEIPT

- Recommended storage for kit components is 2 - 8°C.
- Once the standards and controls have been reconstituted, immediately transfer contents into polypropylene vials. **DO NOT STORE RECONSTITUTED STANDARDS OR CONTROLS IN GLASS VIALS.** For long-term storage, freeze reconstituted standards and controls at ≤ -20°C. Avoid multiple (>2) freeze thaw cycles.
- **DO NOT FREEZE Antibody-Immobilized Beads, Detection Antibody, and Streptavidin-Phycoerythrin.**

REAGENTS SUPPLIED

Note: Store all reagents at 2 – 8 °C

Reagents Supplied	Catalog Number	Volume	Quantity
Human Metabolic Hormone Standard	HMH-8034	lyophilized	1 vial
Human Metabolic Quality Controls 1 and 2	HMH-6034	lyophilized	2 vials
Set of one 96-Well black Plate with 2 sealers	-----	-----	1 plate 2 sealers
Assay Buffer	LE-ABGLP	30 mL	1 bottle
Serum Matrix	LHGT-SM	1 mL	1 bottle
Bead Diluent	LHE-BD	3.5 mL	1 bottle
10X Wash Buffer Note: Contains 0.05% Proclin	L-WB	30 mL	2 bottles
Human Metabolic Hormone Detection Antibodies	HMH-1034	5.5 mL	1 bottle
	HMH-1034-2		
Streptavidin-Phycoerythrin	L-SAPE12	5.5 mL	1 bottle
Mixing Bottle	-----	-----	1 bottle

Human Metabolic Hormone Antibody Immobilized Magnetic Beads:

Bead/Analyte Name	Luminex Magnetic Bead Region	Customizable 13 Analytes (20X concentration, 200µL)	
		Available	Cat. #
Anti-Amylin (total) Beads	18	<input type="checkbox"/>	HAMLNT-MAG
Anti- C-Peptide Beads	19	<input type="checkbox"/>	HCP-MAG
Anti-Ghrelin Bead	20	<input type="checkbox"/>	HGRLN-MAG
Anti-GIP Bead	21	<input type="checkbox"/>	HGIP-MAG
Anti-GLP-1 Bead	22	<input type="checkbox"/>	HGLP1-MAG
Anti-Glucagon Bead	33	<input type="checkbox"/>	HGLU-MAG
Anti-IL-6 Bead	34	<input type="checkbox"/>	HIL6-MAG
Anti-Insulin Bead	36	<input type="checkbox"/>	HINS-MAG
Anti-Leptin Beads	39	<input type="checkbox"/>	HLPTN-MAG
Anti – MCP-1 Beads	52	<input type="checkbox"/>	HMCP1-MAG
Anti-PP Beads	53	<input type="checkbox"/>	HPP-MAG
Anti-PYY Beads	54	<input type="checkbox"/>	HPYY-MAG
Anti-TNFa Beads	55	<input type="checkbox"/>	HTNFA-MAG
Anti-Amylin (active) Beads	78	<input type="checkbox"/>	HAMLNA_MAG

Note that Active Amylin and Total Amylin cannot be run together in the same assay.

MATERIALS REQUIRED BUT NOT PROVIDED

Reagents

1. Luminex Sheath Fluid (Luminex Catalogue #40-50000) or Luminex Drive Fluid (Luminex Catalogue # MPXDF-4PK)

Instrumentation / Materials

1. Adjustable Pipettes with Tips capable of delivering 25 μ L to 1000 μ l
2. Multichannel Pipettes capable of delivering 5 μ l to 50 μ l or 25 μ l to 200 μ l
3. Reagent Reservoirs
4. Polypropylene Microfuge Tubes
5. Aluminum Foil
6. Absorbent Pads
7. Rubber Bands
8. Laboratory Vortex Mixer
9. Sonicator (Branson Ultrasonic Cleaner Model # B200 or equivalent)
10. Titer Plate Shaker (Lab-Line Instruments, Model #4625, or equivalent)
11. Luminex 200™, HTS, FLEXMAP 3D™, or MAGPIX® with xPONENT software by Luminex Corporation
12. Automatic Plate washer for magnetic beads (Bio-Tek ELx405, EMD Millipore catalog #40-015 or equivalent) or Hand held Magnetic Separation Block (EMD Millipore catalog # 40-285 or equivalent)

Note: If a plate washer or hand held magnetic separation block for magnetic beads is not available, one can use Microtiter filter plate (EMD Millipore) to run the assay with the use of Vacuum Filtration Unit (EMD Millipore Vacuum Manifold Catalog #MSVMHTS00, or equivalent. EMD Millipore Vacuum Pump Catalog #WP6111560 or equivalent.)

SAFETY PRECAUTIONS

- All blood components and biological materials should be handled as potentially hazardous. Follow universal precautions as established by the Centers for Disease Control and Prevention and by the Occupational Safety and Health Administration when handling and disposing of infectious agents.
- Sodium Azide or Proclin has been added to some reagents as a preservative. Although the concentrations are low, sodium azide and Proclin may react with lead and copper plumbing to form highly explosive metal azides. Dispose of unused contents and waste in accordance with international, federal, state, and local regulations.
-

TECHNICAL GUIDELINES

To obtain reliable and reproducible results, the operator should carefully read this entire manual and fully understand all aspects of each assay step before running the assay. The following notes should be reviewed and understood before the assay is set-up.

- **For Research Use Only. Not for Use in Diagnostic Procedures.**
- Do not use beyond the expiration date on the label.
- Do not mix or substitute reagents with those from other lots or sources.
- The Antibody-Immobilized Beads are light sensitive and must be protected from light at all times. Cover the assay plate containing beads with opaque plate lid or aluminum foil during all incubation steps.
- It is important to allow all reagents to warm to room temperature (20-25°C) before use in the assay.
- Incomplete washing can adversely affect the assay outcome. All washing must be performed with the Wash Buffer provided.
- After hydration, all standards and controls must be transferred to polypropylene tubes.
- The standards prepared by serial dilution must be used within 1 hour of preparation. Discard any unused standards except the standard stock which may be stored at $\leq -20^{\circ}\text{C}$ for 1 month and at $\leq -80^{\circ}\text{C}$ for greater than one month.
- If samples fall outside the dynamic range of the assay, further dilute the samples with the appropriate diluent and repeat the assay.
- Any unused mixed Antibody-Immobilized Beads may be stored in the Bead Mix bottle at 2-8°C for up to one month.
- During the preparation of the standard curve, make certain to mix the higher concentration well before making the next dilution. Use a new tip with each dilution.
- The plate should be read immediately after the assay is finished. If, however, the plate cannot be read immediately, seal the plate, cover with aluminum foil or an opaque lid, and store the plate at 2-8°C for up to 24 hours. Prior to reading, agitate the plate on the plate shaker at room temperature for 10 minutes. Delay in reading a plate may result in decreased sensitivity for some analytes.
- The titer plate shaker should be set at a speed to provide maximum orbital mixing without splashing of liquid outside the wells. For the recommended plate shaker, this would be a setting of 5-7, which is approximately 500-800 rpm.
- Ensure that the needle probe is clean. This may be achieved by sonication and/or alcohol flushes.
- For cell culture supernatants or tissue extraction, use the culture or extraction medium as the matrix solution in blank, standard curve and controls. If samples are diluted in assay buffer, use the assay buffer as matrix.
- For serum / plasma samples, use the assay buffer provided in the kit.

TECHNICAL GUIDELINES (continued)

- When reading the assay on Luminex 200™, adjust probe height according to the protocols recommended by Luminex to the kit solid plate using 4 alignment discs. When reading the assay on FLEXMAP 3D™, adjust probe height according to the protocols recommended by Luminex to the kit solid plate using 1 alignment disc. When reading the assay on MAGPIX, adjust probe height according to the protocols recommended by Luminex to the kit solid plate using 2 alignment disc.
- For cell/tissue homogenate, the final cell or tissue homogenate should be prepared in a buffer that has a neutral pH, contains minimal detergents or strong denaturing detergents, and has an ionic strength close to physiological concentration. Avoid debris, lipids, and cell/tissue chunks. Centrifuge samples before use.
- Vortex all reagents well before adding to plate.

SAMPLE COLLECTION AND STORAGE

A. Preparation of Serum Samples:

- After collecting blood samples, invert tube several times to mix, immediately add DPPIV inhibitor (for GLP-1 measurement), Protease Inhibitor cocktail (for Amylin measurement), Aprotinin (for Glucagon measurement) and Serine protease inhibitor (for active ghrelin measurement). We recommend using EMD Millipore's DPPIV inhibitor (Cat.# DPP4), Sigma's Protease Inhibitor Cocktail, and Roche's Pefabloc SC (AEBSF). These should be used following manufactures' instructions.
- Allow the blood to clot for at least 30 minutes before centrifugation for 10 minutes at 1000 xg.
- Remove serum and assay immediately or aliquot and store samples at ≤ -20°C.
- Avoid multiple (>2) freeze/thaw cycles.

B. Preparation of Plasma Samples:

- For Plasma collection, EDTA as an anticoagulant is recommended.
- After collecting blood, immediately add DPPIV inhibitor (for GLP-1 measurement), Protease Inhibitor cocktail (for Amylin measurement), Aprotinin (for Glucagon measurement) and Serine protease inhibitor (for active ghrelin measurement). We recommend using EMD Millipore's DPPIV inhibitor (Cat.# DPP4), Sigma's Protease Inhibitor Cocktail, and Roche's Pefabloc SC (AEBSF). These should be used following manufactures' instructions.
- Invert tube several times to mix. Centrifuge for 10 minutes at 1000 xg within 30 minutes of blood collection.
- Remove plasma and assay immediately or aliquot and store samples at ≤ -20°C.
- Avoid multiple (>2) freeze/thaw cycles.
- It is recommended to centrifuge plasma samples again at 3000 xg for five minutes prior to assay set up.

SAMPLE COLLECTION AND STORAGE (continued)

C. Preparation of Tissue Culture Supernatant:

- Centrifuge the sample to remove debris and assay immediately or aliquot and store samples at $\leq -20^{\circ}\text{C}$.
- Avoid multiple (>2) freeze/thaw cycles.
- Tissue Culture Supernatant may require a dilution with an appropriate control medium prior to assay.

Note:

- All samples must be stored in polypropylene tubes. **DO NOT STORE SAMPLES IN GLASS.**
- Avoid debris, lipids and cells when using samples with gross hemolysis or lipemia.
- Care must be taken when using heparin as an anticoagulant, since an excess of heparin will provide falsely high values. Use no more than 10 IU heparin per mL of blood collected.

PREPARATION OF REAGENTS FOR IMMUNOASSAY

A. Preparation of Antibody-Immobilized Beads

Sonicate each antibody-bead vial for 30 seconds; vortex for 1 minute. Add 150 μL from each antibody bead vial to the Mixing Bottle and bring final volume to 3.0 mL with Bead Diluent. Vortex the mixed beads well. Unused portions may be stored at $2-8^{\circ}\text{C}$ for up to one month. (Note: Due to the composition of magnetic beads, you may notice a slight color in the bead solution. This does not affect the performance of the beads or the kit.)

Example 1: when using 13 antibody-immobilized beads, add 150 μL from each of the 13 bead sets to the Mixing Bottle. Then add 1.05 mL Bead Diluent.

Example 2: when using 3 antibody-immobilized beads, add 150 μL from each of the 3 bead sets to the Mixing Bottle. Then add 2.55 mL Bead Diluent.

B. Preparation of Quality Controls

Before use, reconstitute Quality Control 1 and Quality Control 2 with 250 μL Deionized Water. Invert the vial several times to mix and vortex. Allow the vial to sit for 5-10 minutes and then transfer the controls to appropriately labeled polypropylene microfuge tubes. Unused portions may be stored at $\leq -20^{\circ}\text{C}$ for up to one month.

C. Preparation of Wash Buffer

Bring the 10X Wash Buffer to room temperature and mix to bring all salts into solution. Dilute 30 mL of 10X Wash Buffer with 270 mL deionized water. Store unused portions at $2-8^{\circ}\text{C}$ for up to one month.

PREPARATION OF REAGENTS FOR IMMUNOASSAY (continued)

D. Preparation of Serum Matrix

This step is required for serum or plasma samples only.

Add 1.0 mL Assay Buffer to the bottle containing lyophilized Serum Matrix. Mix well. Allow at least 10 minutes for complete reconstitution. Leftover reconstituted Serum Matrix should be stored at $\leq -20^{\circ}\text{C}$ for up to one month.

E. Preparation of Human Metabolic Hormone Standard

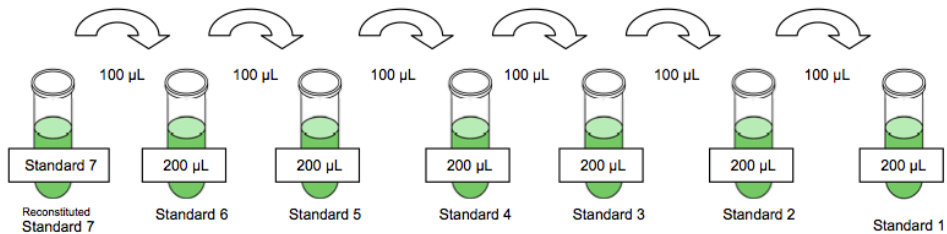
- 1.) Prior to use, reconstitute the Human Metabolic Hormone Standard with 250 μL Deionized Water. Invert the vial several times to mix. Vortex the vial for 10 seconds. Allow the vial to sit for 5-10 minutes and then transfer the standard to appropriately labeled polypropylene microfuge tube. This will be used as Standard 7.
- 2.) Preparation of Working Standards
Label 6 polypropylene microfuge tubes tubes "Standard 6," "Standard 5," "Standard 4," "Standard 3," "Standard 2," and "Standard 1." Add 200 μL Assay Buffer to each of the six tubes. Perform 3 times serial dilutions by adding 100 μL of the "Standard 7" to the "Standard 6" tube, mix well and transfer 100 μL of the "Standard 6" to the "Standard 5" tube, mix well and transfer 100 μL of the "Standard 5" to "Standard 4" tube, mix well and transfer 100 μL of the "Standard 4" to the "Standard 3", mix well and transfer 100 μL of the "Standard 3" to the "Standard 2" tube, mix well and transfer 100 μL of the "Standard 2" to the "Standard 1". The 0 Standard (background) will be assay buffer.

PREPARATION OF REAGENTS FOR IMMUNOASSAY (continued)

Preparation of Working Standards

Standard	Volume of Deionized Water to Add	Volume of Standard to Add
Standard 7	250 µL	0

Standard	Volume of Assay Buffer to Add	Volume of Standard to Add
Standard 6	200 µL	100 µL of Standard 7
Standard 5	200 µL	100 µL of Standard 6
Standard 4	200 µL	100 µL of Standard 5
Standard 3	200 µL	100 µL of Standard 4
Standard 2	200 µL	100 µL of Standard 3
Standard 1	200 µL	100 µL of Standard 2



After serial dilution, the tubes should have the following concentrations for constructing standard curves.

Standard Tube #	GIP, TNFα (pg/ml)	Ghrelin, GLP-1, Glucagon, PP, PYY, IL-6, MCP-1 (pg/ml)	Amylin (pg/ml)	C-Peptide, (pg/ml)	Insulin, Leptin (pg/ml)
1	2.7	13.7	27.4	68.6	137.2
2	8.2	41.2	82.3	205.8	411.5
3	24.6	123.5	246.9	617.3	1,234.6
4	74	370.3	740.7	1,851.9	3,703.7
5	222.2	1111.1	2,222	5,555	11,111
6	666.6	3,333	6,666	16,666	33,333
7	2,000	10,000	20,000	50,000	100,000

IMMUNOASSAY PROCEDURE

- Prior to beginning this assay, it is imperative to read this protocol completely and to thoroughly understand the Technical Guidelines.
- Allow all reagents to warm to room temperature (20-25°C) before use in the assay.
- Diagram the placement of Standards, 0 (Background), Std 1, Std 2, Std 3, Std 4, Std 5, Std 6, and Std 7, Controls 1 and 2, and samples on Well Map Worksheet in a vertical configuration. (Note: Most instruments will only read the 96-well plate vertically by default.) It is recommended to run the assay in duplicate.
- If using a filter plate, set on a plate holder at all times during reagent dispensing and incubation steps so that the bottom of the plate does not touch any surface.

1. Add 200 μ L of Assay Buffer into each well of the plate. Seal and mix on a plate shaker for 10 minutes at room temperature (20-25°C).
2. Decant Assay Buffer and remove the residual amount from all wells by inverting the plate and tapping it smartly onto absorbent towels several times.
3. Add 25 μ L of Assay Buffer to the Background wells. Add 25 μ L of each Standard or Control into the appropriate wells.
4. Add 25 μ L Assay buffer in Sample wells
5. Add 25 μ L of samples to the Sample wells.
6. Add 25 μ L of Matrix Solution (when measuring serum or plasma samples) or appropriate culture media (when measuring culture samples) in Background, Standards, and Quality Control wells.
7. Vortex Bead Bottle and add 25 μ L of the prepared Beads to each well. (Note: during addition of the Beads, shake beads intermittently to avoid settling)
8. Seal the plate with a plate sealer. Wrap the plate with foil and incubate with agitation on a plate shaker for overnight incubation at 4°C (16-18 hr).

Add 200 μ L Assay Buffer per well



Shake 10 min, RT

Decant

- Add 25 μ L Assay Buffer to background wells and 25 μ L Standard, and 25 μ L Controls to Standard and Control wells, respectively.
- Add 25 μ L Assay Buffer to Sample wells.
- Add 25 μ L samples to Sample Wells.
- Add 25 μ L Matrix Solution (or appropriate media) to Background, Standard and Quality Controls.
- Add 25 μ L Beads to each well



Incubate overnight at 4°C with agitation on a plate shaker

9. Gently remove well contents and wash plate 3 times following instructions listed in the **PLATE WASHING** section.
10. Add 50 μ L of Detection Antibodies into each well. (Note: allow the Detection Antibodies to warm to room temperature prior to addition.)
11. Seal, cover with foil, and incubate with agitation on a plate shaker for 30 minutes at room temperature (20-25°C) **DO NOT ASPIRATE AFTER INCUBATION.**
12. Add 50 μ L Streptavidin-Phycoerythrin to each well containing the 50 μ L of Detection Antibodies.
13. Seal, cover with foil and incubate with agitation on a plate shaker for 30 minutes at room temperature (20-25°C).
14. Gently remove well contents and wash plate 3 times following instructions listed in the **PLATE WASHING** section.
15. Add 100 μ L of Sheath Fluid (or Drive Fluid if using MAGPIX[®]) to all wells. Resuspend the beads on a plate shaker for 5 minutes.
16. Run plate on Luminex 200™, HTS, FLEXMAP 3D™ or MAGPIX[®] with xPONENT software..
17. Save and analyze the median Fluorescent Intensity (MFI) data using a weighted 5-parameter logistic or spline curve-fitting method for calculating analyte concentrations in samples.



Remove well contents Wash 3X with 200 μ L Wash Buffer

Add 50 μ L Detection Antibody per well



Incubate 30 min at RT

Do Not Aspirate

Add 50 μ L Streptavidin-Phycoerythrin per well



Incubate for 30 minute at RT

Remove well contents and Wash 3X with 200 μ L Wash Buffer

Add 100 μ L Sheath Fluid or Drive Fluid per well

Read on Luminex (50 μ L, 50 Beads per Bead set)

PLATE WASHING

1.) Solid Plate

If using a solid plate, use either a hand-held magnet or magnetic plate washer.

A.) For hand-held magnet, rest plate on magnet for 60 seconds to allow complete settling of magnetic beads. Remove well contents by gently decanting the plate in an appropriate waste receptacle and gently tapping on absorbent pads to remove residual liquid. Wash plate with 200 μ L of Wash Buffer by removing plate from magnet, adding Wash Buffer, shaking for 30 seconds, reattaching to magnet, letting beads settle for 60 seconds and removing well contents as previously described after each wash. Repeat wash steps as recommended in Assay Procedure.

B.) For magnetic plate washer, let plate "soak" on magnet for 60 seconds to allow complete settling of the magnetic beads. Remove well contents by aspiration. Wash plate with 200 μ L/well of Wash Buffer, letting beads "soak" for 60 seconds and removing Wash Buffer by aspiration after each wash. Repeat wash steps as recommended in Assay Procedure. **Note:** If using the recommended plate washer for magnetic beads (Bio-Tek ELx405) follow the appropriate equipment settings outlined in **EQUIPMENT SETTINGS**.

2.) Filter Plate (EMD Millipore Cat# MX-PLATE)

If using a filter plate, use a vacuum filtration manifold to remove well contents. Wash plate 200 μ L/well of Wash Buffer, removing Wash Buffer by vacuum filtration after each wash. Repeat wash steps as recommended in the Assay Procedure.

EQUIPMENT SETTINGS

Bio-Tek ELx405:

The general recommended wash protocol (Link Protocol) is as follows:

Soak Program: Wash Program:

Soak → Aspirate → Dispense → Soak → Aspirate → Dispense → Soak → Aspirate

1.) Soak program:

1. Soak duration: 60 sec
2. Shake before soak?: NO

2.) Wash program:

Method:

1. Number of cycles: 2
2. soak/shake: YES
3. Soak duration: 60 sec
4. Shake before soak: NO
5. Prime after soak: NO

Dispense:

1. Dispense volume: 200 µL/well
2. Dispense flow rate: 5
3. Dispense height: 130 (16.51 mm)
4. Horizontal disp pos: 00 (0 mm)
5. Bottom Wash first?: NO
6. Prime before start?: NO

Aspiration:

1. Aspirate height: 35 (4.445 mm)
2. Horizontal Asp Pos: 30 (1.372 mm)
3. Aspiration rate: 06 (15.0 mm/sec)
4. Aspiration delay: 0
5. Crosswise Aspir: NO
6. Final Aspir: YES
7. Final Aspir delay: 0 (0 msec)

- 3.) Link program: (**Note:** this is the program to use during actual plate washing).
Link together the Soak and Wash programs outlined above.

Note: After the final aspiration, there will be approximately 25 µl of residual Wash Buffer in each well. This is expected when using the BioTek Plate washer and this volume does not need to be aspirated from the plate.

If using an automatic plate washer other than BioTek ELx405, please refer to the manufacturer's recommendations for programming instructions.

EQUIPMENT SETTINGS (continued)

Luminex 200™, HTS, FLEXMAP 3D™ and MAGPIX® with xPONENT software:

These specifications are for the Luminex 200™ xPONENT™, FlexMAP 3D™, MAGPIX® and Luminex HTS. . Luminex instruments with other software (e.g. MasterPlex, StarStation, LiquiChip, Bio-Plex, LABScan100) would need to follow instrument instructions for gate settings and additional specifications from the vendors for reading Luminex Magnetic Beads.

For magnetic bead assays, the instrument must be calibrated with the xPonent 3.1 compatible Calibration Kit (EMD Millipore Cat# 40-275) and performance verified by Verification Kit (EMD Millipore Cat# 40-276). The Luminex FlexMAP 3D™ instrument must be calibrated with the FlexMAP 3D™ Calibration Kit (EMD Millipore cat# 40-028) and performance verified with the FlexMAP 3D™ Performance Verification Kit (EMD Millipore cat# 40-029). The Luminex MAGPIX® instrument must be calibrated with the MAGPIX® Calibration Kit (EMD Millipore cat# 40-049 and performance verified with the MAGPIX® Performance Verification Kit (EMD Millipore cat# 40-050).

NOTE: These assays cannot be run on Luminex 100™ instruments or any instruments using the Luminex IS 2.3 or Luminex 1.7 software.

The Luminex probe height must be adjusted to the plate provided in the kit. Please use Cat# MAG-PLATE, if additional plates are required for this purpose.

Events:	50, per bead	
Sample Size:	50 µL	
Gate Settings:	8,000 to 15,000	
Reporter Gain:	Default (low PMT)	
Time Out:	60 seconds	
Bead Set:	13-Plex Beads	
	Amylin (total) Beads	18
	C-Peptide Beads	19
	Ghrelin Bead	20
	GIP Bead	21
	GLP-1 Bead	22
	Glucagon Bead	33
	IL-6 Bead	34
	Insulin Bead	36
	Leptin Beads	39
	MCP-1 Beads	52
	PP Beads	53
	PYY Beads	54
	TNFa Beads	55
	Amylin (active) Beads	78

QUALITY CONTROLS

The ranges for each analyte in Quality Control 1 and 2 are provided on the card insert or can be located at the EMD MILLIPORE website www.millipore.com/techlibrary/index.do using the Catalog number as the keyword.

ASSAY CHARACTERISTICS

Assay Sensitivities (minimum detectable concentrations, pg/mL)

Minimum Detectable Concentration (MinDC) defines the reportable range of the assay. It is a measure of the true limits of detection for an assay and is mathematically determined.

Analyte	Overnight Protocol (N = 8 assays)	
	Mean MinDC	Mean MinDc + 2SD
Amylin	14	23
C-Peptide	24	34
Ghrelin	2	4
GIP	0.6	1.2
GLP-1	7	10
Glucagon	6	22
IL-6	3	6
Insulin	58	117
Leptin	27	65
MCP-1	6	8
PP	2	6
PYY	8	21
TNF α	0.3	0.8

Precision

Intra-assay precision is generated from the mean of the %CV's from 8 reportable results across two different concentration of analytes in one experiment. Inter-assay precision is generated from the mean of the %CV's from two reportable results each for two different concentrations of cytokine different experiments.

Analyte	Intra-Assay CV %	Inter-Assay CV %
Amylin	2%	33%
C-Peptide	2%	6%
Ghrelin	2%	8%
GIP	3%	5%
GLP-1	7%	10%
Glucagon	3%	7%
IL-6	3%	7%
Insulin	3%	6%
Leptin	3%	4%
MCP-1	2%	2%
PP	4%	7%
PYY	2%	11%
TNF α	3%	6%

ASSAY CHARACTERISTICS (continued)**Accuracy**

Spike Recovery: The data represents mean recovery of 3 levels of spiked standards using 5 independent matrix samples.

Analyte	Spike and Recovery %
Amylin	108%
C-Peptide	101%
Ghrelin	96%
GIP	99%
GLP-1	123%
Glucagon	98%
IL-6	99%
Insulin	101%
Leptin	102%
MCP-1	91%
PP	103%
PYY	98%
TNF α	98%

Cross-Reactivity

The antibody pairs in the panel are specific only to the desired analyte and exhibit no or negligible (<2%) cross-reactivity with other analytes in the panel.

TROUBLESHOOTING GUIDE

Problem	Probable Cause	Solution
Insufficient Bead Count	Plate Washer aspirate height set too low	Adjust aspiration height according to manufacturers instructions.
	Bead mix prepared inappropriately	Sonicate bead vials and vortex just prior to adding to bead mix bottle according to protocol. Agitate bead mix intermittently in reservoir while pipetting this into the plate.
	Samples cause interference due to particulate matter or viscosity	See above. Also sample probe may need to be cleaned with Alcohol flush, Back flush and washes; or if needed probe should be removed and sonicated.
	Probe height not adjusted correctly	When reading the assay on Luminex 200™, adjust probe height according to the protocols recommended by Luminex to the kit solid plate using 4 alignment discs. When reading the assay on FLEXMAP 3D™, adjust probe height according to the protocols recommended by Luminex to the kit solid plate using 1 alignment disc. When reading the assay on MAGPIX, adjust probe height according to the protocols recommended by Luminex to the kit solid plate using 2 alignment disc.
Background is too high	Background wells were contaminated	Avoid cross-well contamination by using sealer appropriately, and pipeting with Multichannel pipets without touching reagent in plate.
	Matrix used has endogenous analyte or interference	Check matrix ingredients for cross reacting components (e.g. interleukin modified tissue culture medium).
	Insufficient washes	Increase number of washes.
Beads not in region or gate	Luminex not calibrated correctly or recently	Calibrate Luminex based on Instrument Manufacturer's instructions, at least once a week or if temperature has changed by >3°C.
	Gate Settings not adjusted correctly	Some Luminex instruments (e.g. Bioplex) require different gate settings than those described in the Kit protocol. Use Instrument default settings.
	Wrong bead regions in protocol template	Check kit protocol for correct bead regions or analyte selection.
	Incorrect sample type used	Samples containing organic solvents or if highly viscous should be diluted or dialyzed as required.
	Instrument not washed or primed	Prime the Luminex 4 times to rid of air bubbles, wash 4 times with sheath fluid or water if there is any remnant alcohol or sanitizing liquid.
	Beads were exposed to	Keep plate and bead mix covered with dark

	light	lid or aluminum foil during all incubation steps.
Signal for whole plate is same as background	Incorrect or no Detection Antibody was added Streptavidin-Phycoerythrin was not added	Add appropriate Detection Antibody and continue. Add Streptavidin-Phycoerythrin according to protocol. If Detection Antibody has already been removed, sensitivity may be low.
Low signal for standard curve	Detection Antibody may have been removed prior to adding Streptavidin Phycoerythrin Incubations done at inappropriate temperatures, timings or agitation	May need to repeat assay if desired sensitivity not achieved. Assay conditions need to be checked.
Signals too high, standard curves are saturated	Calibration target value set too high Plate incubation was too long with standard curve and samples	With some Luminex Instrument (e.g. Bio-plex) Default target setting for RP1 calibrator is set at High PMT. Use low target value for calibration and reanalyze plate. Use shorter incubation time.
Sample readings are out of range	Samples contain no or below detectable levels of analyte Samples contain analyte concentrations higher than highest standard point. Standard curve was saturated at higher end of curve.	If below detectable levels, it may be possible to use higher sample volume. Check with tech support for appropriate protocol modifications. Samples may require dilution and reanalysis for just that particular analyte. See above.
High Variation in samples and/or standards	Multichannel pipet may not be calibrated Plate washing was not uniform Samples may have high particulate matter or other interfering substances Plate agitation was insufficient Cross well contamination	Calibrate pipets. Confirm all reagents are removed completely in all wash steps. See above. Plate should be agitated during all incubation steps using a vertical plate shaker at a speed where beads are in constant motion without causing splashing. Check when reusing plate sealer that no reagent has touched sealer. Care should be taken when using same pipet tips that are used for reagent additions and that pipet tip does not touch reagent in plate.
FOR FILTER PLATES ONLY		
Filter plate will not vacuum	Vacuum pressure is insufficient Samples have insoluble particles High lipid concentration	Increase vacuum pressure such that 0.2mL buffer can be suctioned in 3-5 seconds. Centrifuge samples just prior to assay setup and use supernatant. After centrifugation, remove lipid layer and

		use supernatant.
Plate leaked	Vacuum Pressure too high	Adjust vacuum pressure such that 0.2mL buffer can be suctioned in 3-5 seconds. May need to transfer contents to a new (blocked) plate and continue.
	Plate set directly on table or absorbent towels during incubations or reagent additions	Set plate on plate holder or raised edge so bottom of filter is not touching any surface.
	Insufficient blotting of filter plate bottom causing wicking	Blot the bottom of the filter plate well with absorbent towels after each wash step.
	Pipette touching plate filter during additions	Pipette to the side of plate.
	Probe height not adjusted correctly	Adjust probe to 3 alignment discs in well H6.
	Sample too viscous	May need to dilute sample.

REPLACEMENT REAGENTS

	Cat #
Human Metabolic Standard	HMH-8034
Human Metabolic Quality Controls	HMH-6034
Human Metabolic Detection Antibodies	HMH-1034
	HMH-1034-2
Serum Matrix	LHGT-SM
Bead Diluent	LHE-BD
Assay Buffer	LE-ABGLP
Streptavidin-Phycoerythrin	L-SAPE12
Set of two 96-Well Black plates with sealers	MAG-PLATE
10X Wash Buffer	L-WB

Antibody-Immobilized Beads

<u>Analyte</u>	<u>Bead #</u>	<u>Cat. #</u>
Amylin Beads	18	HAMLNT-MAG
C-Peptide Beads	19	HCP-MAG
Ghrelin Bead	20	HGRLN-MAG
GIP Bead	21	HGIP-MAG
GLP-1 Bead	22	HGLP1-MAG
Glucagon Bead	33	HGLU-MAG
IL-6 Bead	34	HIL6-MAG
Insulin Bead	36	HINS-MAG
Leptin Beads	39	HLPTN-MAG
MCP-1 Beads	52	HMCP1-MAG
PP Beads	53	HPP-MAG
PYY Beads	54	HPYY-MAG
TNF α Beads	55	HTNF α -MAG
Amylin (active) Beads	78	HAMLNA-MAG

ORDERING INFORMATION

To place an order:

To assure the clarity of your custom kit order, please FAX the following information to our customer service department:

- Your name, telephone and/or fax number
- Customer account number
- Shipping and billing address
- Purchase order number
- Catalog number and description of product
- Quantity of kits
- Selection of MILLIPLEX[®] Analytes

FAX: (636) 441-8050

Toll Free US: (800) MILLIPORE

MAIL ORDERS: EMD Millipore Corp.
6 Research Park Drive
St. Charles, Missouri 63304 U.S.A.

For International Customers:

To best serve our international customers in placing an order or obtaining additional information about MILLIPLEX[®] MAP products, please contact your multiplex specialist or sales representative or email our European Customer Service at customerserviceEU@Millipore.com.

Conditions of Sale

For Research Use Only. Not for Use in Diagnostic Procedures.

Material Safety Data Sheets (MSDS)

Material Safety Data Sheets for EMD Millipore products may be ordered by fax or phone or through our website at www.millipore.com/techlibrary/index.do

WELL MAP

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	0 Standard (Background)	Standard 4	QC-1 Control	Etc.								
B	0 Standard (Background)	Standard 4	QC-1 Control									
C	Standard 1	Standard 5	QC-2 Control									
D	Standard 1	Standard 5	QC-2 Control									
E	Standard 2	Standard 6	Sample 1									
F	Standard 2	Standard 6	Sample 1									
G	Standard 3	Standard 7	Sample 2									
H	Standard 3	Standard 7	Sample 2									

9-BIBLIOGRAFÍA

1- World Health Organization (2003) Controlling the global obesity epidemic. Available: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>.

2- Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL et al. Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome. *Diabetes* 2004;53(8):2087-94.

3- Pouliot MC, Després JP, Lemieux S et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol* 1994; 73:460-8.

4- A. Rodríguez Pascual J.M. Mugüerza Huguet, A. Martín Duce. Clasificación, epidemiología y fisiopatología de la obesidad. *Cirugía de la Obesidad Morbida* 2ª edición. Editorial Aran. Madrid 2012.

5- J L Gutiérrez-Fisac, P Guallar-Castillón, L M León-Muñoz, a Graciani, J R Banegas, F Rodríguez- Artalejo in *Obesity reviews: an official journal of the International Association for the Study of Obesity* (2012) Prevalence of general and abdominal obesity in the adult population of Spain, 2008-2010: the ENRICA study.

6- Prospective Studies Collaboration, Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, et al. (2009) Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 373: 1083–1096.

7- Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, et al. (2010) Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med* 363: 2211–2219.

8- K.R. Fontaine, D. T. Redden, C. Wang, A. O. Westfall, and D. B. Allison. Years of life lost due to obesity. *Journal of the American Medical Association*, vol. 289, no. 2, pp. 187–193, 2003.

9- Cari M. Kitahara, Alan J. Flint, Amy Berrington de Gonzalez, Leslie Bernstein, Michelle Brotzman, Robert J. MacInnis, et al. Association between Class III Obesity (BMI of 40–59 kg/m²) and Mortality: A Pooled Analysis of 20 Prospective Studies. *PLoS Med.* 2014 Jul 8;11(7):e1001673. doi: 10.1371/journal.pmed.1001673. eCollection 2014 Jul.

10- Juan Carlos Ruiz de Adana, Raquel Sánchez Santos. *Cirugía de la obesidad mórbida. Guías Clínicas de la AEC.* Ed. Arán Madrid 2009-2012 p. 43-49.

11- Ford ES, Mokdad AH. Epidemiology of obesity in the western hemisphere. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:S1-8.

- 12- Paracchini V, Pedotti P y Taioli E.** Genetics of Leptin and obesity: a huge review. *American journal of epidemiology* 2005. 101-14.
- 13- Portolés O, Sorlí JV, Francés F, Cotell O, González JI, Sáiz C y cols.** Effect of genetic variation in the leptin gene promoter and the leptin receptor gene on obesity risk in a population-based case-control study in Spain. *European journal of epidemiology* 2006; 21. 605-12.
- 14- Siffert W.** G protein polymorphisms in hypertension, atherosclerosis, and diabetes. *Annu Rev Med.* 2005; 56:17-28. Review.
- 15- Martí A, Moreno-Aliaga MJ, Hebebrand J and Martínez JA.** Genes, lifestyles and obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28: S29-36.
- 16- Cheung WW, Mao P.** Recent advances in obesity: genetics and beyond. *ISRN Endocrinol.* 2012;2012:536905. Epub 2012 Mar 5.
- 17- Prader-Willi Syndrome FAQ.** Available:
<http://www.pwsyndrome.com/pub/prader-willi-faq.html>.
- 18- Kuczmarski RJ, Flegal KM, Campbel SM, Johson CL.** Increasing prevalence of overweight among US adults. The National Health and Nutrition Examination Surveys, 1960-1991. *J Am Assoc* 1994;272:205-11.
- 19- Freedman DS, Khan LK, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS.** Relationship of Childhood Obesity to Coronary Heart Disease Risk Factors in Adulthood: The Bogalusa Heart Study. *Pediatrics.* 2001.108(3):712-718.
- 20- McTernan CL, McTernan PG, Harte AL, Barnett AH, Kumar S.** Resistin central obesity and type 2 diabetes. *Lancet* 2002;35:46-7.
- 21- Hwang YC, Hayashi T, Fujimoto WY, Kahn SE, Leonetti DL, McNeely MJ, Boyko EJ.** Visceral abdominal fat accumulation predicts the conversion of metabolically healthy obese subjects to an unhealthy phenotype. *Int J Obes (Lond).* 2015 Apr 29. doi: 10.1038/ijo.2015.75.
- 22- Egan B, Zhao Y, Axon R.** US Trends in Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Hypertension, 1988-2008. *JAMA* 2010;303:2043-50.
- 23- Huang Z, Willett WC, Manson JE, et al.** Bodyweight, weight change, and risk for hypertension in women. *Ann Intern Med* 1998;128:81.
- 24- Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE.** Influence of weight reduction on blood pressure: a meta- analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2003;42:878.
- 25- Modan, M, Almog, S, Fuchs, Z, et al.** Obesity, glucose intolerance, hyperinsulinemia, and response to antihypertensive drugs. *Hypertension* 1991;17:565.

- 26- Marcus CL, Fernandes D, Lutz JM, Katz ES, Black CA, Galster P, Carson KA.** Developmental changes in upper airway dynamics. *J Appl Physiol* 2004; 97:98-108
- 27-Schwartz AR, Patil SP, Laffan AM, Polotsky V, Schneider H, et al.** Obesity and obstructive sleep apnea: pathogenic mechanisms and therapeutic approaches. *Proc Am Thorac Soc*, 2008, 5:185–192. doi: 10.1513/pats.200708-137mg
- 28- Harsch IA, Schahin SP, Radespiel-Troger M, Weintz O, Jahreiss H, Fuchs FS, et al.** Continuous positive airway pressure treatment rapidly improves insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:156–162.
- 29- Reaven GM, Chen YDI.** Role of insulin in regulation of lipoprotein metabolism in diabetes. *Diab Metab Rev* 1988;4:639-52.
- 30- L. Cabrerizo, M^Á. Rubio, MD. Ballesteros, C. Moreno Lopera.** Complicaciones asociadas a la obesidad. *Rev Esp Nutr Comunitaria* 2008;14(3):156-162.
- 31- Polotsky VY, Patil SP, Savransky V, Laffan A, Fonti S, Frame LA, et al.** Obstructive sleep apnea, insulin resistance, and steatohepatitis in severe obesity. *Am J Respir Crit Care Med*.2009;179:228-34.
- 32- Stampfer MJ, Maclure KM, Colditz GA, Manson JE, Willett WC.** Risk of symptomatic gallstones in women with severe obesity. *Am J Clin Nutr.* 1992;55:652-8.
- 33- Tutuian R.** Reflux after bariatric operations. *Ther Umsch.* 2013 Feb;70(2):129-33.
- 34- Michael Laffin, Johnny Chau, Richdeep S. Gill, Daniel W. Birch, Shahzeer Karmali.** Sleeve Gastrectomy and Gastroesophageal Reflux Disease *J Obes.* 2013; 2013: 741097. Published online 2013 July 15.
- 35- Lyon A, Gibson SC, De-Loyde K, Martin D.** Gastroesophageal reflux in laparoscopic sleeve gastrectomy: hiatal findings and their management influence outcome. *Surg Obes Relat Dis.* 2014 Aug 23. pii: S1550-7289(14)00328-1.
- 36- Willett WC, Browne ML, Bain C, et al.** Relative weight and risk of breast cancer among premenopausal women. *Am J Epidemiol.* 1985;122:731-40.
- 37- Cancer Prevention Study II. The American Cancer Society Prospective Study.** *Stat Bull Metrop Insur Co.* 1992 Oct-Dec;73(4):21-9.
- 38- Colditz G, Walter C, Willet W, Rotnitzky A, Manson J.** Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med* 1995;122:481-6.
- 39- Chan JM, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC.** Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabetes Care* 1994;17:961-9.

- 40- Boyko EJ, Fujimoto WY, Leonetti DL, Newell-Morris L.** Visceral adiposity and risk of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:465-71.
- 41- Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM.** Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 1995;95:2409-15.
- 42- McTernan CL, McTernan PG, Harte AL, Barnett AH, Kumar S.** Resistin central obesity and type 2 diabetes. *Lancet* 2002;35:46-7.
- 43- Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, et al.** The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nature Medicine* 2001;7:941-6.
- 44- Large V, Arner P.** Regulation of lipolysis in humans. Pathophysiological modulation in obesity, diabetes, and hyperlipemia. *Diabetes Metab* 1998;24:409-18.
- 45- Peiris AN, Mueller RA, Smith GA, Struve MF, Kissebah AH.** Splanchnic insulin metabolism in obesity: Influence of body fat distribution. *J Clin Invest* 1986;78:1648-57.
- 46- Burtis CA, Ashwood ER.** *Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry*. 5ta. edición, Saunders, 2001.
- 47- Meistas MT, Zadik Z, Margolis S, Kowarski AA.** Correlations of urinary excretion of C-peptide with the integrated concentration and secretion rate of insulin. *Diabetes* 1981; 30: 639-43.
- 48- Eaton RP, Alién RC, Schade DS, Erickson KM, Standefer J.** Prehepatic insulin production in man: kinetic analysis using peripheral connecting peptide behaviour. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 51.
- 49- Agner T, Damm P, Binder C.** Remission in IDDM: prospective study of basal C-peptide and insulin dose in 268 consecutive patients. *Diabetes Care* 1987; 10: 164-9.
- 50- Rendelí M.** C-peptide levels as a criterion in treatment of maturity-onset diabetes. *J Clin Endoc Metab* 1983; 57: 1198-206.
- 51- DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R.** Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979;237:E214-23.
- 52- Muniyappa R, Lee S, Chen H, Quon MJ.** Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: advantages, limitations, and appropriate usage. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008;294:E15-26.
- 53- 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. *Diabetologia* 1985; 28:412-419.

- 54- Levy J, Manley S, Sutton P, Camps I.** Beta-cell function assessed by the hyperglycaemic clamp: reproducibility compared with HOMA analysis from fasting values and factors influencing variability. *Diabetes* 1995; 44: 89-95.
- 55- DeFronzo RA, Ferrannini E.** Insulin Resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic disease. *Diabetes Care* 1991; 14:173-194.
- 56- Hernández Yero J, Tuero Iglesias A, Vargas González D.** Utilidad del índice HOMA-IR con una sola determinación de insulinemia para diagnosticar resistencia insulínica. *Rev Cubana de Endocrinol.* 2011; 22(2):69-77.
- 57- Bonora E, Kiechl S, Willeit J, et al.** Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study. *Diabetes* 1998;47:1643-9.
- 58- Acosta AM, Escalona M, Maiz A, Pollak F, Leighton F.** Determination of the insulin resistance index by the Homeostasis Model Assessment in a population of Metropolitan Region in Chile. *Rev Med Chile* 2002;130:1227-31.
- 59- American Diabetes Association.** Available: <http://www.diabetes.org/es/>.
- 60- European Association for the Study of Diabetes.** Available: <http://www.easd.org/>
- 61- Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al.** Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640-5.
- 62- The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome.** Available: http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf.
- 63- Moreno Martinez A, Baluja Pino R.** Síndrome Metabólico. *Ed Cont Lab Clín* 2009; 12:36-46.
- 64- Bayturan O, Tuzcu EM, Lavoie A, Hu T, Wolski K, Schoenhagen P et al.** *Arch Intern Med.* 2010;170(5):478. The metabolic syndrome, its component risk factors, and progression of coronary atherosclerosis.
- 65- Grundy SM.** *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(2):399. Metabolic syndrome: a multiplex cardiovascular risk factor.
- 66- Lastra-Gonzalez G, Manrique Acevedo C.M.** Síndrome Cardiometabólico. Inflamación, tejido adiposo, resistencia a la insulina y aterogénesis: se expande el rompecabezas. *Acta Médica Colombiana* 2005. 3 (30) julio-septiembre.
- 67- Rao SR.** Inflammatory markers and bariatric surgery: a meta-analysis. *Inflamm Res.*2012;61(8):798-807.

- 68- Mallipedhi A, Prior SL, Barry JD, Caplin S, Baxter JN, Stephens JW.** Changes in inflammatory markers after sleeve gastrectomy in patients with impaired glucose homeostasis and type 2 diabetes. *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery*. ISSN 1550-7289. 2014 Nov-Dec. Vol: 10. Num: 6. pag: 1123-8.
- 69- Noria SF, Grantcharov T.** Biological effects of bariatric surgery on obesity-related comorbidities. *Can J Surg*. 2013 Feb;56(1):47-57.
- 70- Deitel M, Greenstein RJ.** Recommendations for reporting weight loss. *Obes Surg* 2003;13:159-60.
- 71- Deitel M.** How much weight loss is sufficient to overcome major comorbidities? *Obes Surg* 2001;11:659.
- 72- Sociedad Española para el estudio de la obesidad (SEEDO). Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica.** *Rev Esp Obes* 2007;5: 135-75.
- 73- Anderson JW, Konz EC, Frederich RC, Wood CL.** Long-term weight-loss maintenance: a meta-analysis of US studies. *AM J Clin Nutr* 2001; 74: 579-84.
- 74- Foster GD, Wyatt HR.** A randomized trial of a low carbohydrate diet for obesity. *N Engl J Med*. 2003;348:2082-90.
- 75- Bellido D.** El paciente con exceso de peso: guía práctica de actuación en Atención Primaria. *Rev Esp Obes* 2006; 4 (1):33-44.
- 76- McGinnes RA, Lowthian JA.** Why exercise is an important component of risk reduction in obesity management. *Med J Aust*. 2012;196:567-8.
- 77- James WP, Caterson ID, Coutinho W, Finer N, Van Gaal LF, Maggioni AP, et al.** Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. *N Engl J Med*. 2010;363:905-17.
- 78- Christensen R, Kristensen PK, Bartels EM, Bliddal H, Astrup A.** Efficacy and safety of the weight-loss drug rimonabant: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2007 Nov 17;370(9600):1706-13. Review.
- 79- Drew BS, Dixon AF, Dixon JB.** Obesity management: Update on orlistat. *Vasc Health Risk Manag*. 2007; 3:817-21.
- 80- Neovius M, Narbro K.** Cost-effectiveness of pharmacological anti-obesity treatments: A systematic review. *Int j Obes (Lond)*. 2008;32:1752-63.
- 81-Powell AG, Apovian CM, Aronne LJ.** New drug targets for the treatment of obesity. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;90:40-51.

82-Bond DS, Phelan S, Leahey TM, Hill JO, Wing RR. Weight-loss maintenance in successful weight losers: surgical vs non-surgical methods. *Int J Obes (Lond)*. 2009;33:173-80.

83- Padwal R, Li S, Lau DC. Long-term pharmacotherapy for overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Obes* 2003;27:1437-1146.

84- Clegg S, Colquitt J, Sidhu M, Royle P, Wslker A. Clinical and cost effectiveness of surgery for morbid obesity: a systematic review and economic evaluation. *Int J Obes Relat Metab Disord*.2003;27:1167-77.

85- Sjöström L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial - a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med*. 2013 Mar;273(3):219-34. doi: 10.1111/joim.12012. Epub 2013 Feb 8. Review.

86- Christou NV, Sampalis JS, Liberman M, Look D, Auger S, McLean AP, MacLean LD. Surgery decreases long-term mortality, morbidity, and health care use in morbidly obese patients. *Obes Surg*.2004;14:939-47.

87- Colquitt JL, Picot J, Lovemsn E, Clegg AJ. Surgery for obesity. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2.Art.No.:CD003641.

88- European Accreditation Council for Bariatric Surgery (EAC-BS). IFSO-EC Centre of Excellence Program. Available: www.eac-bs.com/eacbs/en/8/32.html.

89- Melissas J. IFSO guidelines for safety, quality, and excellence in bariatric surgery. *Obes Surg*. 2008;18:497-500.

90-Martínez-Ramos D, Salvador-Sanchis JL, Escrig-Sos J. Pérdida de peso preoperatoria en pacientes candidatos a cirugía bariátrica. Recomendaciones basadas en la evidencia. *Cir Esp* 2012; 90 (3): 147-155.

91- SEEDO. Consenso SEEDO 2000 para la evaluación del sobrepeso y obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clin*. 2000;115:587-97.

92- Rubio M, Salas-Salvadó J, Barbany M, Moreno B, Aranceta J, Bellido D et al. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Rev Esp Obes*. 2007;7-48.

93- Rubio MA, Martinez C, Vidal O, Larrad A, Salas-Salvadó J, Pujol J, Díez I, Moreno B. Documento de consenso sobre cirugía bariátrica. *Rev Esp Obes* 2004; 4: 223-249.

94- Instituto Nacional de Salud Americano- NIH. Consensus development conference panel. Gastrointestinal surgery for sever obesity. *Ann Intern Med*. 1991;115, 956-61.

- 95- SECO. V Recomendaciones de la SECO para la práctica de la cirugía bariátrica (Declaración de Salamanca).** *Cir Esp.* 2004; 75(5).
- 96- Thakkar RK, Michalsky MP.** Update on bariatric surgery in adolescence. *Curr Opin Pediatr.* 2015 Jun;27(3):370-6.
- 97- Alqahtani AR, Elahmedi MO.** Pediatric bariatric surgery: the clinical pathway. *Obes Surg.* 2015 May;25(5):910-21. doi: 10.1007/s11695-015-1586-x.
- 98- Caceres BA, Moskowitz D, O'Connell T.** A review of the safety and efficacy of bariatric surgery in adults over the age of 60: 2002-2013. *J Am Assoc Nurse Pract.* 2015 Mar 4.
- 99- Shimizu H, Phuong V, Maia M, Kroh M, Chand B, Schauer PR, Brethauer SA.** Bariatric surgery in patients with liver cirrhosis. *Surg Obes Relat Dis.* 2013 Jan-Feb;9(1):1-6.
- 100- Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, Pigeyre M, Verkindt H, Labreuche J et al.** Bariatric Surgery Reduces Features of Non-alcoholic Steatohepatitis in Morbidly Obese Patients. *Gastroenterology.* 2015 Apr 24. pii: S0016-5085(15)00570-3.
- 101- Nobili V, Vajro P, Dezsofi A, Fischler B, Hadzic N, Jahnel J et al.** Indications and Limitations of Bariatric Intervention in Severely Obese Children and Adolescents With and Without Nonalcoholic Steatohepatitis: ESPGHAN Hepatology Committee Position Statement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015 Apr;60(4):550-61.
- 102- Obert P, Gueugnon C, Nottin S, Vinet A, Gayrard S, Rupp T, Dumoulin G, Tordi N, Mougin F.** Two-dimensional strain and twist by vector velocity imaging in adolescents with severe obesity. *Obesity (Silver Spring).* 2012 Dec;20(12):2397-405.
- 103- Katkhouda N, Mason RJ, Wu B, Takla FS, Keenan RM, Zehetner J.** Evaluation and treatment of patients with cardiac disease undergoing bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis.* 2012 Sep-Oct;8(5):634-40.
- 104- Cuspidi C, Rescaldani M, Tadic M, Sala C, Grassi G.** Effects of bariatric surgery on cardiac structure and function: a systematic review and meta-analysis. *Am J Hypertens.* 2014 Feb;27(2):146-56.
- 105- Koshino Y, Villarraga HR, Somers VK, Miranda WR, Garza CA, Hsiao JF, Yu Y, Saleh HK, Lopez-Jimenez F.** Changes in myocardial mechanics in patients with obesity following major weight loss after bariatric surgery. *Obesity (Silver Spring).* 2013 Jun;21(6):1111-8.
- 106- Barichella M, Cassani E, Canello R, Zecchinelli A, Faillace G, Moise G, Zulian A, Privitera G, Pezzoli G.** The sleeve gastrectomy intervention to treat morbid obesity in a Parkinson's disease patient. *Clin Nutr.* 2013 Jun;32(3):476-8.

- 107- Gros Herguido N, Pereira Cunill JL, Barranco Moreno A, Socas Macias M, Morales-Conde S, Garcia-Luna PP.** [Bariatrica paraplegia patient and morbid obesity. New challenge in bariatric surgery]. *Nutr Hosp.* 2014 Jun 1;29(6):1447-9.
- 108- Williams GJ, Georgiou PA, Cocker DM, Bonanomi G, Smellie J, Efthimiou E.** The safety and efficacy of bariatric surgery for obese, wheelchair bound patients. *Ann R Coll Surg Engl.* 2014 Jul;96(5):373-6.
- 109- Yen YC, Huang CK, Tai CM.** Psychiatric aspects of bariatric surgery. *Curr Opin Psychiatry.* 2014 Sep;27(5):374-9.
- 110- Jamal MH, Corcelles R, Daigle CR, Rogula T, Kroh M, Schauer PR, Brethauer SA.** Safety and effectiveness of bariatric surgery in dialysis patients and kidney transplantation candidates. *Surg Obes Relat Dis.* 2015 Mar-Apr;11(2):419-23.
- 111- Park J, Ahmadi SF, Streja E, Molnar MZ, Flegal KM, Gillen D, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K.** Obesity paradox in end-stage kidney disease patients. *Prog Cardiovasc Dis.* 2014 Jan-Feb;56(4):415-25.
- 112- Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, Bamel D, Jensen MD, Pories WJ et al.** Weight ang tipe 2 Diabetes after Bariatric Surgery Systematic Rewiew and meta-analysis. *Am J Med.* 2009;122:248-56.
- 113- Pories WJ, Swanson MS, MacDonald KG et al.** Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. *Ann Surg.* 1995; 222:339–350. Discussion 350–352.
- 114- Sjöström L, Gummesson A, Sjöström CD, Narbro K, Peltonen M, Wedel H et al.** Swedish Obese Subjects Study. Effects of bariatric surgery on cancer incidence in obese patients in Sweden (Swedish Obese Subjects Study): a prospective, controlled intervention trial. *Lancet Oncol.*2009;10:653-62.
- 115- Sampalis JS, Liberman M, Auger S, Christou NV.** The impact of weight reduction surgery on health-care costs in morbidly obese patients. *Surg Obes Relat Dis.*2008;4:26-32.
- 116- Craig BM, Tseng DS.** Cost-effectiveness of gastric bypass for servere obesity. *Am J Med.*2002;113:4918.
- 117- Henrikson V.** Kan tunnfarmsresektion forsvaras som terapi mot fettstot? *Nordisk Medicin.* 1952;47:744.
- 118- Baltasar A, Domínguez-Adame E.** Beginnings of bariatric and metabolic surgery in Spain. *Cir Esp.* 2013 Aug-Sep;91(7):413-6.
- 119- Pilkington T, Gazet JC, Ang L.** Explanations for weight loss after ileojejunal bypass in gross obesity. *BMJ* 1 (6024) : 1504-1505,1976.

- 120- Scott HW, Dean R, Skul H.** Results of jejunoileal bypass in 200 patients with morbid obesity. *SGO.* 1977;661–73.
- 121- Buchwald H.** Lowering of cholesterol absorption and blood levels by ileal exclusion: Experimental and preliminary clinical report. *Circulation.* 1964;29:713–20.
- 122- Buchwald H, Moore R, Varco R.** Ten years clinical experience with partial ileal bypass in management of hyperlipidemias. *Ann Surg.* 1974.
- 123- Scopinaro N, Gianetta E, Civalleri D, Bonalumi U, Lombezzi R, Friedman D, Bachi V.** The bilio-pancreatic bypass for functional surgical treatment of obesity. *Minerva Med.* 1979 Nov 24;70(52):3537-47.
- 124- DeMeester TR, Fuchs KH, Ball CS, Albertucci M, Smyrk TC, Marcus JN.** Experimental and clinical results with proximal end-to-end duodenojejunosomy for pathologic duodenogastric reflux. *Ann Surg.* 1987 Oct;206(4):414-26.
- 125- Hinder RA.** Duodenal switch: a new form of pancreaticobiliary diversion. *Surg Clin North Am.* 1992 Apr;72(2):487-99. Review.
- 126- Mason EE, Printen KJ, Blommers TJ, Lewis JW, Scott DH.** Gastric bypass in morbid obesity. *Am J Clin Nutr.* 1980 Feb;33(2 Suppl):395-405.
- 127- Pomerri F, Liberati L, Curtolo S, Muzzio PC.** Adjustable silicone gastric banding for obesity. *Gastrointest Radiol.* 1992 Summer;17(3):207-10.
- 128- Mason EE, Ito C.** Gastric bypass in obesity. *Surg Clin N Amer.* 1967;47:1345.
- 129- Mason EE, Ito C.** Gastric bypass. *Ann Surg.* 1969;170:329–36.
- 130- Capella RF, Capella JF, Mandec H, Nath P.** Vertical Banded Gastroplasty-Gastric Bypass: preliminary report. *Obes Surg.* 1991 Dec;1(4):389-395.
- 131- Crampton NA, Izvornikov V, Stubbs RS.** Silastic ring gastric bypass: results in 64 patients. *Obes Surg.* 1997 Dec;7(6):489-94.
- 132- Wittgrove AC, Clark GW, Tremblay LJ.** Laparoscopic Gastric Bypass, Roux-en-Y: Preliminary Report of Five Cases. *Obes Surg.* 1994 Nov;4(4):353-357.
- 133- Feng JJ, Gagner M.** Laparoscopic biliopancreatic diversion with duodenal switch. *Semin Laparosc Surg.* 2002 Jun;9(2):125-9.
- 134- Milone L, Strong V, Gagner M.** Laparoscopic sleeve gastrectomy is superior to endoscopic intragastric balloon as a first stage procedure for super-obese patients (BMI > or =50). *Obes Surg.* 2005 May;15(5):612-7.
- 135- García Díaz S.** Indicaciones del tratamiento quirúrgico en la obesidad. *Rev Quir Esp.* 1975;2:165–72. 12.

- 136- García Díaz S, Pera Madrazo C, Loscertales Abril J, Arévalo Jiménez E.** Trabajos originales. Estado actual de la cirugía de la obesidad. *Rev Esp Enf Ap Digestivo.* 1977;51:1–25.
- 137- Baltasar A, del Río J, Bengochea M.** Bypass gástrico en la obesidad mórbida. *Rev Clin Esp.* 1980;157:395–9.
- 138- Baltasar A, Marcote E, Bou R, Bengochea M, Arlandis F.** Exclusión ileal parcial en la hipercolesterinemia. A propósito de tres operaciones. *Cir Esp.* 1991;6:4475–8.
- 139- González-González JJ, Sanz-Álvarez L y García-Bernardo C.** La obesidad en la historia de la cirugía. *Cirugía Española.* 2008; 84(4), 188- 95.
- 140- Beitner M, Luo Y, Kurian M.** Procedural changes to decrease complications in laparoscopic gastric bypass. *JLS.* 2015 Jan-Mar;19(1). pii: e2014.00256.
- 141- Buchwald H, Oien DM.** Metabolic/bariatric surgery worldwide 2008. *Obes Surg* 2009; 19: 1605-11.
- 142- Powell MS, Fernandez AZ. Jr.** Surgical treatment for morbid obesity: the laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Clin North Am.* 2011;91:1203-24.
- 143- Jarry J, Wagner T, de Pommerol M, Sa Cunha A, Collet D.** Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass: comparison between hand-sewn and mechanical gastrojejunostomy. *Updates Surg.* 2012;64:25-30.
- 144- Higa KD, Ho T, Tercero F, Yunus T, Boone KB.** Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass: 10 years follow-up. *Surg Obes Relat Dis.* 2011;7:516-25.
- 145- Higa KD, Boone KB, Ho T.** Complications of the laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass: 1,040 patients –What have we learned? *Obes Surg* 2000; 10: 509-13.
- 146- Lujan JA, Frutos MD, Hernández Q, Valero G, Parrilla P.** Long-term results laparoscopic gastric bypass in patients with morbid obesity. A prospective study of 508 cases. *Cir Esp.* 2008;83:71-7.
- 147- Csendes JA, Papapietro VK, Burgos LAM, Lanzarini SE, Canobra LM.** Results of gastric bypass for morbid obesity after a follow up of seven to 10 years. *Rev Med Chil.* 2011;139:1414-20.
- 148- Lee CM, Cirangle PT, Jossart GH.** Vertical gastrectomy for morbid obesity in 210 patients: report of two-year results. *Surg Endosc* 2007; 21: 1810-6.
- 149- Rosenthal R.** International Sleeve Gastrectomy Expert Panel Consensus Statement: best practice guidelines based on experience of 12000 cases. *Surg Obes Relat Dis.* 2012;8:8-19.

- 150- Baltasar A, Bou R, Bengochea M, Serra C, Pérez N.** Laparoscopic gastric sleeve, subtotal antrectomy and omentoplasty. *Obesity surgery*. ISSN 0960-8923. **2015 Jan.** Vol: 25. Num: 1. Pag: 195-6.
- 151- Baltasar A, Bou R, Bengochea M, Serra C, Perez N.** Laparoscopic sleeve gastrectomy with partial antrectomy and omental patch. *BMI* 2011;1:1.
- 152- ASMBS Clinical Issues Committee.** Updated position statement on sleeve gastrectomy as a bariatric procedure. *Surg Obes Relat Dis*.2012;8(3):e21-6.
- 153- Weiner RA, Weiner S, Pomhoff I, et al.** Laparoscopic sleeve gastrectomy— influence of sleeve size and resected gastric volume. *Obes Surg*. 2007;17:1297–305.
- 154- Sociedad Española de Cirugía de la Obesidad Mórbida y de las enfermedades metabólicas.** Available: www.seco.org.
- 155- Santos R, Masdewall C, Baltasar A, Martínez-Blázquez C, García Ruiz de Gordejuela A, Ponsi E, et al.** Short-and mid-term outcomes of sleeve gastrectomy for morbid obesity: the experience of the Spanish National Registry. *Obes Surg*. 2009;19:1203-10.
- 156- Chiu S, Birch DW, Shi X, Sharma AM, Karmali S.** Effect of sleeve gastrectomy on gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Surg Obes Relat Dis* 2011;7:510-5.
- 157- Deitel M, Crosby RD, Gagner M.** The First International Consensus Summit for Sleeve Gastrectomy (SG), New York City, October 25–27, 2007. *Obes Surg* 2008;18:487–96.
- 158- Gagner M, Deitel M, Kalberer TL, Erickson AL, Crosby RD.** The second International Consensus Summit for Sleeve Gastrectomy, March 19–21, 2009. *Surg Obes Relat Dis* 2009;5:476–85.
- 159- Himpens J, Dobbeleir J, Peeters G.** Long-term results of laparoscopic sleeve gastrectomy for obesity. *Ann Surg* 2010; 252: 319-324.
- 160- Abu-Jaish W, Rosenthal RJ.** Sleeve gastrectomy: a new surgical approach for morbid obesity. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;4:101-19.
- 161- Moon Han S, Kim WW, Oh JH.** Results of laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG) at 1 year in morbidly obese Korean patients. *Obes Surg* 2005; 15: 1469-75.
- 162- Hutter MM, Schirmer BD, Jones DB, et al.** First report from the American College of Surgeons Bariatric Surgery Center Network: laparoscopic sleeve gastrectomy has morbidity and effectiveness positioned between the band and the bypass. *Obes Surg*. 2011;254(3):410–20.

- 163- Chouillard EK, Karaa A, Elkhoury M, et al.** Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass versus laparoscopic sleeve gastrectomy for morbid obesity: case-control study. *Surg Obes Relat Dis.* 2011;7(4): 500–5.
- 164- Benaiges D, Goday A, Ramon JM, et al.** Laparoscopic sleeve gastrectomy and laparoscopic gastric bypass are equally effective for reduction of cardiovascular risk in severely obese patients at one year of follow-up. *Surg Obes Relat Dis.* 2011;7(5):575–80.
- 165- Boza C, Gamboa C, Salinas J, et al.** Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass versus laparoscopic sleeve gastrectomy: a case-control study and 3 years of follow-up. *Surg Obes Relat Dis.* 2012;8(3):243–9.
- 166- Lim DM, Taller J, Bertucci W, et al.** Comparison of laparoscopic sleeve gastrectomy to laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity in a military institution. *Surg Obes Relat Dis.* 2012.
- 167- Vidal P, Ramon JM, Goday A, et al.** Laparoscopic gastric bypass versus laparoscopic sleeve gastrectomy as a definitive surgical procedure for morbid obesity. Mid-term results. *Obes Surg.* 2013;23(3): 292–9.
- 168- Moize V, Andreu A, Flores L, et al.** Long-term dietary intake and nutritional deficiencies following sleeve gastrectomy or Roux-En-Y gastric bypass in a Mediterranean population. *J Acad Nutr Diet.* 2013;113(3):400–10.
- 169- Mohos E, Schmaldienst E, Prager M.** Quality of life parameters, weight change and improvement of co-morbidities after laparoscopic Roux Y gastric bypass and laparoscopic gastric sleeve resection— comparative study. *Obes Surg.* 2011;21(3):288–94.
- 170- Peterli R, Borbely Y, Kern B, et al.** Early results of the Swiss Multicentre Bypass or Sleeve Study (SM-BOSS): a prospective randomized trial comparing laparoscopic sleeve gastrectomy and Roux-en-Y gastric bypass. *Ann Surg.* 2013;258(5):690–4, discussion 695.
- 171- Li P, Fu P, Chen J, et al.** Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass vs. laparoscopic sleeve gastrectomy for morbid obesity and diabetes mellitus: a meta-analysis of sixteen recent studies. *Hepatogastroenterology.* 2013;60(121):132–7.
- 172- Yang X, Yang G, Wang W, et al.** A meta-analysis: to compare the clinical results between gastric bypass and sleeve gastrectomy for the obese patients. *Obes Surg.* 2013;23(7):1001–10.
- 173- Helmiö M, Victorzon M, Ovaska J, Leivonen M, Juuti A, Peromaa-Haavisto P, Nuutila P, Vahlberg T, Salminen P.** Comparison of short-term outcome of laparoscopic sleeve gastrectomy and gastric bypass in the treatment of morbid obesity:

A prospective randomized controlled multicenter SLEEVEPASS study with 6-month follow-up. *Scand J Surg.* 2014 Feb 12;103(3):175-181.

174- Zhang Y2, Ju W, Sun X, Cao Z, Xinsheng X, Daquan L, Xiangyang X, Qin M. Laparoscopic sleeve gastrectomy versus laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity and related comorbidities: a meta-analysis of 21 studies. *Obes Surg.* 2015 Jan;25(1):19-26. doi: 10.1007/s11695-014-1385-9.

175- Leyba JL, Llopis SN, Aulestia SN. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass versus laparoscopic sleeve gastrectomy for the treatment of morbid obesity. a prospective study with 5 years of follow-up. *Obes Surg.* 2014 Dec;24(12):2094-8. doi: 10.1007/s11695-014-1365-0.

176- Pham S, Gancel A, Scotte M, Houivet E, Huet E, Lefebvre H, Kuhn JM, Prevost G. Comparison of the effectiveness of four bariatric surgery procedures in obese patients with type 2 diabetes: a retrospective study. *J Obes.* 2014;2014:638203. doi: 10.1155/2014/638203. Epub 2014 May 22.

177- Zhang Y1, Zhao H, Cao Z, Sun X, Zhang C, Cai W, Liu R, Hu S, Qin M. A randomized clinical trial of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy for the treatment of morbid obesity in China: a 5-year outcome. *Obesity surgery.* ISSN 0960-8923. **2014 Oct.** Vol: 24. Num: 10. Pag: 1617-24.

178- Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 402: 656–660, 1999.

179- Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med.* 2002;346:1623–30.

180- Karamanakos SN, Vagenas K, Kalfarentzos F, et al. Weight loss, appetite suppression, and changes in fasting and postprandial ghrelin and peptide-YY levels after roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy. *Ann Surg.* 2008;247:401–7.

181- Vu JP, Larauche M, Flores M, Luong L, Norris J, Oh S, Liang LJ et al. Regulation of Appetite, Body Composition, and Metabolic Hormones by Vasoactive Intestinal Polypeptide (VIP). *J Mol Neurosci.* 2015 Apr 23.

182- Bligh HF, Godsland IF, Frost G, Hunter KJ, Murray P, MacAulay K et al. Plant-rich mixed meals based on Palaeolithic diet principles have a dramatic impact on incretin, peptide YY and satiety response, but show little effect on glucose and insulin homeostasis: an acute-effects randomised study. *Br J Nutr.* 2015 Feb 28;113(4):574-84.

183- Seim I, Josh P, Cunningham P, Herington A, Chopin L. Ghrelin axis genes, peptides and receptors: recent findings and future challenges. *Mol Cell Endocrinol* 340: 3–9 (2011).

- 184- Abizaid A, Horvath TL.** Ghrelin and the central regulation of feeding and energy balance. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012;16 Suppl 3: S617–26.
- 185- González-Jiménez E, Schmidt Río-Valle J.** Regulation of dietary intake and energy balance: factors and mechanisms involved. *Nutr Hosp.* 2012;27(6):1850–9.
- 186- Tong, J., Prigeon, R., Davis, H., Bidlingmaier, M., Tschöp, M. and D’Alessio, D.** Physiologic concentrations of exogenously infused ghrelin reduces insulin secretion without affecting insulin sensitivity in healthy humans. *J Clin Endocrinol Metab* 98: 2536–2543 (2013).
- 187- Kishimoto I, Tokudome T, Hosoda H, et al.** Ghrelin and cardiovascular diseases. *J Cardiol.* 2012;59(1):8–13.
- 188- Korbonits M1, Goldstone AP, Gueorguiev M, et al.** Ghrelin—a hormone with multiple functions. *Front Neuroendocrinol.* 2004;25(1):27–68.
- 189- Popovic V, Miljic D, Pekic S et al.** Low plasma ghrelin level in gastrectomized patients is accompanied by enhanced sensitivity to the ghrelin-induced growth hormone release. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2187-91.
- 190- Date Y, Kojima M, Hosoda H, Sawaguchi A, Mondal MS, Suganuma T, Matsukura S, Kangawa K, Nakazato M.** Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. *Endocrinology* 141: 4255–4261, 2000.
- 191- Gualillo O, Caminos J, Blanco M, Garcia-Caballero T, Kojima M, Kangawa K, Dieguez C, Casanueva F.** Ghrelin, a novel placental derived hormone. *Endocrinology* 142: 788–794, 2001.
- 192- Korbonits M2, Bustin SA, Kojima M, Jordan S, Adams EF, Lowe DG, Kangawa K, Grossman AB.** The expression of the growth hormone secretagogue receptor ligand ghrelin in normal and abnormal human pituitary and other neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 881–887, 2001.
- 193- Riediger T, Traebert M, Schmid HA, Scheel C, Lutz TA, Scharrer E.** Site-specific effects of ghrelin on the neuronal activity in the hypothalamic arcuate nucleus. *Neurosci Lett*, 2003; 341:151-155.
- 194- Shiiya T, Nakazato M, Mizuta M, Date Y, Mondal MS, Tanaka M, Nozoe S, Hosoda H, Kangawa K, Matsukura S.** Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Jan;87(1):240-4.
- 195- Tschop M, Smiley DL, Heiman ML.** Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 407: 908–913, 2000.

- 196- Nakazato M, Murakami N, Date Y, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K, Matsukura S.** A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature* 409: 194–198, 2001.
- 197- Wren AM , Seal LJ, Cohen MA, Brynes AE, Frost GS, Murphy KG, Dhillon WS, Ghatei MA, Bloom SR.** Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 5992, 2001.
- 198- Wren AM , Small CJ, Abbott CR, Dhillon WS, Seal LJ, Cohen MA, Batterham RL, Taheri S, Stanley SA, Ghatei MA, Bloom SR.** Ghrelin causes hyperphagia and obesity in rats. *Diabetes* 50: 2540 – 2547, 2001.
- 199- Murray CD, Martin NM, Patterson M, Taylor S, Ghatei MA, Kamm MA, Johnston C, Bloom SR, Emmanuel AV.** Ghrelin enhances gastric emptying in diabetic gastroparesis: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Gut* 2005; 5.
- 200- Sangiao-Alvarellos S, Vazquez MJ, Varela L, Nogueiras R, Saha AK, Cordido F, Lopez M, Dieguez C.** Central ghrelin regulates peripheral lipid metabolism in a growth hormone-independent fashion. *Endocrinology* 150: 4562–4574, 2009.
- 201- Rigamonti AE, Pincelli AI, Corra B, et al.** Plasma ghrelin concentrations in elderly subjects: comparison with anorexic and obese patients. *J Endocrinol* 2002; 175: 1-5.
- 202- Castañeda TR, Tong J, Datta R, et al.** Ghrelin in the regulation of body weight and metabolism. *Front Neuroendocrinol* 2010; 31: 44-60.
- 203- Rubino F.** Is type 2 diabetes an operable intestinal disease? A provocative yet reasonable hypothesis. *Diabetes Care.* 2008;31:S290–6.
- 204- Kieffer TJ, Habner JF.** The glucagon-like peptides. *Endocr Rev* 1999;20(6):876-913.
- 205- Murphy KG, Dhillon Ws, Bloom SR.** Gut peptides in the regulation of food intake and energy homeostasis. *Endocr Rev* 2006; 27 (7):719-727.
- 206- Abu-Hamdah R, Rabiee A, Meneilly GS, Shannon RP, Andersen DK, Elahi D.** The extrapancreatic effects of glucagon-like peptide-1 and related peptides. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94 (6):1843-1852.
- 207- Flint A, Raben S, Astrup A et al.** Glucagon-like peptide-1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. *J Clin Invest* 1998; 101: 515-520.
- 208- Whitson BA, Daniel B. Leslie, Todd A. Kellogg, Michael A. Maddaus, Henry Buchwald, Charles J. Billington and Sayeed Ikramuddin.** Entero-Endocrine Changes After Gastric Bypass in Diabetic and Nondiabetic Patients: A Preliminary Study. *Journal of Surgical Research* 141, 31–39 (2007).

- 209- Chia CW, Egan JM.** Incretin based therapies in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93 (10): 3703-3716.
- 210- Grandt D, Schimiczek M, Beglinger C, Layer P, Goebell H, Eysselein VE, et al.** Two molecular forms of peptide YY (PYY) are abundant in human blood: characterization of a radioimmunoassay recognizing PYY 1-36 and PYY 3-36. *Regul Pept.* 1994 May 5;51(2):151-9.
- 211- Adrian TE, Savage AP, Sagor GR, Allen JM, Bacarese-Hamilton AJ, Tatemoto K, et al.** Effect of peptide YY on gastric pancreatic, and biliary function in humans. *Gastroenterology.* 1985 Sep;89(3):494-9.
- 212- Essah PA, Levy JR, Sistrun SN, Kelly SM, Nestler JE.** Effect of macronutrient composition on postprandial peptide YY levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Oct;92(10):4052-5. Epub 2007 Aug 28.
- 213- Penín M, Pérez Fontán M, García Buela J, Isidro ML, Martínez T, Outeiriño E, et al.** PYY(1-36) and PYY(3-36) secretory response after a mixed meal in healthy individuals. *Endocrinol Nutr.* 2008 Oct;55(8):333-9.
- 214- Ueno H, Yamaguchi H, Mizuta M, Nakazato M.** The role of PYY in feeding regulation. *Regul Pept.* 2008 Jan 10;145(1-3):12-6. Epub 2007 Sep 18. Review.
- 215- Batterham RL, Cohen MA, Ellis SM, Le Roux CW, Whitters DJ, Frost GS, et al.** Inhibition of food intake in obese subjects by peptide YY3-36. *N Engl J Med.* 2003 Sep 4;349(10):941-8.
- 216- Roth CL, Enriori PJ, Harz K, Woelfle J, Cowley MA, Reinehr T.** Peptide YY is a regulator of energy homeostasis in obese children before and after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Dec;90(12):6386-91. Epub 2005 Oct 4.
- 217- Sloth B, Davidsen L, Holst JJ, Flint A, Astrup A.** Effect of subcutaneous injections of PYY1-36 and PYY3-36 on appetite, ad libitum energy intake, and plasma free fatty acid concentration in obese males. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007 Aug;293(2):E604-9. Epub 2007 Jun 12.
- 218- Tymitz K, Engel A, McDonough S, Hendy MP, Kerlakian G.** Changes in ghrelin levels following bariatric surgery: review of the literature. *Obes Surg* 2011 Jan;21(1):125-30.
- 219- Geloneze B, Tambascia MA, Pilla VF, et al.** Ghrelin: a gut hormone: effect of gastric bypass surgery. *Obes Surg.* 2003;13:17–22.
- 220-Langer FB, Hoda MAR, Bohdjalian A, et al.** Sleeve gastrectomy and gastric banding: effects on plasma ghrelin levels. *Obes Surg.* 2005;15:1024–9.

- 221- Hanusch-Enserer U, Brabant G, Roden M.** Ghrelin concentrations in morbidly obese patients after adjustable gastric banding. *Comment N Engl J Med.* 2003;348:2159–60.
- 222- Stratis C, Alexandrides T, Vagenas K, et al.** Ghrelin and peptide YY levels after a variant of biliopancreatic diversion with roux-en-Y gastric bypass versus after colectomy: a prospective comparative study. *Obes Surg.* 2006;16:752–8.
- 223- Stoeckli R, Chanda R, Langer I, et al.** Changes of body weight and plasma ghrelin levels after gastric banding and gastric bypass. *Obes Res.* 2004;12:346–50.
- 224- Kotidis EV, Koliakos G, Papavramidis TS, et al.** 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 weightreducing effect of the procedure? *Obes Surg.* 2006;16:554–9.
- 225- Uzzan B, Catheline JM, Lagorce C, et al.** Expression of ghrelin in fundus is increased after gastric banding in morbidly obese patients. *Obes Surg.* 2007;17:1159–64.
- 226- Shak JR, Roper J, Perez-Perez G, Tseng C et col.** The Effect of Laparoscopic Gastric Banding Surgery on Plasma Levels of Appetite-Control, Insulinotropic, and Digestive Hormones. *Obes Surg* 2008 September;18(9):1089-1096.
- 227- Terra X, Auguet T, Guiu-Jurado E, Berlanga A, Orellana-Gavalda JM, Hernández M et al.** Long-term changes in leptin, chemerin and ghrelin levels following different bariatric surgery procedures: Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy. *Obes Surg* 2013;23:1790-1798.
- 228- Hady HR, Golaszewski P, Zbucki RL, Dadan J.** The influence of laparoscopic adjustable gastric banding and laparoscopic sleeve gastrectomy on weight loss, plasma ghrelin, insulin, glucose and lipids. *Folia Histochem Cytobiol.* 2012 Jul 5;50(2):292-303.
- 229- Holdstock C1, Engström BE, Ohrvall M, Lind L, Sundbom M, Karlsson FA.** Ghrelin and adipose tissue regulatory peptides: effect of gastric bypass surgery in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Jul;88(7):3177-83.
- 230- Faraj M, Havel PJ, Phelis S, et al.** Plasma acylation-simulating protein, adiponectin, leptin, and ghrelin before and after weight loss induced gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:1594–602.
- 231- Yang J, Feng X, Zhong S, Wang Y, Liu J.** Gastric Bypass Surgery May Improve Beta Cell Apoptosis with ghrelin overexpression in patients with BMI \geq 32,5 kg/m². *Obes Surg.* 2014 Apr;24(4):561-71.
- 232- Ramón JM, Salvans S, Crous X, Puig S, Goday A, Benaiges D, Trillo L, Pera M, Grande L.** Effect of Roux-en-Y gastric bypass vs sleeve gastrectomy on glucose

and gut hormone: a prospective randomised trial. *J Gastrointest Surg.* 2012 Jun;16(6):1116-22.

233- Le Roux CV ,Welbourn R,Werling M, Osborne A, Kokkinos A, Laurenius A et al. Gut hormones as mediators of appetite and weight loss after Roux-en-Y gastric bypass. *Ann Surg* 2007; 246: 780–785.

234- Morínigo R, Vidal J, Lacy AM, 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 Feb;247(2):270-5.

235- Le Roux CV , Aylwin SJB, 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 improve metabolic parameters. *Ann Surg* 243:108 –114 (2006).

236- Peterli R, Steinert R, Woelnerhanssen B, Peters T, Christoffel-Courtin C, Gass M, Kern B, Von Fluee M, Beglinger C. Metabolic and hormonal changes after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: a randomized, prospective trial. *Obes Surg* 2012, 22:710-748.

237- Mallipedhi A, Prior SL, Barry JD, Caplin S, Baxter JN, Stephens JW. Temporal changes in glucose homeostasis and incretin hormone response at 1 and 6 months after laparoscopic sleeve gastrectomy. *Surg Obes Relat Dis.* 2014 Sep-Oct;10(5):860-9. Epub 2014 Mar 12.

238- Bradnova O, Kyrou I, Hainer V, Vcelak J, Halkova T, Sramkova P, Dolezalova K, Fried M, McTernan P, Kumar S, Hill M, Kunesova M, Bendlova B, Vrbikova J. Laparoscopic greater curvature plication in morbidly obese women with type 2 diabetes: effects on glucose homeostasis, postprandial triglyceridemia and selected gut hormones. *Obes Surg.* 2014 May;24(5):718-26.

239- Werling M, Fändriks L, Björklund P, Maleckas A, Brandberg J, Lönroth H, Le Roux CW and Olbers T. Long-term results of a randomized clinical trial comparing Roux-en-Y gastric bypass with vertical banded gastroplasty. *Br J Surg.* 2013 Jan;100(2):222-30. doi: 10.1002/bjs.8975. Epub 2012 Nov 23.

240- Rinehr T, Roth CL, Schernthaner GH, Kopp HP, Kriwanek S, Schernthaner G. Peptide YY and glucagon like peptide-1 in morbidly obese patients before and after surgically induced weight loss. *Obes Surg* (2007) 17:1571-1577

241- Korner J, Bessler M, Cirilo LJ et al. Effects of Roux- en-Y gastric bypass surgery on fasting and postprandi- al concentrations of plasma ghrelin, peptide YY, and insulin. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 359-65.

- 242- Suzuki S, Ramos EJ, Goncalves CG et al.** Changes in GI hormones and their effect on gastric emptying and transit times after Roux-en-Y gastric bypass in rat model. *Surgery* 2005; 138: 283-90.
- 243- Evans S, Pamuklar Z, Rosko J, Mahaney P, Jiang N, Park C, Torquati A.** Gastric bypass surgery restores meal stimulation of the anorexigenic gut hormones glucagon-like peptide-1 and peptide YY independently of caloric restriction. *Surg Endosc.* 2012 Apr;26(4):1086-94. doi: 10.1007/s00464-011-2004-7. Epub 2011 Nov 2.
- 244- Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, et al.** Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA.* 2003; 289:76–79.
- 245- Pories WJ, Caro JF, Flickinger EG, Meelheim HD, Swanson MS.** The control of diabetes mellitus (NIDDM) in the morbidly obese with the Greenville Gastric Bypass. *Ann Surg.* 1987 Sep;206(3):316-23.
- 246- Rubino F, Kaplan LM, Schauer PR, Cummings DE.** Diabetes Surgery Summit Delegates. The Diabetes Surgery Summit consensus conference: recommendations for the evaluation and use of gastrointestinal surgery to treat Type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg.* 2010; 251:399-405.
- 247- Dixon JB , Zimmet P, Alberti KG, et al.** Bariatric surgery for diabetes: the International Diabetes Federation takes a position. *J Diabetes.* 2011; 3:261–264.
- 248- American Diabetes Association.** Standards of medical care in diabetes—2013. *Diabetes Care.* 2013; 36:S11–S66.
- 249- Brethauer SA.** Can diabetes be surgically cured? Long-term metabolic effects of bariatric surgery in obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg* 2013, 258:628-636.
- 250- Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, Ahlin S, Andersson-Assarsson J, Anveden Å, Bouchard C, Carlsson B, Karason K, Lönroth H, Näslund I, Sjöström E, Taube M, Wedel H, Svensson PA, Sjöholm K, Carlsson LM.** Association of bariatric surgery with long-term remission of type 2 diabetes and with microvascular and macrovascular complications. *JAMA* 2014, 311:2297-2304.
- 251- Habib P, Scrocco JD, Terek M, Vanek V, Mikolich JR.** Effects of bariatric surgery on inflammatory, functional and structural markers of coronary atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2009, 104:1251-1255.
- 252- Ribaric G, Buchwald JN, McGlennon TW.** Diabetes and weight in comparative studies of bariatric surgery vs conventional medical therapy: a systematic review and meta-analysis. *Obes Surg.* 2014 Mar;24(3):437-55. doi: 10.1007/s11695-013-1160-3.
- 253- Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Brethauer SA, Navaneethan SD, Aminian A, Pothier CE, Kim ES, Nissen SE, Kashyap SR; STAMPEDE**

Investigators. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes--3-year outcomes. *N Engl J Med.* 2014 May 22;370(21):2002-13.

254- Lee WJ, Wang W, Lee YC, Huang MT, Ser KH, Chen JC. Effect of laparoscopic mini-gastric bypass for type 2 diabetes mellitus: comparison of BMI>35 and <35 kg/m². *J Gastrointest Surg.* 2008 May;12(5):945-52. Epub 2007 Oct 16.

255- Fried M et al. Metabolic surgery for the treatment of type 2 diabetes in patients with BMI <35 kg/m²: an integrative review of early studies. *Obes Surg.* 2010;20:776-90.

256- Li Q, Chen L, Yang Z, Ye Z, Huang Y, He M, Zhang S, Feng X, Gong W, Zhang Z, Zhao W, Liu C, Qu S, Hu R. Metabolic effects of bariatric surgery in type 2 diabetic patients with body mass index < 35 kg/m². *Diabetes Obes Metab.* 2012 Mar;14(3):262-70.

257- Villareal DT, Banks MR, Patterson BW, Polonsky KS, Klein S. Weight loss therapy improves pancreatic endocrine function in obese older adults. *Obesity (Silver Spring).* 2008;16:1349-54.

258- Ferrannini E, Camastra S, Gastaldelli A, Maria Sironi A, Natali A, Muscelli E, et al. Beta-cell function in obesity: effects of weight loss. *Diabetes.* 2004;53 Suppl 3:S26-33.

259- Dixon JB 2, O'Brien PE, Playfair J, Chapman L, Schachter LM, Skinner S, et al. Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2008;299(3):316-23.

260- Jorgensen NB, Jacobsen SH, Dirksen C, Bojsen-Moller KN, 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;303(1):E122-31.

261- Schauer PR, Burguera B, Ikramuddin S, et al. Effect of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass on type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg.* 2003; 238:467-484. discussion 484-485.

262- Camastra S, Muscelli E, Gastaldelli A, Holst JJ, Astiarraga B, Baldi S, et al. Long-term effects of bariatric surgery on meal disposal and ss-cell function in diabetic and nondiabetic patients. *Diabetes.* 2013;62:3709-17.

263- Salehi M, Prigeon RL, D'Alessio DA. Gastric bypass surgery enhances glucagon-like Peptide 1-stimulated postprandial insulin secretion in humans. *Diabetes.* 2011;60(9):2308-14.

264- Isabell JM, Tamboli RA, Hansen EN, Saliba J, Dunn JP, Phillips SE, Marks-Shulman PA, Abumrad NN. The importance of caloric restriction in the early

improvements in insulin sensitivity after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Diabetes Care*. 2010 Jul;33(7):1438-42. doi: 10.2337/dc09-2107.

265- Rubino F, Gagner M, Gentileschi P et al. The early effect of the Roux en Y gastric By Pass on hormones involved in body weight regulation and glucose metabolism. *Ann Surg*. 2004;240:236-42.

266- Scopinaro N, Papadia F, Camerini G, Marinari G, Civalleri D, Gian Franco A. A comparison of a personal series of biliopancreatic diversion and literature data on gastric bypass help to explain the mechanisms of resolution of type 2 diabetes by the two operations. *Obes Surg*. 2008 Aug;18(8):1035-8. doi: 10.1007/s11695-008-9531-x. Epub 2008 May 8.

267- Cummings DE, Overduin J, Foster-Schubert KE, et al. Role of the bypassed proximal intestine in the anti-diabetic effects of bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis* 2007;3:109-15.

268- Roslin MS, Dudiy Y, Weiskopf J, Damani T, Shah P. Comparison between RYGB, DS, and VSG effect on glucose homeostasis. *Obes Surg*. 2012;22:1281–1286.

269- Scott WR, Batterham RL. Roux-en-Y gastric bypass and laparoscopic sleeve gastrectomy: understanding weight loss and improvements in type 2 diabetes after bariatric surgery. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2011;301:R15–R27.

270- Peterli R 3, Wolnerhanssen B, Peters T, Devaux N, Kern B, Christoffel-Courtin C, et al. Improvement in glucose metabolism after bariatric surgery: comparison of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and laparoscopic sleeve gastrectomy: a prospective randomized trial. *Ann Surg*. 2009;250(2):234–41.

271- Romero F, Nicolau J, Flores L, 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.

272- Nannipieri M, Baldi S, Mari A, Colligiani D, Guarino D, Camastra S, Barsotti E, Berta R, Moriconi D, Bellini R, Anselmino M, Ferrannini E. Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: mechanisms of diabetes remission and role of gut hormones. *Clin Endocrinol Metab*. 2013 Nov;98(11):4391-9. doi: 10.1210/jc.2013-2538.

273- Sánchez Montón T. et al. Seminarios de Riesgo Vascular 2ª edición. Capitulo 5: Cirugía Metabólica de la Obesidad Mórbida. ISBN: 9788460674412.

274- Baltasar A, Serra C, Bou R, Bengochea M, Pérez N, Borrás F, Marceau P. Expected body mass index after bariatric surgery. *Cir Esp*. 2009 Nov;86(5):308-12.

275- Baltasar A, Perez N, Serra C, Bou R, Bengochea M, Borrás F. Weight loss reporting: predicted body mass index after bariatric surgery. *Obes Surg*. 2011 Mar;21(3):367-72.

- 276- Dindo D, Demartines N, Clavien PA.** Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004;240:205–13.
- 277- Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, de Santibañes E, Pekolj J, Slankamenac K, Bassi C, Graf R, Vonlanthen R, Padbury R, Cameron JL, Makuuchi M.** The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five- year experience. *Ann Surg .* 2009 Aug;250(2):187 - 96.
- 278- Albeladi B, Bourbao-Tournois C, Hutten N.** Short- and midterm results between laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and laparoscopic sleeve gastrectomy for the treatment of morbid obesity. *J Obes.* 2013.
- 279- Papailiou J, Albanopoulos K, Toutouzas KG, et al.** Morbid obesity and sleeve gastrectomy: how does it work? *Obes Surg.* 2010;20:1448–55.
- 280- Johnston DJ, Dachtler J, Sue-Ling H, King R, Martin I.** The Magens- trasse and Mill operation for morbid obesity. *Obes Surg.* 2003;13:10-6.
- 281- Escalona A, Devaud N, Boza C, et al.** Gastrojejunal anastomotic stricture after Roux-en-Y gastric bypass: ambulatory management with the Savary-Gilliard dilator. *Surg Endosc* 2007;21:765–8.
- 282- Ukleja A, Afonso BB, Pimentel R, Szomstein S, Rosenthal R.** Outcome of endoscopic balloon dilatation of strictures after laparoscopic gastric bypass. *Surg Endosc.* 2008;22:1746–50.
- 283- Caro L, Sánchez C, Rodríguez P, Bosch J.** Endoscopic balloon dilation of anastomotic strictures occurring after laparoscopic gastric bypass for morbid obesity. *Dig Dis.* 2008;26:314–7.
- 284- Del Castillo Déjardin D, Sabench Pereferrer F, Hernández González M, Blanco Blasco S, Cabrera Vilanova A.** Gastric volvulus after sleeve gastrectomy for morbid obesity. *Surgery.* 2013 Mar;153(3):431-3.
- 285- Iannelli A, Anty R, Schneck AS, et al.** Inflammation, insulin resistance, lipid disturbances, anthropometrics, and metabolic syn- drome in morbidly obese patients: a case control study comparing laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and laparoscopic sleeve gastrectomy. *Surgery.* 2011;149(3):364–70.
- 286- Vendrell J, Broch M, Vilarrasa N, Molina A, Gomez JM, Gutierrez C, et al.** Resistin, adiponectin, ghrelin, leptin, and proinflammatory cytokines: relationships in obesity. *Obes Res.* 2004;12:962–71.
- 287- Viana EC, Araujo-Dasilio KL, Miguel GP, Bressan J, Lemos EM, Moyses MR, et al.** Gastric bypass and sleeve gastrectomy: the same impact on IL-6 and TNF-alpha. *Prospective Clin Trial Obes Surg.* 2013;23:1252–61.

- 288- Brethauer SA, Heneghan HM, Eldar S, Gatmaitan P, Huang H, Kashyap S, et al.** Early effects of gastric bypass on endothelial function, inflammation, and cardiovascular risk in obese patients. *Surg Endosc.* 2011;25:2650–9.
- 289- Miller GD, Nicklas BJ, Fernandez A.** Serial changes in inflammatory biomarkers after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Surg Obes Relat Dis.* 2011;7:618–24.
- 290- Silvestre V, Ruano M, Domínguez Y, Castro R, García-Lescun MC, et al.** Morbid obesity and gastric bypass surgery: biochemical profile. 2004.*Obes Surg* 14: 1227–12.
- 291- Mathurin P, Gonzalez F, Kerdraon O, Leteurtre E, Arnalsteen L, et al.** The evolution of severe steatosis after bariatric surgery is related to insulin resistance. 2006.*Gastroenterology* 130: 1617–1624.
- 292- Johansson HE, Haenni A, Ohrvall M, Sundbom M, Zethelius B.** Alterations in proinsulin and insulin dynamics, HDL Cholesterol and ALT after gastric bypass surgery. A 42-months follow-up study. 2009.*Obes Surg* 19: 601–607
- 293- Johansson HE, Haenni A, Zethelius B.** Platelet counts and liver enzymes after bariatric surgery. *J Obes.* 2013;2013:567984.
- 294- Burza MA, Romeo S, Kotronen A, Svensson PA, Sjöholm K, Torgerson JS, Lindroos AK, Sjöström L, Carlsson LM, Peltonen M.** Long-term effect of bariatric surgery on liver enzymes in the Swedish Obese Subjects (SOS) study. *PLoS One.* 2013;8(3):e60495. doi: 10.1371/journal.pone.0060495. Epub 2013 Mar 26.
- 295- Hady HR, Dadan J, Gołaszewski P, Safiejko K.** Impact of laparoscopic sleeve gastrectomy on body mass index, ghrelin, insulin and lipid levels in 100 obese patients. *Wideochir Inne Tech Malo Inwazyjne.* 2012 Dec;7(4):251-9.
- 296- Xourafas D, Ardestani A, Ashley SW, Tavakkoli A.** Impact of weight-loss surgery and diabetes status on serum ALT levels. *Obes Surg.* 2012 Oct;22(10):1540-7.
- 297- Lee MH, Lee WJ, Chong K, Chen JC, Ser KH, Lee YC, Chen SC.** . Predictors of Long-Term Diabetes Remission After Metabolic Surgery.*J Gastrointest Surg.* 2015 Apr 4.
- 298- Ramos-Levi AM, Matia P, Cabrerizo L, Barabash A, Sanchez-Pernaute A, Calle-Pascual AL, Torres AJ, Rubio MA.** Statistical models to predict type 2 diabetes remission after bariatric surgery. *J Diabetes.* 2014 Sep;6(5):472-7.
- 299- Lee WJ, Chen CY, Chong K, Lee YC, Chen SC, Lee SD.** Changes in postprandial gut hormones after metabolic surgery: a comparison of gastric bypass and sleeve gastrectomy. *Surg Obes Relat Dis.* 2011 Nov-Dec;7(6):683-90.
- 300- Woelnerhanssen B, Peterli R, Steinert RE, et al.** 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;7(5):561–8.

301- Sundbom, M; Holdstock, C; Engström, BE; Karlsson, FA. Early Changes in Ghrelin following Roux-en-Y Gastric Bypass: Influence of Vagal Nerve Functionality? *Obesity Surgery*, 2007 Mar; 17(3)304-310.

302- Fruhbeck G, Rotellar F, Hernandez-Lizoain JL, et al. Fasting plasma ghrelin concentrations 6 months after gastric bypass are not determined by weight loss or changes in insulinemia. *Obes Surg*. 2004;14:1208–15.

303- Peterli R, Steinert R, Woelnerhanssen B, Peters T, Christoffel-Courtin C, Gass M, Kern B, Von Fluee M, Beglinger C. Metabolic and hormonal changes after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: a randomized, prospective trial. *Obes Surg* 2012, 22:710-748

304- Leonetti F, Silecchia G, Iacobellis G, et al. Different plasma ghrelin levels after laparoscopic gastric bypass and adjustable gastric banding in morbid obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:4227–31.

305- Krieger AC, Youn H, Modersitzki F, Chiu YL, Gerber LM, Weinshel E, Fielding CR. Effects of laparoscopic adjustable gastric banding on sleep and metabolism: a 12-month follow-up study. *Int J Gen Med*. 2012;5:975-81. doi: 10.2147/IJGM.S35566. Epub 2012 Nov 21.

306- Lin E, Gletsu N, Fugate K, et al. The effects of gastric surgery on systemic ghrelin levels in the morbidly obese. *Arch Surg*. 2004;139:780–4.

307- Lee H, Te C, Koshy S, et al. Does ghrelin really matter after bariatric surgery? *Surg Obes Relat Dis* 2006;2:538.

308- Morinigo R, Casamitjana R, Moize V, et al. Short term effects of gastric bypass surgery on circulating ghrelin levels. *Obes Res*.2004;2:1108–16.

309- McLaughlin T, Abbasi F, Lamendola C et al. Plasma ghrelin concentrations are decreased in insulin-resistant obese adults relative to equally obese insulin-sensitive controls. *J Clin Endocrin Metabol*. 2004;89:1630–1635

310- Chronaiou A, Tsoli M, Kehagias I, Leotsinidis M, Kalfarentzos F, Alexandrides TK. Lower ghrelin levels and exaggerated postprandial peptide-YY, glucagón-like peptide-1, and insulin responses, after gastric fundus resection, in patients undergoing Roux-en-Y gastric bypass: a randomized clinical trial. *Obes Surg* (2012) 22: 1761-1770.

311- Lindegaard KK, Jorgensen NB, Just R, Heegaard PM, Madsbad S. Effects of Roux-en-Y gastric bypass on fasting and postprandial inflammation-related parameters in obese subjects with normal glucose tolerance and in obese subjects with type 2

diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2015 Feb 24;7:12. doi: 10.1186/s13098-015-0012-9. eCollection 2015.

312- Morínigo R, Moizé V, Musri M, Lacy AM, Navarro S, Marín JL, Delgado S, Casamitjana R, Vidal J. Glucagon-like peptide-1, peptide YY, hunger, and satiety after gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 May;91(5):1735-40. Epub 2006 Feb 14.