

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y DERMATOLOGÍA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE  
MÁLAGA

# Tesis Doctoral

---

**Biomarcadores en tejido adiposo asociados a la temprana  
resolución de diabetes tipo 2 en pacientes sometidos a cirugía  
bariátrica**

Mónica Tomé García

09/02/2016



UNIVERSIDAD  
DE MALAGA


UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA





UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

AUTOR: Mónica Tomé García

 <http://orcid.org/0000-0002-0552-8803>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): [riuma.uma.es](http://riuma.uma.es)



Dra. Dña. Lourdes Garrido Sánchez, investigadora FIMABIS. Málaga.

Dr. D. Eduardo García Fuentes, investigador FIMABIS. Málaga.

Dr. D. Francisco José Tinahones Madueño, profesor titular del Departamento de Medicina y Dermatología de la Facultad de Medicina de Málaga.

CERTIFICAN:

Que Dña. Mónica Tomé García ha realizado personalmente y bajo nuestra dirección el trabajo de Tesis doctoral “Biomarcadores en tejido adiposo asociados a la temprana resolución de diabetes tipo 2 en pacientes sometidos a cirugía bariátrica”, que ha sido concluido con todo aprovechamiento, habiendo los que suscriben revisado esta Tesis y estando conformes con su presentación para ser juzgada.

Málaga, 9 de Febrero de 2016

Dra. Dña. Lourdes Garrido Sánchez

Dr. D. Eduardo García Fuentes

Dr. D. Francisco José Tinahones Madueño

## **AGRADECIMIENTOS:**

Este estudio es el fruto de un trabajo en equipo donde la unión de investigadores básicos con médicos clínicos se pone al servicio del paciente. Por ello, quiero dar las gracias a mis directores de tesis, ya que los tres han sido esenciales en la promoción y desarrollo de este proyecto, muy especialmente a la Dra. Dña. Lourdes Garrido Sánchez, por su valioso tiempo y dedicación, por sus acertados consejos profesionales y personales, y en definitiva por guiarme y adentrarme en el interesante mundo de la investigación traslacional. Al Dr. D. Eduardo García-Fuentes por su inestimable supervisión y al Dr. D. Francisco Tinahones Madueño por brindarme la gran oportunidad de participar en este proyecto.

Asimismo, me gustaría agradecer al equipo de investigadores básicos de nuestra Unidad de Gestión Clínica su esfuerzo diario, en especial a Dña. Concepción Santiago.

A mis queridos suegros, por el enorme cariño que regalan diariamente a Julia en las horas de trabajo de su madre.

A mi marido, por ser mi inspiración y mi motivación para avanzar como médico y, sobre todo, como persona.

Y por último, a mis padres, por permitirme estudiar Medicina, por educarme en el valor de la fuerza de voluntad para alcanzar mis metas, y para que allá donde estén vean cumplido uno de sus sueños.

Gracias a todos,

# ÍNDICE GENERAL

<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>17</b>
1. Conceptos generales de la obesidad	<b>19</b>
1.1. Definición	
1.2. Epidemiología	
2. Clasificación de la obesidad	<b>20</b>
3. Fisiopatología de la obesidad	<b>22</b>
4. Comorbilidades	<b>25</b>
4.1. Hipertensión arterial	
4.2. Dislipemia	
4.3. Alteraciones cardiacas	
4.4. Alteraciones cerebrovasculares y neurológicas	
4.5. Alteraciones digestivas	
4.6. Cáncer	
4.7. Alteraciones endocrinológicas	
4.8. Otras comorbilidades	
5. Tratamiento no quirúrgico de la obesidad	<b>33</b>
5.1. Introducción	
5.2. Modificación de estilos de vida	
5.3. Tratamientos dietéticos	
5.4. Tratamientos farmacológicos para la obesidad	
6. Obesidad y diabetes tipo 2	<b>39</b>
7. Obesidad mórbida y cirugía bariátrica	<b>44</b>
7.1. Perspectiva histórica	
7.2. Tipos de técnicas quirúrgicas	
7.2.1. Técnicas malabsortivas	
7.2.2. Técnicas restrictivas	
7.2.3. Técnicas mixtas: Bypass gástrico	
7.2.4. Cirugía bariátrica "hormonal"	
7.3. Indicaciones y consensos sobre cirugía bariátrica	
7.4. Evaluación de resultados	
7.5. Morbimortalidad	
7.6. Reversión	
7.7. Costes y calidad de vida	
8. Evolución de la DM2 tras la cirugía bariátrica	<b>66</b>
8.1. Conceptos de remisión, resolución, mejoría y recidiva de DM2 tras cirugía bariátrica	
8.2. Fisiopatología de la remisión de la DM2 tras la cirugía bariátrica	
8.3. Marcadores preoperatorios de remisión de la DM2 tras la cirugía bariátrica	
8.3.1. Predictores de remisión a corto plazo	
8.3.2. Predictores de remisión a largo plazo	



8.4. Marcadores postoperatorios de remisión de DM2 tras cirugía bariátrica	
8.5. Recidiva de la DM2 tras la cirugía bariátrica	
9. Tejido adiposo	<b>77</b>
9.1. Desarrollo y proliferación del tejido adiposo	
9.2. Tejido adiposo e inflamación	
9.3. Tejido adiposo y adipoquinas	
9.4. Tejido adiposo e insulinoresistencia	
<b>2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b>	<b>91</b>
2.1. Hipótesis	
2.2. Objetivos	
<b>3. MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>95</b>
3.1. Diseño del estudio	
3.2. Sujetos del estudio	
3.3. Variables del estudio	
3.4. Análisis estadístico	
<b>4. RESULTADOS</b>	<b>109</b>
4.1. Variables antropométricas, bioquímicas, de inflamación y péptidos reguladores al inicio del estudio en función del tipo de cirugía bariátrica	
4.1.1. Peso e IMC	
4.1.2. Cintura y cadera	
4.1.3. Ácidos grasos libres	
4.2. Variables antropométricas, bioquímicas, de inflamación y péptidos reguladores al inicio del estudio en función a la resolución de DM2 a los tres meses postcirugía y al tipo de cirugía bariátrica	<b>119</b>
4.3. Variables antropométricas, bioquímicas, de inflamación y péptidos reguladores al inicio del estudio en función a la resolución de DM2 a los tres meses de la cirugía	<b>124</b>
4.4. Variables antropométricas, bioquímicas, de inflamación y péptidos reguladores a los tres meses de la cirugía en función al tipo de intervención	<b>127</b>
4.4.1. Peso	
4.4.2. IMC	
4.4.3. Cintura	
4.4.4. Cadera	
4.4.5. Colesterol total	
4.4.6. HDL-c	
4.4.7. LDL-c	
4.4.8. Insulina	
4.4.9. HOMA-IR	
4.5. Evolución de las variables antropométricas, bioquímicas, de inflamación y péptidos reguladores a los tres meses de la cirugía en función del tipo de intervención y a la resolución de DM2	<b>133</b>
4.5.1. Peso	
4.5.2. IMC	

- 4.5.3. Cintura
- 4.5.4. Cadera
- 4.5.5. TAD
- 4.5.6. Colesterol total
- 4.5.7. HDL-c
- 4.5.8. LDL-c
- 4.5.9. Insulina
- 4.5.10. PCR
- 4.6. Evolución de las variables antropométricas, bioquímicas, inflamación y péptidos reguladores en los pacientes con obesidad mórbida a los tres meses tras la en función de si se les resuelve o no la DM2 **141**
  - 4.6.1. PCR
- 4.7. Evolución de los cambios porcentuales de las variables antropométricas, bioquímicas, de inflamación y péptidos reguladores en función del tipo de intervención **143**
  - 4.7.1. Peso e IMC
  - 4.7.2. Cintura y cadera
  - 4.7.3. Colesterol total
  - 4.7.4. HDL-c
  - 4.7.5. LDL-c
  - 4.7.6. TG
  - 4.7.7. AGL
  - 4.7.8. Leptina
- 4.8. Porcentaje de cambio de las variables antropométricas, bioquímicas, de inflamación y péptidos reguladores, en función del tipo de intervención y de la remisión de DM2 a los tres meses de la cirugía **149**
  - 4.8.1. Peso e IMC
  - 4.8.2. Colesterol total
  - 4.8.3. HDL-c
  - 4.8.4. LDL-c
  - 4.8.5. TG
  - 4.8.6. Leptina
- 4.9. Porcentaje de cambio de las variables antropométricas, bioquímicas, de inflamación y péptidos reguladores en función de la remisión de DM2 a los tres meses tras la cirugía **154**
  - 4.9.1. Cintura
  - 4.9.2. TAS
  - 4.9.3. Insulina
  - 4.9.4. PCR
- 4.10. Nivel de expresión génica basal de todos los genes incluidos en el estudio en función del tipo de cirugía bariátrica **157**
  - 4.10.1. IL-6
- 4.11. Nivel de expresión génica basal en función del tipo de cirugía bariátrica y de la remisión de DM2 los 3 meses tras la cirugía

bariátrica	<b>159</b>
4.11.1. IL-6	
4.11.2. TNF- $\alpha$	
4.11.3. CD11B	
4.11.4. BCL2	
4.12. Nivel de expresión génica basal en función de la remisión de DM2 a los tres meses de la cirugía	<b>163</b>
4.12.1. IL-6	
4.12.2. TNF- $\alpha$	
4.12.3. CD11B	
4.13. Asociación entre los niveles de expresión génica y diferentes variables basales del estudio	<b>166</b>
4.14. Asociaciones entre los niveles de expresión génica basales y las diferentes variables basales antropométricas, bioquímicas, de inflamación y péptidos reguladores	<b>167</b>
4.15. Asociación entre los niveles de expresión génica y los porcentajes de cambio ( $\Delta$ ) de las diferentes variables antropométricas, bioquímicas, de inflamación y péptidos reguladores en los pacientes con obesidad mórbida	<b>168</b>
4.16. Análisis de regresión logística en función de la resolución o no de la DM2 a los tres meses tras la cirugía bariátrica	<b>169</b>
<b>5. DISCUSIÓN</b>	<b>171</b>
5.1. Situación basal	
5.2. Evolución de la DM2 tras la cirugía bariátrica	
5.3. Influencia de la expresión de genes relacionados con la inflamación, lipogénesis y apoptosis del tejido adiposo con la evolución metabólica tras la cirugía bariátrica	
<b>6. CONCLUSIONES</b>	<b>183</b>
<b>7. BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>187</b>

## Glosario de abreviaturas

DM: Diabetes Mellitus Tipo 2

IMC: Índice de masa corporal

CC: Circunferencia de cintura o perímetro de cintura

OM: obesos mórbidos

IR: insulinoresistencia

HTA: Hipertensión arterial

DLP: Dislipemia

TG: Triglicéridos

HTG: hipertrigliceridemia

PCR: Proteína C reactiva

AGL: Ácidos grasos libres

PAI-1: Inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1

LPS: Lipopolisacáridos

HTA: Hipertensión arterial

DLP: Dislipemia

SAOS: Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño

SOH: Síndrome de obesidad e hipoventilación

SEEDO: Sociedad Española de Diabetes y Obesidad

BPG: Bypass gástrico

DBP: Derivación bilio-pancreática

BBP: Bypass bilio-pancreático

BYI: Bypass yeyuno-ileal

GT: Gastrectomía tubular

DYC: Derivación yeyuno-cólica

TNF $\alpha$ : Tumoral necrosis factor  $\alpha$

PPAR $\gamma$ : Receptor nuclear de proliferación de peroxisomas

PGC-1 cofactor de transcripción mitocondrial

TA: Tejido adiposo

TAS: Tejido adiposo subcutáneo

TAV: Tejido adiposo visceral

ARNm: ARN mensajero

IL-6: interleuquina 6

BCL2: B-cell lymphoma 2

CASP3: Caspase 3

CD11B: Cluster of differentiation 11B

FASN: Fatty acid synthase

DE: Desviación estándar

ELISA: Inmunoensayo enzimático

EPP: Exceso de peso perdido

HDL-c lipoproteína de alta densidad

LDL-c: lipoproteína de baja densidad

VLDL: lipoproteína de muy baja densidad

LPL: lipoproteína lipasa

HOMA-IR: modelo de evaluación homeostática para determinar la resistencia a la insulina

## ANEXO

Parte de los resultados de este trabajo han sido publicados en el XII Congreso de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad en Málaga 25-27 de Noviembre de 2015.

Asimismo, ha originado el artículo “Adipose tissue biomarkers involved in the type 2 diabetes mellitus early resolution after bariatric surgery”. Garrido-Sánchez L, Tomé-García M, Santiago-Fernández C, García-Serrano S, Fernández-García D, Alcaide J, Valdés S, Rodríguez-Cañete A, Gluckman E, García-Fuentes E, Tinahones FJ. Este artículo ha sido enviado a la revista Surgery for Obesity and Related Diseases.

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1. CONCEPTOS GENERALES DE OBESIDAD

### 1.1. Definición

Se puede definir la obesidad como una enfermedad metabólica crónica de origen multifactorial caracterizada por el aumento de la grasa corporal, siendo ésta considerada patológica cuando excede del 12-20% en varones y del 20-30% en mujeres (*consenso SEEDO 2007*).

En la práctica clínica y en los estudios epidemiológicos se utiliza el índice de masa corporal (IMC) para discriminar entre normopeso, sobrepeso y obesidad, aunque según veremos a continuación, el IMC presenta serias limitaciones para reflejar el estado de adiposidad de un individuo.

### 1.2. Epidemiología de la obesidad

La prevalencia de obesidad en Europa ( $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ ) se sitúa en un rango del 10-20% en hombres y en torno al 15-25% de las mujeres. Se estima que casi el 50% de la población europea padece sobrepeso u obesidad y que un 7,7% del total de muertes en Europa están relacionadas con la obesidad (*James WPT et al, 2004*). Los estudios epidemiológicos observan una mayor prevalencia en los países del centro y este europeo y menor incidencia en países de la cuenca mediterránea.

En Estados Unidos un 34% de la población es obesa (*Ogden et al, 2012*), y lo que alarma aún más, es que la proyección estimada para el año 2030 es de un 20% de la población mundial será obesa (*Kelly et al, 2008*).

La prevalencia de sobrepeso y obesidad ha aumentado significativamente entre los años ochenta y dos mil. De esta forma, en España la prevalencia se situaba en el 14,5% de la población adulta (25-60 años), siendo significativamente más prevalente en mujeres (15,75%) que en varones (13,4%) (*Rubio et al, 2004*). Sin embargo, el estudio ENRICA realizado en 2011, recoge una prevalencia de obesidad del 22,9% y de

sobrepeso del 39,4% (*Gutiérrez-Fisac et al, 2012*). En todo el mundo, la OMS estima que la prevalencia de adultos con sobrepeso es del 35%.

Por otro lado, los estudios científicos indican la existencia de un aumento de la morbimortalidad cardiovascular asociada a la obesidad. Sin embargo, existen sujetos obesos en los que no se observan enfermedades metabólicas asociadas y que no han padecido enfermedad cardiovascular alguna. Estos individuos son definidos como “Obesos metabólicamente sanos”.

Un reciente estudio publicado a nivel europeo en el que se han incluido 163.517 sujetos de distintas cohortes europeas ha determinado que la prevalencia de obesos metabólicamente sanos es del 12%, siendo ésta significativamente mayor en mujeres que en varones (por ejemplo, en la cohorte inglesa se observó una prevalencia del 28% en mujeres obesas versus un 9% en los varones obesos. Además, en este estudio se ha constatado una disminución del número de obesos metabólicamente sanos con la edad, independientemente del sexo (*Van Vliet-Ostaptchouk et al, 2014*).

## 2. CLASIFICACIÓN DE LA OBESIDAD

La obesidad se puede clasificar atendiendo a distintos criterios, como son el IMC, la distribución de la grasa, la etiología de la obesidad y la existencia o no de complicaciones asociadas.

En la tabla I-1 podemos ver la clasificación de la obesidad según el IMC. Ésta es una de las más usadas en la práctica clínica. Sin embargo, no existe unanimidad en la distribución de los intervalos según el IMC, por lo que las clasificaciones pueden tener pequeñas variaciones según las distintas publicaciones.

Por otro lado, si nos fijamos en la distribución de la grasa distinguimos entre obesidad central o periférica. La central se denomina también androide o troncular-visceral. Es la que se encuentra con mayor frecuencia en el sexo masculino e implica una

acumulación de grasa a nivel abdominal-visceral. Existe evidencia sobre su asociación con la insulinoresistencia (IR) y el aumento de riesgo cardiovascular.

Inicialmente se usó el índice cintura-cadera como identificador de obesidad central en la práctica clínica. Sin embargo, hoy día sabemos que el perímetro o circunferencia de cintura (CC) tiene mayor correlación con la adiposidad abdominal. El valor de referencia del CC difiere según la población estudiada. Para los europeos, el aumento del riesgo cardiovascular (RCV) se ha visto con CC superiores a 94cm en varones y 80cm en mujeres (*Zimmet et al, 2005*).

Según la etiología de la obesidad, hablamos de obesidad primaria o esencial y secundaria. La primaria es la que se produce sin existir ninguna causa desencadenante determinada, y resulta de la interacción de los mecanismos fisiopatológicos reguladores del peso. Corresponde a la mayor parte de individuos con obesidad. La obesidad secundaria resulta de una causa hormonal o farmacológica desencadenante del aumento de peso. Como ejemplos de obesidad secundaria podemos citar enfermedades como el síndrome de Cushing, el hipotiroidismo y el hipogonadismo. También podemos encontrar obesidad secundaria a el tratamiento crónico con medicación psiquiátrica (antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos) u otros fármacos como los corticoides y los antidiabéticos orales. La obesidad complicada es aquella que asocia comorbilidades.

**Tabla I-1.** Clasificación de la obesidad (basada en la SEEDO).

CLASIFICACIÓN	VALORES LÍMITE DE IMC (Kg/m <sup>2</sup> )
Peso insuficiente	< 18,5
Normopeso	18,5-24,9
Sobrepeso grado i	25-26,9
Sobrepeso grado 2	27-29,9
Obesidad tipo i	30-34,9
Obesidad tipo ii	35-39,9
Obesidad tipo iii o mórbida	40-49,9
Obesidad tipo iv o extrema	≥ 50

El sistema de estadiaje EOSS (Edmonton Obesity Staging System) define cuatro estadios en función de la presencia de enfermedades asociadas a la obesidad (tabla I-2). Según este sistema, a partir del estadio 2 se observa hasta cuatro veces mayor riesgo de mortalidad versus los estadios 0 o 1 (Padwal *et al*, 2011).

**Tabla I-2.** Sistema de estadiaje EOSS (Edmonton Obesity Staging System).

ESTADIO 0	No factores de riesgo asociados  No síntomas físicos ni psicopatológicos  No limitaciones funcionales y/o deterioro del bienestar
ESTADIO 1	Existen factores de riesgo subclínicos  Leves síntomas físicos  Leve psicopatología  Leve limitación funcional y/o deterioro del bienestar
ESTADIO 2	Existen enfermedades crónicas establecidas relacionadas con la obesidad  Limitaciones moderadas en las actividades de la vida diaria y/o bienestar
ESTADIO 3	Daños definitivos en órganos  Psicopatología significativa  Limitación funcional y/o del bienestar
ESTADIO 4	Graves discapacidades por las enfermedades asociadas a la obesidad  Psicopatología grave incapacitante  Limitación funcional severa y/o deterioro grave del bienestar

### 3. FISIOPATOLOGÍA DE LA OBESIDAD

La obesidad se produce por una compleja constelación de factores genéticos y ambientales que interactúan entre sí, dando como resultado final una alteración del balance entre ingesta calórica y gasto energético.

Por una parte, la teoría del "ahorro energético" defiende que ha existido una adaptación genética a lo largo de los siglos, por la que se han desarrollado mecanismos de almacenamiento energético que permiten que el ser humano sobreviva en épocas de carestía.

Por otro lado, se conocen causas genéticas como en la obesidad monogénica, que es aquella que resulta de la disfunción de un gen determinado. Constituye un porcentaje mínimo del total de la población con obesidad, y clínicamente se suele caracterizar por una obesidad grave de inicio muy precoz. Se han identificado multitud de genes implicados que se resumen en la tabla I-3 (*Damcott et al, 2003*). La mayoría de los genes implicados actúan a nivel central hipotalámico, donde se encuentra el centro de control del apetito. Daños adquiridos a este nivel, tras traumatismos craneoencefálicos o procesos tumorales pueden generar obesidad por este mecanismo.

**Tabla I-3.** Genes implicados en obesidad monogénica (adaptado de González-Jimenez et al, 2011).

Gen	Nombre del gen	Localización
LEP	Leptina	7q31.3 (Gene ID:3952)
LEPR	Receptor de leptina	1p31 (Gene ID: 3953)
CRHR1	Receptor 1 de hormona liberadora de corticotropina	17q12q22 (Gene ID: 1394)
CRHR2	Receptor 2 de hormona liberadora de corticotropina	7p14.3 (Gene ID: 1395)
GPR24	Hormona concentradora de melanina	22q13.2 (Gene ID: 2847)
PCSK1	Prohormona convertasa 1	5q15-q21 (Gene ID: 5122)
POMC	Proopiomelanocortina	2p23.3 (Gene ID: 5443)
MC3R	Receptor 3 de melanocortina	20q13.2-q13.3 (Gene ID: 4159)
MC4R	Receptor 4 de melanocortina	18q22 (Gene ID: 4160)
NTRK2	Receptor del factor neurotrófico cerebral TrkB	9q22.1 (Gene ID: 4915)

Cabe destacar que los únicos cromosomas en los que no se han detectado genes asociados al desarrollo de obesidad son el cromosoma Y y el cromosoma 21 (tabla I-4),

a pesar de que en la práctica clínica casi todos los pacientes con Síndrome de Down presentan obesidad. Todo ello nos hace pensar que aún queda mucho por estudiar sobre la genética implicada en el desarrollo de obesidad.

**Tabla I-4.** Síndromes dismorfológicos con patrón mendeliano relacionados con obesidad.

SÍNDROME	HERENCIA
Bardet-Biedl Alstrom-Wolfram Cohen Berardinelli-Seip tipos 1 y 2 Fanconi-Bickel	Autosómica recesiva
Prader-Willi Osteodistrofia hereditaria de Albright Smith-Magenis Acondroplasia Lipodistrofia familiar Distrofia corneal posterior polimorfa Shinzel WARG	Autosómica dominante
Börjesson-Forsman-Lehmann Wilson-Turner Coroideremia con sordera Síndrome del X frágil con fenotipo Prader-Willi MEHMO Simpson-Golabi-Behmel 1 Simpson-Golabi-Behmel 2	Herencia ligada al cromosoma X

Los factores ambientales implicados en la fisiopatología de la obesidad son bien conocidos en la actualidad. Los cambios en el patrón de alimentación y en la actividad física generan un desequilibrio manifiesto en la homeostasis energética del individuo.

A nivel alimentario, el elevado consumo de grasas de origen animal, así como la ingesta de bebidas azucaradas, constituye un serio problema de salud pública que afecta incluso a niños y adolescentes.

Existe evidencia de que la pérdida de la dieta mediterránea se asocia a la obesidad y a un mayor riesgo de eventos cardiovasculares (CV). El ensayo PREDIMED publicado en 2013 ha supuesto una revolución en la comunidad científica, dada su gran implicación en la práctica clínica y en la medicina preventiva. Se ha demostrado que el consumo de una dieta mediterránea rica en aceite de oliva virgen extra y en nueces disminuye de forma significativa el riesgo de desarrollar un evento cardiovascular (*Estruch et al, 2013*).

#### **4. COMORBILIDADES**

La obesidad y el aumento de grasa visceral están asociados a un aumento de la morbilidad y de la mortalidad. En múltiples estudios poblacionales se ha puesto de manifiesto que los individuos con sobrepeso u obesidad tienen un mayor riesgo relativo de hipertensión arterial (HTA), dislipemia (DLP) y diabetes tipo 2 (DM2) comparado con los adultos con normopeso (*Nguyen et al, 2004*).

En un estudio realizado en enfermeras y profesionales de la salud (Nurses' Health and the Health Professionals Studies) el riesgo de desarrollar una enfermedad crónica (colelitiasis, HTA, cardiopatía, cáncer colorrectal e ictus en varones) aumenta progresivamente con un IMC mayor de 22kg/m<sup>2</sup> (*Field et al, 2001*).

La obesidad se asocia a múltiples enfermedades de distintos órganos y sistemas como son: alteraciones cardiovasculares, respiratorias, psiquiátricas, genitourinarias, endocrino-metabólicas, músculoesqueléticas, neurológicas, cutáneas, neoplasias y digestivas. Según la Sociedad Española de Cirugía de la Obesidad (SECO), las comorbilidades pueden ser clasificadas como menores o mayores, en función del riesgo vital que impliquen o la repercusión sobre la calidad de vida (Tabla I-5).

**Tabla I-5.** Clasificación de comorbilidades según la SECO.

MAYORES	MENORES
DM2	Colelitiasis
SAOS/SOH	Reflujo gastroesofágico
HTA	Esteatosis hepática
Enfermedad cardiovascular	Alteraciones menstruales/infertilidad
Osteoartropatía severa en articulaciones de carga	Incontinencia urinaria Varices
Dislipemia	Hipertensión intracraneal benigna

La evaluación de las comorbilidades presentes en el estudio del paciente con obesidad es fundamental, sobre todo de cara al riesgo de morbimortalidad asociado. Por ello, algunos autores han desarrollado distintas escalas para evaluar la presencia de comorbilidades, la severidad de las mismas y la respuesta a las intervenciones terapéuticas.

**Tabla I-6.** Escala de evaluación de la presencia de comorbilidades asociadas a la obesidad (adaptado de Ali et al, 2006).

PUNTUACIÓN	DM2	HTA	DLP	RGE
0	No	No	No	No
1	Hiperinsulinemia sin hiperglucemia	Límite/Intermitente	Límite	Intermitente
2	Controlada con dieta-ejercicio	Controlada con dieta-ejercicio	Controlada con dieta-ejercicio	Uso intermitente de medicación
3	Controlada con antidiabéticos orales	Controlada con 1 fármaco	Controlada con dosis bajas	Medicación regular a dosis bajas
4	Controlada con insulina	Múltiples anti-HTA	Controlada con dosis altas	Medicación a dosis altas
5	Mal controlada o existen complicaciones crónicas	Mal controlada o existen complicaciones crónicas	No controlada con medicación	Con criterios de cirugía o intervención previa antiRGE

Como podemos observar en la tabla I-6 en la escala desarrollada por Ali y colaboradores se puntúa de 0 a 5, siendo 5 el grado más severo (*Ali et al, 2006*). Esta escala no se ha asociado con un determinado riesgo preoperatorio del paciente que va a ser sometido a cirugía bariátrica. Sin embargo, puede ser una herramienta útil en la estandarización de la evaluación de comorbilidades asociadas a la obesidad (*Ali et al, 2006*).

#### **4.1. Hipertensión arterial (HTA)**

Diversos estudios estiman que entre un 25-50% de los pacientes obesos tienen HTA. Sin embargo, se reconoce que es una enfermedad infradiagnosticada en muchas ocasiones. La fisiopatología de la HTA en estos pacientes no está del todo clara. Se postula que un factor clave es la resistencia a la insulina, y ésta a su vez actúa activando el sistema simpático que aumenta el tono vascular por medio de la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

La pérdida de peso produce un descenso de la presión arterial. De tal forma, se estima que por cada kg perdido desciende 1mmHg la tensión arterial sistólica (*Huang et al, 1998*).

Los pacientes con cifras de presión arterial mayores de 120/80mmHg requieren cambios en estilo de vida, y por encima de 140/90mmHg está recomendado el inicio de tratamiento farmacológico. Además, en presencia de DM2 o enfermedad renal crónica, los expertos recomiendan valores de presión arterial inferiores a 130/80mmHg. El estudio ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) no encontró reducción del riesgo de muerte cardiovascular con cifras de tensión arterial sistólica inferiores a 120mmHg, por tanto el objetivo de 130/80mmHg parece ser más razonable a la luz de la evidencia existente.

No existe evidencia en la superioridad de un fármaco respecto a otro en el tratamiento de la HTA en el paciente con obesidad. Sin embargo, se aconseja el uso de los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (*Jordan et al, 2012*).

## 4.2. Dislipemia

La obesidad genera alteraciones importantes en el metabolismo lipídico. Se trata de una enfermedad muy prevalente en pacientes con obesidad, sin embargo, estudios como el NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) han demostrado un descenso significativo en su prevalencia (del 34% en los años 60 a 17% en los dos mil) que parece ser atribuible al tratamiento intensivo de factores de riesgo cardiovasculares (*Gregg et al, 2005*).

El término "dislipemia aterogénica" se refiere al conjunto de exceso de triglicéridos, descenso de HDL-c y presencia de partículas de LDL-c pequeñas y densas. Este fenómeno se observa especialmente en pacientes con DM2 y parece ser responsable de la elevada morbimortalidad cardiovascular de estos pacientes.

En estos pacientes se habla de un "riesgo residual" en tanto en cuanto el simple descenso de LDL-c con tratamiento de estatinas no es suficiente para minimizar el riesgo de complicaciones isquémicas. Sin embargo, el estudio ACCORD no consiguió demostrar diferencias significativas en reducción de muerte cardiovascular en los pacientes que eran tratados sólo con estatinas frente a aquellos que tuvieron tratamiento combinado estatina más fibrato. Sin embargo, se cree que esto fue debido a errores metodológicos del estudio (*Fruchart et al, 2008*).

Por otro lado, según el panel de expertos del ATP III (Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults) bajar las cifras del LDL-c debe ser el objetivo primario, salvo si existen cifras de triglicéridos superiores a 500mg/dl, entonces el objetivo sería tratar estos últimos. Estos objetivos han sido establecidos según el riesgo cardiovascular estimado por Framingham (*NCEP, 2002*).

Además, el tratamiento con estatinas ha demostrado ser capaz de reducir significativamente la incidencia de eventos coronarios mayores y accidente cerebrovascular. Este tratamiento reduce el colesterol LDL-c, independientemente de

su valor inicial. Además, se habla de que tienen una acción sobre los vasos sanguíneos llamado efecto pleiotrópico.

### 4.3. Alteraciones cardiacas

La obesidad se asocia con distintas alteraciones a nivel cardiovascular como son la enfermedad coronaria, la insuficiencia cardiaca, esteatosis miocárdica, alteraciones electrocardiográficas e infarto de miocardio.

El riesgo de enfermedad coronaria está incrementado en sujetos con sobrepeso y obesidad, de forma que por cada  $5\text{kg}/\text{m}^2$  aumenta hasta casi el doble de riesgo relativo, tal como indican los estudios de Framingham y Nurses Health Study (*Global Burden of Metabolic Risk Factors for Chronic Diseases Collaboration (BMI Mediated Effects), 2014*).

La insuficiencia cardiaca en pacientes con obesidad puede ser de origen multifactorial. El aumento del trabajo cardiaco, junto con factores como la resistencia a la insulina, parecen ser determinantes. Se estima que los pacientes con IMC mayor de  $30\text{kg}/\text{m}^2$  tienen el doble de riesgo de insuficiencia cardiaca que los no obesos. Epidemiológicamente, entre 11-16% de los casos de insuficiencia cardiaca pueden ser atribuibles a la obesidad (*Kenchaiah et al, 2002*).

La esteatosis del miocardio se produce por aumento del contenido en triglicéridos del músculo cardiaco. En estudios realizados en modelos de ratones se ha demostrado que la esteatosis miocárdica origina hipertrofia del ventrículo izquierdo y miocardiopatía dilatada (*McGavock et al, 2006*).

Las alteraciones morfológicas cardiacas generan alteraciones electrocardiográficas. Se observan criterios de hipertrofia ventricular izquierda, anomalías en aurícula izquierda e incluso un alargamiento del intervalo QT que es reversible con la pérdida de peso (*Pontiroli et al, 2004*).

También se ha observado un aumento significativo en la incidencia de fibrilación auricular en sujetos con  $\text{IMC} > 30\text{kg}/\text{m}^2$  (*Papaioannou A et al, 2003*).

En la práctica clínica se puede calcular el riesgo cardiovascular a través de tablas. Inicialmente se extendió el uso de las de Framingham, sin embargo, posteriormente se han desarrollado otras adaptadas a población española como son SCORE (Sans et al, 2007), REGICOR (Marrugat et al, 2007) y DORICA (Aranceta et al, 2004).

#### **4.4 Alteraciones cerebrovasculares y neurológicas**

Los pacientes con obesidad tienen un aumento del riesgo de ictus isquémico. En un estudio en más de 85.000 pacientes se observó que el riesgo de ictus isquémico aumentaba de forma significativa por cada desviación estándar en el IMC y el perímetro de la cintura (*Emerging Risk Factors Collaboration, 2011*).

En estudios como el Nurses Health Study se demostró un aumento del riesgo de ictus isquémicos pero no hemorrágicos en mujeres con sobrepeso y obesidad (*Rexrode et al, 1997*). Sin embargo, en varones, el aumento del IMC se ha relacionado con ictus isquémicos y hemorrágicos (*Hu et al, 2007*).

Otras alteraciones neurológicas que pueden asociarse a la obesidad son:

- Demencia: según algunos estudios existe una asociación significativa entre el IMC y la demencia (OR 1,8 IC 95%: 1-3,29) (*Beydoun et al 2008*).
- Hipertensión intracraneal idiopática.

#### **4.5. Alteraciones digestivas**

Las alteraciones digestivas más frecuentemente asociadas a la obesidad son:

- esteatohepatitis no alcohólica
- colelitiasis
- reflujo gastroesofágico

La esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) es tras el alcohol y la infección vírica, la causa más frecuente de cirrosis. Está estrechamente relacionada con la resistencia a la insulina, y su curso mejora con la pérdida de peso.

La colelitiasis es muy frecuente en pacientes con obesidad. Se produce por el aumento en la excreción biliar de colesterol. Asimismo, las dietas que generan una pérdida de peso rápida (1-1,5kg/mes) aumentan la incidencia de colelitiasis, y algunos expertos recomiendan en estos casos el uso del ácido ursodeoxicólico.

El reflujo gastroesofágico se observa con frecuencia en pacientes con obesidad. Fisiopatológicamente, parece originarse por una combinación de factores, como son el aumento de la presión intraabdominal y la mayor prevalencia de hernia de hiato.

#### 4.6. Cáncer

Los pacientes con obesidad tienen mayor incidencia de algunos tipos de cáncer. En un estudio prospectivo realizado en Reino Unido con más de cinco millones de personas, se encontró una asociación entre el aumento del IMC y el riesgo de cáncer de endometrio, vesícula, riñón, hígado, colon, tiroides, ovario, mama en mujer postmenopáusica y leucemia. La fuerza de la asociación entre sobrepeso-obesidad y cáncer es variable según el tipo de tumor, por ejemplo se estima que representa un 2% de los cánceres tiroides y un 40% de los de endometrio (*Bhaskaran et al, 2014*).

EL riesgo de adenocarcinoma de esófago y de estómago también se encuentran incrementados, sobre todo en relación con la presencia de esófago de Barret. El esófago de Barret se considera una lesión que predispone a la transformación maligna y se desarrolla en presencia de reflujo gastroesofágico. El mecanismo fisiopatológico parece ser complejo y condicionado por el tipo de neoplasia. Se postulan diversos factores como son los hormonales, inmunológicos, genéticos y dietéticos.

#### 4.7. Alteraciones endocrinológicas

El síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) está estrechamente relacionado con el sobrepeso y la obesidad. Se observa en un 10% aproximadamente de mujeres en edad fértil y su prevalencia aumenta notablemente en la población de mujeres con obesidad. En la práctica clínica su expresión fenotípica es variable.

En la fisiopatología parece clara la existencia de resistencia a la insulina que predispone a DM2, esteatosis hepática y enfermedades cardiovasculares.

En su tratamiento es fundamental el ejercicio físico y la reducción del peso. Una disminución de tan sólo un 7% del peso puede restaurar la fertilidad y reducir el hiperandrogenismo.

En un metaanálisis publicado recientemente la incidencia de SOP en mujeres intervenidas de cirugía bariátrica pasó de un 45% antes de la cirugía a un 6,8% a los doce meses de la cirugía ( $p=0,001$ ) (Skubleny et al, 2015).

Por otra parte, existen también alteraciones endocrinológicas asociadas a la obesidad en varones, donde el exceso de peso se asocia a hipogonadismo y disfunción eréctil.

#### 4.8. Otras comorbilidades

La obesidad se asocia a muchas otras comorbilidades como son:

- Alteraciones respiratorias: Síndrome de apnea-obstructiva del sueño (SAOS), síndrome de apnea-hipoventilación, asma bronquial.
- Alteraciones nefrológicas: glomerulopatía, nefrolitiasis, incontinencia urinaria.
- Alteraciones musculo-esqueléticas: artrosis, hiperuricemia y gota.
- Alteraciones cutáneas: acantosis nigricans, hirsutismo, estrías.
- Alteraciones psicosociales: depresión, trastornos del comportamiento alimentario, disminución de la calidad de vida.

## 5. TRATAMIENTO NO QUIRÚRGICO DE LA OBESIDAD

### 5.1. Introducción

Dada la alta prevalencia de obesidad a nivel mundial y al tratarse de la segunda causa de mortalidad prematura evitable tras el tabaquismo, se han publicado numerosas guías clínicas para la evaluación y manejo terapéutico de pacientes con obesidad.

La mayoría de expertos a nivel internacional aceptan que el objetivo del tratamiento no debe ser alcanzar un peso ideal, sino que la pérdida de un 10% del peso corporal inicial y su mantenimiento en el tiempo debe ser la meta a conseguir. Sin embargo, la adherencia a los programas de pérdida de peso es baja, y la mayoría de los estudios aleatorizados demuestran que la pérdida de peso obtenida al año es inferior al 10%.

**Tabla I-7.** Recomendaciones para el manejo de sobrepeso/obesidad (basadas en la guía NICE 2014).

Recomendaciones manejo sobrepeso/obesidad (guía NICE 2014)
R1 Adoptar un abordaje integral del paciente
R2 Evitar/Tratar la estigmatización del paciente obeso
R3 Valorar los recursos disponibles localmente
R4 y R5 Difundir los recursos para el cambio de hábitos
R6 Remitir a los adultos con sobrepeso/obesidad al programa de pérdida de peso
R7 Informar a los pacientes sobre los programas de cambio de hábitos
R8 Promover la adherencia a los programas de pérdida de peso
R9 Diseño de programas que aborden los puntos claves de la pérdida de peso
R10 Diseño de estrategias de prevención de reganancia de peso
R11 Ofrecer un programa de cambio de hábitos de vida
R12 Ofrecer información nacional sobre los programas de pérdida de peso
R13 Establecer objetivos específicos en los programas locales de cambio de hábitos
R14 y R15 Ofrecer una formación continua a los profesionales implicados

En la tabla I-7 podemos ver las recomendaciones actualizadas de la NICE (National Institute for Health and Care Excellence), en las que se proponen medidas para la prevención y tratamiento de la obesidad (NICE, 2014).

En España, la conferencia de consenso de la SEEDO en 2007 estableció una serie de criterios de intervención terapéutica basados en el IMC y la existencia de comorbilidades en la población de referencia (Salas-Salvadó et al, 2007).

Dada la alta prevalencia de sobrepeso y obesidad en nuestra población esta guía es de enorme valor clínico en la práctica diaria. La gran demanda asistencial que presentan las Unidades de Obesidad hace imprescindible la existencia de protocolos para definir a la población diana de la intervención (tabla I-8).

**Tabla I-8.** Criterios de intervención terapéutica SEEDO 2014.

IMC	INTERVENCIÓN TERAPEUTICA	PLAN DE ACTUACION
25-26,9	Sólo si FRCV/ distribución central de la grasa	Consejos dietéticos y de actividad física
27-29,9	Intervención médica opcional Control periódico conveniente	Objetivo perder 5-10% del peso y mantenerlo
30-34,9	Evaluación en Unidad de Obesidad especializada y seguimiento en Atención primaria	Objetivo perder 10% peso corporal Dieta hipocalórica y ejercicio físico Tratamiento comorbilidades Fármacos antiobesidad
35-39,9	Control y seguimiento en Unidad de obesidad especializada	Objetivo perder >10% peso corporal Dietas VLCD ( <i>very low caloric diet</i> ) y/o bariátrica si comorbilidades graves
40-49,9	Control y seguimiento en Unidad de obesidad especializada	Bariátrica de elección Dietas VLCD

## 5.2. Modificación de estilos de vida

Los cambios en el estilo de vida suponen un punto clave en el tratamiento no quirúrgico del paciente con sobrepeso u obesidad.

Existe evidencia científica derivada de multitud de estudios aleatorizados, de que una intervención intensiva con ejercicio físico y medidas dietéticas mejora el control de las comorbilidades incluso sin haberse alcanzado el objetivo de pérdida del 10% del peso corporal. Además, se observa que estos beneficios se mantienen en el tiempo. Estudios como el Look AHEAD y el Diabetes Prevention Program (DPP) así lo han demostrado, a pesar de no alcanzarse los objetivos de reducción de eventos cardiovasculares en el grupo de intervención (*The Look AHEAD Research Group, 2013*).

La combinación del ejercicio físico, el tratamiento dietético y las estrategias conductuales son la clave del éxito de los programas de pérdida de peso. Sin embargo, se reconocen múltiples dificultades en la implantación y dependen en gran medida de los recursos locales disponibles. Tal y como promueve la guía NICE 2014, se deben combinar programas individuales y colectivos, junto con el apoyo de las nuevas tecnologías de la información para implementar los programas de pérdida de peso.

### 5.3. Tratamientos dietéticos

Los tratamientos dietéticos persiguen la obtención de un balance energético negativo a través de la modificación del patrón alimentario. Según cómo realicemos estos cambios, pueden ser cualitativos, disminuyendo la densidad energética de los alimentos consumidos, o cuantitativos, disminuyendo el tamaño de las raciones ingeridas.

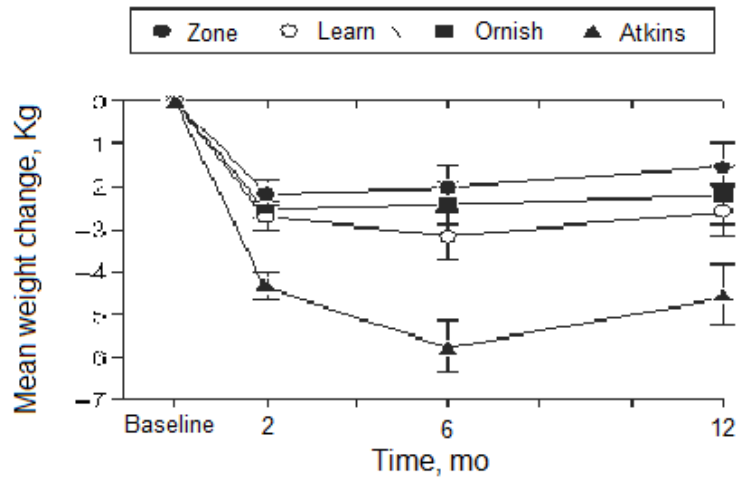
En términos generales, la reducción de 500-1000kcal/día de la ingesta habitual genera una pérdida de peso de 0,5-1kg/semana, lo que puede representar un 8-10% del peso corporal del paciente en un plazo aproximado de seis meses (*Salas-Salvadó et al, 2007*). La distribución de macronutrientes constituye aún un está aún en discusión. La mayoría de las sociedades científicas recomiendan las dietas hipocalóricas equilibradas (*Consenso FESNAD-SEEDO 2007*). La gran limitación que suponen estas dietas “tradicionales” es la falta de adherencia, así como los pobres resultados a largo plazo en la reducción del peso (tabla I-9).

**Tabla I-9.** Recomendaciones de distribución de macronutrientes en las dietas hipocalóricas equilibradas (Consenso SEEDO 2007).

ENERGÍA	% RECOMENDADO
Hidratos de Carbono	45-55
Proteínas	15-25
Grasas totales	25-35
Saturadas	<7
Monoinsaturadas	15-20
Poliinsaturadas	<7
Acidos grasos trans	<2
Colesterol (mg)	<200
Fibra (g)	20-30

La creciente epidemia del sobrepeso y de la obesidad, ha hecho que la industria alimentaria/farmacéutica desarrolle multitud de dietas “no convencionales”. Estas dietas prometen una reducción rápida del peso a través del “desequilibrio” en la distribución de macronutrientes.

Uno de los estudios aleatorizados más destacados en este aspecto fue publicado por Gardner y colaboradores en 2007 (*Gardner et al, 2007*). En él se comparan las dietas Atkins (muy baja en carbohidratos y rica en proteínas y grasas), ZONE (baja en carbohidratos), LEARN (dieta hipocalórica equilibrada convencional) y la Ornish (rica en carbohidratos). Como podemos ver en la figura I-1, Gardner y colaboradores demostraron que la dieta Atkins presentaba una mayor reducción en el peso ( $p < 0,05$ ) que las otras tres a los doce meses y secundariamente, mejoría en el perfil lipídico y en el metabolismo hidrocarbonado (*Gardner et al, 2007*). Sin embargo, se desconoce la seguridad y eficacia a largo plazo de estas dietas, y se admite que un consumo elevado de proteínas (>30%) mantenido en el tiempo se puede asociar a efectos perjudiciales sobre la salud.



**Figura I-1.** Comparativa de reducción de peso entre las dietas Zone, Learn, Ornish y Atkins en los doce meses de estudio (Gardner et al, 2007).

Las VLCD (Very Low Caloric Diet) son dietas en las que se aportan menos de mil kcal diarias, o bien menos del 50% del gasto energético del paciente o bien menos de 12kcal por kg de peso ideal. Habitualmente se realizan con productos comerciales sustitutivos de comidas, cuya composición debe ser conocida para verificar un aporte de proteínas, minerales y vitaminas necesario. Este tipo de dietas requiere supervisión médica estrecha. Están indicadas en situaciones en las que se requiera una pérdida de peso rápida. En pacientes con obesidad mórbida se usa en el preoperatorio de cirugía bariátrica de los pacientes con esteatosis hepática, o también en el postoperatorio (Oliveira-Fuster et al, 2007).

#### 5.4. Tratamientos farmacológicos para la obesidad

Según las principales guías clínicas el tratamiento farmacológico de la obesidad está indicado en pacientes con  $IMC \geq 30 \text{kg/m}^2$  o con  $IMC$  entre  $27 \text{kg/m}^2$  y  $30 \text{kg/m}^2$  cuando existen comorbilidades asociadas, siempre acompañado de los cambios en el estilo de vida (Rubio et al, 2007).

La *Food and Drug Administration* (FDA) considera que un fármaco puede ser efectivo en el tratamiento de la obesidad si cumple dos premisas fundamentales. La primera es

que se consiga una pérdida de peso mayor al 5% al año de tratamiento y que más de un 35% de los pacientes tratados pierdan más del 5% versus placebo.

En EEUU se dispone de tres fármacos antiobesidad: orlistat, sibutramina y la combinación de naltrexona-bupropión. Además, recientemente se ha aprobado el uso de liraglutida 3mg. Sin embargo, en Europa, la Agencia reguladora EMA sólo recoge el uso de orlistat por dudas sobre la seguridad cardiovascular con los otros medicamentos (*Rubio, 2014*).

El mecanismo de acción de estos fármacos puede clasificarse según tenga efecto central sobre el sistema nervioso central (por ejemplo la sibutramina), periférico intestinal (orlistat) o mixto central-periférico (rimonabant).

En un metaanálisis publicado recientemente sobre el uso de estos tres fármacos en más de 20.000 pacientes se observa una modesta pérdida de peso (2,9kg orlistat, 4,2kg sibutramina y 4,7kg rimonabant) comparados frente a placebo (*Padwal et al, 2003*).

El orlistat es el único fármaco antiobesidad aprobado a nivel mundial cuya experiencia clínica es amplia. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de lipasas bloqueando la absorción intestinal de la grasa. Por tanto, sus efectos secundarios derivan de esta acción y la tolerabilidad digestiva es su principal limitación. En un ensayo de larga duración se consiguió el doble de pacientes con pérdida mayor del 10% frente a placebo. Además se observó una reducción del 37% en la incidencia de DM2 (*Torgerson et al, 2004*).

Además el orlistat reduce el colesterol total, LDL-c y la presión arterial (*Padwal et al, 2003*).

Otros agentes actúan sobre la neurotransmisión como son la sibutramina (Reductil<sup>®</sup>) y lorcaserina, cuyo efecto es la disminución del apetito. La sibutramina fue retirada del mercado europeo en el año 2010 por falta de estudios sobre seguridad cardiovascular a largo plazo (puede producir un leve aumento de presión arterial y de las pulsaciones). La lorcaserina ha sido rechazada por la EMA por tener una pérdida de peso modesta y unos riesgos que no superaban los beneficios. También existen combinaciones como la

fentermina-topiramato y la naltrexona-bupropion. El topiramato es un fármaco anticonvulsivante que actúa también disminuyendo el apetito.

Otro mecanismo de acción utilizado para el desarrollo de un fármaco antiobesidad es la inhibición del sistema endocannabinoide, cuyo fármaco está representado por el rimonabant. Este agente mejora el perfil lipídico, el control glucémico y la presión arterial. Sin embargo, puede producir alteraciones psiquiátricas depresivas que han motivado su retirada el mercado.

En resumen, el uso de fármacos en el tratamiento de la obesidad es un campo aún en vías de desarrollo con pocos agentes utilizados en la práctica clínica en Europa. Los estudios publicados disponen de pocos datos de seguridad cardiovascular a largo plazo y la diferencia de peso perdido con respecto a placebo es modesta.

La investigación en este campo parece necesaria dado el frecuente fracaso de las medidas dietéticas y las limitaciones existentes para el tratamiento quirúrgico.

## 6. OBESIDAD Y DM2

La obesidad es considerada un factor de riesgo independiente para el desarrollo de DM2. El IMC, la masa grasa y el perímetro de cintura han demostrado estar fuertemente asociados a la incidencia de DM2 (*Biggs et al, 2010*). En Estados Unidos se estima que un 85% de los pacientes DM2 presentan sobrepeso u obesidad y que sólo un 15% de los DM2 tienen normopeso (*Nayaran KMV et al, 2003*).

A nivel mundial, la Organización Mundial de la Salud estima que más de 300 millones de personas padecen DM2, aunque aproximadamente la mitad de ellos no lo saben. La relación entre DM2 y obesidad es bien conocida, sin embargo, se calcula que un tercio de los obesos no sufren DM2, éstos son llamados "Obesos metabólicamente sanos". A pesar de ello, estos pacientes no presentan una condición metabólica benigna, ya que en un metaanálisis publicado recientemente se estima que presentan un riesgo cuatro veces superior de desarrollar DM2 que los adultos con normopeso (*Bell et al, 2014*). La

prevalencia de DM2 en España ha sido revisada recientemente en el Estudio Di@betes (tabla I-10), situándose en el 12% de la población nacional, siendo mayor la prevalencia en regiones del Sur de España (16%). Este hallazgo ha sido correlacionado con la mayor prevalencia de obesidad en esta región (37% en Andalucía vs 26,6% en el resto de España), junto con un estilo de vida más sedentario y con factores socioeconómicos desfavorables. También debemos destacar que se estima que aproximadamente un 6% de la población es DM2 y lo desconoce y que hasta un 11,5% están en riesgo de desarrollar DM2 (*Valdés et al,2014*).

**Tabla I-10.** Estudio de la prevalencia de DM2 y alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en España (DI@BETES STUDY).

ALTERACIONES METAB. HIDROCARBONADO	PREVALENCIA
DM2 conocida	7,8%, IC 95% (6,97-8,59%)
DM2 desconocida	6%, IC 95% (5,4-6,7%)
DM2 total	13,8%, IC 95% (12,8-14,7%)
Glucemia basal alterada(GBA)	3,4%, IC 95% (2,9-4%)
tolerancia anormal de glucosa (IAG)	9,2%, IC 95% (8,2-10,2%)
GBA/IAG	2,2%, IC 95% (1,7-2,7%)

Por tanto, la obesidad y la DM2 son dos enfermedades muy prevalentes en la población general, generan un importante gasto sanitario y, sobre todo, inciden negativamente en la calidad de vida de las personas afectadas.

En la práctica clínica diaria, observamos un creciente número de pacientes obesos que desarrollan DM2, pero esta enfermedad afecta de forma heterogénea a los individuos obesos, y no se conocen con exactitud todos los factores de riesgo implicados.

Los estudios poblacionales demuestran que cuanto mayor es el IMC, mayor es el riesgo de desarrollar DM2, sin embargo, el IMC no es un buen discriminador del riesgo de DM2 en pacientes obesos (*Ferrannini et al, 1997*)

La distribución de la masa grasa ha demostrado ser clave en la patogénesis de la DM2 en personas con obesidad. Diversos estudios han definido la existencia de una “adiposidad disfuncional”, la cual conlleva una acumulación ectópica de grasa, un estado pro-inflamatorio, alteración en la regulación de las moléculas secretadas por el tejido adiposo (adipocitoquinas) y una mayor insulinoresistencia (Lanthier et al, 2014). De tal forma, se postula que los marcadores de adiposidad general (como el IMC, la grasa troncular y los niveles de PCR) no se asocian con el riesgo de desarrollar DM2, y sin embargo, los marcadores de grasa visceral y de insulinoresistencia sí han demostrado asociarse de forma independiente con la incidencia de DM2 y prediabetes en individuos obesos (Neeland et al, 2012).

Desde hace varios años, se ha producido un cambio en la teoría fisiopatológica del origen de la DM2, abandonando un planteamiento “glucocéntrico”, por un modelo más “lipocéntrico” en el que se reconoce que un metabolismo lipídico anómalo producido fundamentalmente por la sobrecarga de grasas saturadas en la ingesta genera la insulinoresistencia y la disfunción de la célula  $\beta$  pancreática. Como resultado, en este modelo “lipocéntrico” se reconoce la pérdida de peso como clave en el control de la DM2 (Unger, 2008).

La fisiopatología de la obesidad y la DM2 parece tener un origen común. Por un lado, se han identificado genes comunes implicados tanto en el desarrollo de DM2 y como de obesidad. Por otro lado, la obesidad es considerada un factor de riesgo independiente para la DM2. Existen varias hipótesis que intentan explicar la relación entre la obesidad y la insulinoresistencia; el aumento de AGL inhibe la secreción de insulina y disminuye la captación de glucosa en los tejidos periféricos. Otro mecanismo es la disminución de los niveles de adiponectina en individuos con obesidad, la cual es una citoquina secretada por el tejido adiposo que disminuye la resistencia a la insulina. Asimismo, se postula que sustancias generadas por el tejido adiposo como el TNF $\alpha$  o el PAI-1, el cual se considera un factor predictor independiente, están implicados en la génesis de la DM2 (McKenney, 2011).

En los últimos años, numerosos estudios destacan la importancia de la microbiota intestinal como factor fundamental en la patogénesis de la obesidad y la DM2. Según

esta teoría, la alteración de la composición de la microbiota intestinal (con aumento del índice Gram-negativos/Gram-positivos), junto con una dieta rica en grasas saturadas y pobre en fibras, inducen la existencia de una endotoxemia metabólica, modificación en la secreción de incretinas y producción de butirato. La endotoxemia metabólica consiste en el aumento de LPS que se encuentran en las bacterias Gram-negativas que induce la liberación de moléculas proinflamatorias. Por ello, los LPS han sido directamente relacionados con la resistencia insulínica.

A pesar de que existe evidencia del papel de la microbiota en la obesidad, la resistencia insulínica y el desarrollo de DM2 en animales de experimentación, no se dispone en la actualidad de estudios que demuestren una relación causal de esta teoría en humanos (*Moreno-Indias et al, 2014*).

En las distintas etapas de la vida, como en la adolescencia o en la senectud, la relación entre DM2 y obesidad tiene una serie de peculiaridades específicas.

En edades avanzadas, hay una asociación más débil entre adiposidad global y DM2. Se observa que a edades superiores a los setenta y cinco años, la grasa visceral e intermuscular confiere un mayor riesgo de desarrollar DM2 que la circunferencia abdominal. Además, puede existir un mayor defecto en la secreción pancreática de insulina, y también se deben tener en cuenta los cambios en la composición corporal propios de la edad. En esta parte de la población, la pérdida de peso no implica un menor riesgo de desarrollar DM2, y esto puede ser porque a edades avanzadas se pierde con mayor facilidad la masa magra del individuo. Sin embargo, en los ancianos con normopeso ( $IMC < 25 \text{kg/m}^2$ ), la circunferencia abdominal parece ser mejor indicador de la grasa visceral (*Biggs et al, 2010*).

En estudios realizados en una población de sujetos mayores de 70 años, se ha observado que la relación entre grasa visceral y DM2 varía según el sexo, teniendo mucha mayor significación en las mujeres que en los varones, siendo esta relación independiente del IMC en mujeres. Sin embargo, en varones el IMC sí se considera un factor de riesgo independiente para DM2. Esta diferencia entre sexos podría ser explicada por las adipocitoquinas, las cuales parecen ejercer un rol importante

atenuando la asociación entre DM2 y grasa visceral, sobre todo en varones. No obstante, en las mujeres se ha observado que la adiponectina es la única adipocitoquina que atenúa independientemente la correlación grasa visceral y riesgo de DM2 (*Kanaya et al, 2004*).

Otra peculiaridad de la obesidad en personas mayores de 65 años, es que en ellas parece existir el fenómeno descrito como “la paradoja de la obesidad”, que consiste en que los individuos con sobrepeso u obesidad presentan una menor mortalidad que aquellos individuos con menor IMC. Se describe una curva en “U” por la que los IMC en los extremos alto y bajo de la curva se asocian a una mayor mortalidad global. Esta observación parece explicarse por la existencia de una pérdida de masa muscular con la edad, lo cual ha recibido el nombre de “obesidad sarcopénica” (*Carnethon et al, 2014*). Por este motivo, numerosos autores defienden que un mejor estado cardiorrespiratorio es un factor más determinante de mortalidad que el propio peso del individuo (*Church et al, 2004*).

La obesidad y la DM2 también presentan características diferenciales en niños y adolescentes. En primer lugar, nos encontramos con dificultades en la estandarización de la definición de sobrepeso y obesidad, ya que el IMC cambia sustancialmente en las primeras etapas de la vida, y que la determinación del porcentaje de masa grasa es impracticable para realizar estudios epidemiológicos, se han establecido unos percentiles para definir sobrepeso y obesidad. Estos percentiles pueden variar en las distintas poblaciones, por ejemplo en Estados Unidos la obesidad se considera por encima del percentil 95 y en algunos países europeos corresponde al percentil 99, lo cual hace difícil la realización de estudios comparativos.

En España, en el estudio enKid se determinó la prevalencia de sobrepeso y obesidad correspondientes al percentil 85 y 97 respectivamente, basándose en las tablas de Hernández y colaboradores en el año 1988 (*Serra et al, 2003*). Los resultados arrojaron una prevalencia de obesidad del 13,9% y de sobrepeso del 12,4%. Más recientemente, el estudio ALADINO recoge que el 45% de la población infantil española tiene exceso de peso, del cual un 26% tiene sobrepeso y un 18% obesidad (<http://www.naos.aesan.msps.es/naos/investigacion/aladino>)

## 7. OBESIDAD MÓRBIDA Y CIRUGÍA BARIÁTRICA

### 7.1. Perspectiva histórica

La historia de la cirugía bariátrica se remonta a la mitad del siglo XX, cuando la obesidad fue reconocida como un problema de salud, en contra del concepto que había reinado en siglos anteriores, donde el exceso de peso era considerado un signo de prosperidad y de bienestar social.

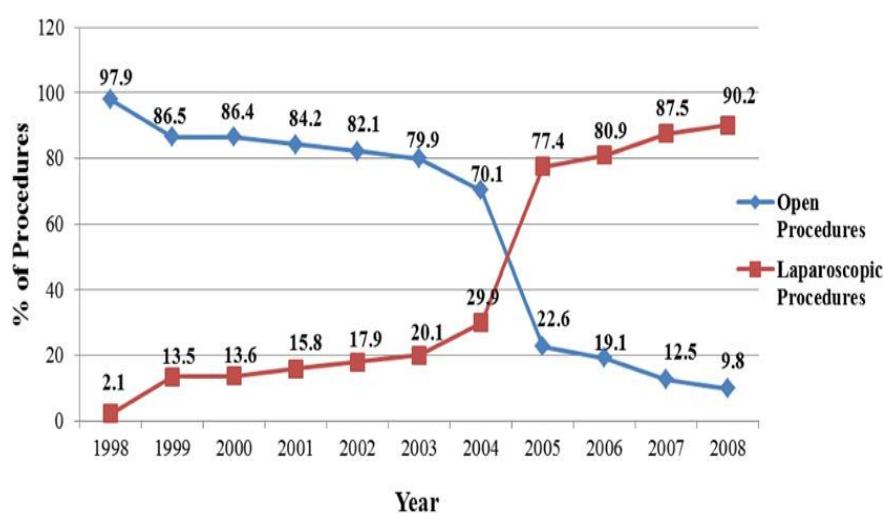
Como podemos ver en la tabla I-11, la evolución de las técnicas quirúrgicas ha experimentado una rápida progresión desde procedimientos más agresivos, en los que la pérdida de peso acelerada y la malabsorción de nutrientes era inherente a la técnica, hacia procedimientos más sencillos, con una paralela disminución de la morbimortalidad (*Moshiri et al, 2013*).

**Tabla I-11.** Fechas y autores más relevantes en la historia de la cirugía bariátrica.

FECHA	PROCEDIMIENTO	AUTOR
1954	Derivación yeyuno-ileal	Dr. John H. Linnear
1963	Derivación yeyuno-cólica	Dr. Loren T. Dewind
1967	Bypass gástrico en "Y" de Roux	Dr. Edward E. Mason
1979	Derivación bilio-pancreática	Dr. Nicola Scopinaro
1982	Gastroplastia vertical con banda	Dr. Edward E Mason
1987	Derivación bilio-pancreática con switch duodenal	Dr. Tom R. DeMeester
1990	Colocación de banda gástrica ajustable	Dr. Lubomyr Kuzmak
1994	Bypass gástrico en "Y" de Roux laparoscópico	Dr. Alan Wittgrove
1999	Derivación biliopancreática-Switch duodenal laparoscópico	Dr. Michel Gagner
2005	Manga gástrica laparoscópica	Dr. Aniceto Baltasar

Paralelamente al cambio en las técnicas quirúrgicas empleadas, se ha observado un cambio en las características de los pacientes que se someten a cirugía bariátrica. Diversos estudios constatan un importante aumento del número de comorbilidades presentes en los pacientes, habiéndose duplicado la prevalencia de pacientes con DM2, HTA y DLP entre los años 1998 y 2008 (Nguyen et al, 2011). Estos autores también observan que en esta década los procedimientos laparoscópicos han ganado la batalla a los procedimientos quirúrgicos abiertos, como ejemplo, en EEUU la cirugía bariátrica laparoscópica sólo representaba un 2% del total en 1998 frente a un 90% del total de intervenciones en 2008.

En la figura I-2 podemos observar cómo en el año 2004 hubo un cambio notable de tendencia con la caída de los procedimientos abiertos y el ascenso paralelo de los procedimientos laparoscópicos (Nguyen et al, 2011).



**Figura I-2.** Evolución de la proporción de técnicas laparoscópicas versus cirugías abiertas en EEUU (1998-2008).

## 7.2. Técnicas quirúrgicas

Clásicamente, los procedimientos más utilizados se suelen clasificar conceptualmente en 3 categorías: las técnicas malabsortivas, las técnicas restrictivas y las técnicas mixtas.

Algunos autores abogan por una nueva clasificación basada en la respuesta de las hormonas gastrointestinales que inducen las técnicas bariátricas, en lo que se ha llamado “cirugía bariátrica hormonal” (Akkary, 2012).

### 7.2.1. Técnicas malabsortivas

Son aquellas en las que se induce una alteración en la función de absorción de los nutrientes mediante la exclusión anatómica de las asas intestinales dedicadas a esta misión. Por tanto, en estas técnicas no se precisa teóricamente una restricción en la ingesta, pero como contrapartida, tendremos una diarrea-esteatorrea de aquellos nutrientes no asimilados, que serán eliminados en las heces.

El bypass o derivación bilio-pancreática (BBP o DBP), el bypass yeyuno-ileal (BYI) y la derivación yeyuno-cólica (DYC) son las principales técnicas malabsortivas utilizadas en los comienzos de la cirugía de la obesidad. Las complicaciones asociadas al BYI, como la malnutrición proteica o la insuficiencia hepática, han hecho que esta técnica haya caído en desuso en los tiempos actuales. La técnica malabsortiva más empleada en la actualidad es la DBP de Scopinaro (figura I-3) (Scopinaro et al, 1996), así como distintas variantes de la misma como son el cruce duodenal de Hess-Marceau-Baltasar y la modificación de Larrad.

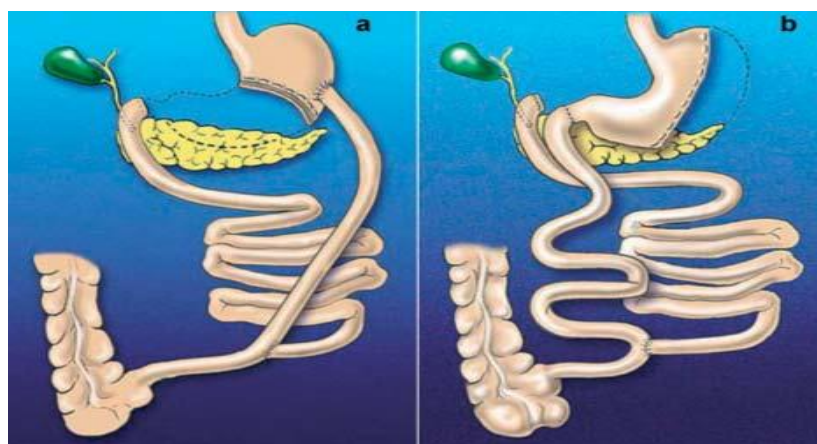


Figura I-3. Derivación biliopancreática: a) de Scopinaro, b) Cruce duodenal.

La DBP puede ser también considerada una técnica mixta, ya que hay un componente restrictivo por la reducción de la capacidad del estómago, ya sea una gastrectomía clásica como la de Scopinaro (A), o bien una gastrectomía vertical como la del Cruce duodenal (B). En ambas se realiza una reconstrucción del tránsito gastrointestinal en Y de Roux, en el cual se forman un asa alimentaria, un asa biliopancreática y un asa común, con distintas modificaciones según los autores. La distancia del canal común hasta la válvula ileocecal es clave en la prevención de complicaciones como el dumping, siendo menor su incidencia cuanto mayor es este segmento, como ocurre en el cruce duodenal, que realiza la ileostomía a 1 metro de la válvula ileocecal (*Rubio et al, 2004*). En la tabla I-12 podemos ver un resumen de las complicaciones más conocidas de estas técnicas.

Con respecto a la DBP, existen en la literatura series de pacientes operados con seguimiento a los 20 años, con lo que tenemos una amplia experiencia, a diferencia de técnicas bariátricas más recientes como la gastrectomía tubular.

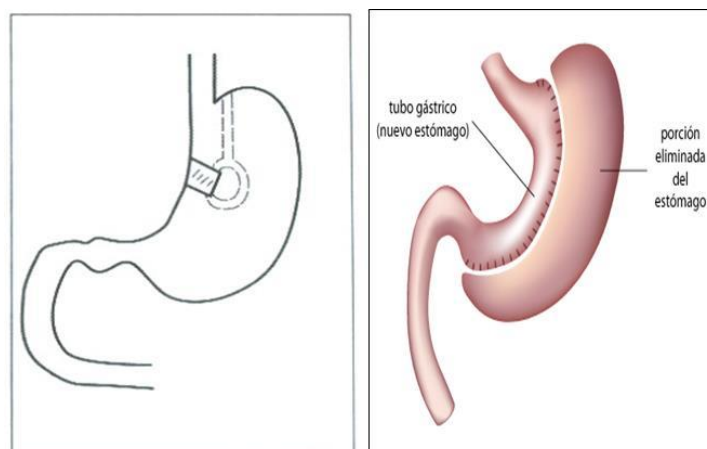
La DBP ha demostrado resultados superiores en pérdida de peso, sobre todo en pacientes con  $IMC > 50 \text{ kg/m}^2$ , el cual se considera un factor de mal pronóstico para alcanzar resultados óptimos en cirugía bariátrica. Autores como *Prachand* y *Topart* defienden la DBP con cruce duodenal en pacientes superobesos ( $IMC > 50 \text{ kg/m}^2$ ), en los que la pérdida de peso y la remisión de comorbilidades como la HTA alcanza diferencias estadísticamente significativas frente a técnicas más populares como en bypass gástrico (BPG), aunque no observan diferencias en cuanto a la remisión de otras comorbilidades como la DM2 ni el SAOS (*Topart et al, 2013*). Otros autores defienden que la resolución de comorbilidades como la DM2, la HTA y la DLP, es superior en la DBP con cruce duodenal frente al BPG, y que ésta mejoría o resolución es independiente del peso perdido (*Prachand, 2010*).

**Tabla I-12.** Resumen de las complicaciones de la DBP (Scopinaro 1998, Van Hee 2004).

COMPLICACIÓN	TIPO	FRECUENCIA
Mortalidad global		0-1,9%
Morbilidad postoperatoria	Perforación gástrica Fístula anastomótica Pancreatitis Embolismo pulmonar Trombosis venosa profunda Dehiscencia de suturas	2,8-16%
Complicaciones tardías	Eventraciones Obstrucción intestinal por adherencias Úlcera de boca anastomótica Malnutrición proteica Desmineralización ósea	10-40% 1% 5-12% (según tamaño reservorio) 6% 6%
Complicaciones menores	Hemorroides/ fisuras anales Obstrucción por íleo biliar Halitosis Diarrea mayor Diarrea menor Flatulencia	4%/1,9% 0,01% 5% 2,6% 10,6% 6,6%

### 7.2.2. Técnicas restrictivas

Son aquellas en las que se pretende limitar la capacidad de la cavidad gástrica mediante la colocación de una banda o anilla (gastroplastia vertical anillada o bandeada) o mediante la resección tubular del estómago (gastrectomía en manga, tubular o “sleeve gastrectomy”) (figura I-4).



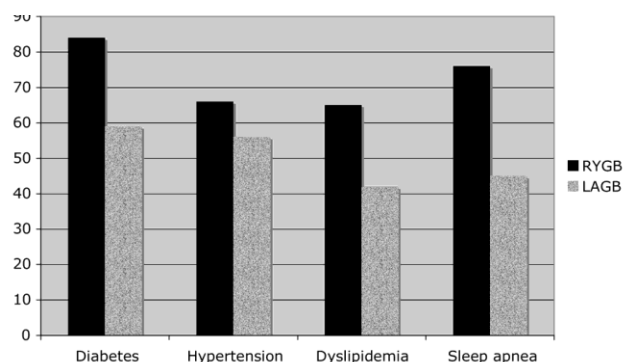
**Figura I-4.** Técnicas quirúrgicas restrictivas: Gastroplastia vertical anillada y gastrectomía tubular o sleeve gástrico.

### 7.2.2.1. Gastroplastia vertical anillada o bandeada (GVA)

Consiste en la creación de un pequeño reservorio proximal gástrico aislado del resto de la cavidad mediante suturas y una banda de polipropileno. Se trata de una técnica con ventajas teóricas sobre otros procedimientos, por su bajo riesgo quirúrgico, por ser menos invasiva y por ser potencialmente reversible, ya que no implica bypass ni reanastomosis. Sin embargo, en la actualidad se encuentra en desuso dada su mayor tasa de complicaciones a largo plazo y a su limitado efecto sobre la pérdida de peso.

Esta técnica también se adaptó a la vía laparoscópica en los años noventa, aunque ha quedado restringida a pocos centros.

En una revisión sistemática publicada en 2008 que compara la GVA laparoscópica con el clásico bypass gástrico laparoscópico se evidencia la superioridad de este último en cuanto a pérdida de peso y resolución de comorbilidades (un 25% mayor con LBPG), así como una mayor satisfacción del paciente (80% con BPG vs 40% GVA) (figura I-5). Estas diferencias observadas pueden explicarse por las complicaciones asociadas, ya que a pesar de que la LGVA presenta menos complicaciones a corto plazo (30 días post-cirugía), la tasa de complicaciones a largo plazo es significativamente mayor (14% LBPG vs 44% LGVA) (*Tice et al, 2008*).



**Figura I-5.** Resolución de comorbilidades tras bypass gástrico (BPG) versus gastroplastia vertical anillada (GVA) (adaptado de Tice et al, 2008).

### 7.2.2.2. Manga gástrica (MG), gastrectomía tubular (GT) o “sleeve gastrectomy”(SG)

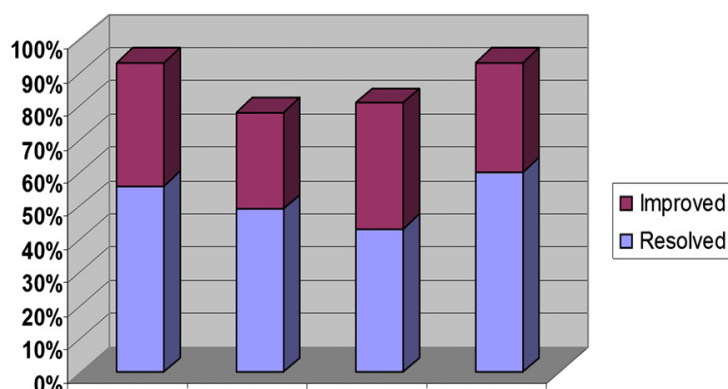
Se trata de una técnica en auge cuyo desarrollo inicial estaba dirigido a pacientes superobesos ( $IMC > 50\text{kg/m}^2$ ) con alto riesgo quirúrgico como paso previo a la realización del bypass. Sin embargo, en los últimos diez años su popularidad ha ido creciendo, representando actualmente hasta un 5% del total de intervenciones bariátricas realizadas en todo el mundo (*Buchwald, 2009*).

Técnicamente, la MG no presenta gran complejidad, ya que secciona verticalmente el estómago al 25% de su capacidad, dejando intacto el píloro, por lo que la digestión y absorción de alimentos se mantiene íntegra.

El exceso de peso perdido se sitúa en numerosos estudios con seguimientos a cinco o seis años en torno al 50-60%. Sin embargo, este éxito depende de la calibración del sleeve, habiéndose observado que si el volumen del estómago resecado es menor de 500ml es predictor de menor pérdida de peso o de reganancia del mismo (*Brethauer et al, 2011*).

La resolución de comorbilidades con la GT ha sido reportada por algunos autores con resultados variables. En una revisión sistemática de Gill y colaboradores en 2010, encontraron estudios con tasas de remisión de DM2 en aproximadamente 66% de los pacientes, con hasta un 97% de mejoría o remisión de la misma. Con respecto a otras

comorbilidades, también se han publicado mejoría o resolución de SAOS, HTA, DLP, artralgias y depresión (Figura I-6).



**Figura I-6.** Mejoría o resolución de comorbilidades tras la gastrectomía tubular (Brethauer et al, 2009).

Las complicaciones de la MG son poco frecuentes y se limitan al postoperatorio inmediato, donde pueden aparecer fugas de contenido gástrico en <2% según revisiones publicadas (Brethauer et al, 2011).

### 7.2.3. Técnicas mixtas: Bypass gástrico

El bypass gástrico (BPG) se considera una técnica “mixta” con respecto a qué componentes intervienen en la pérdida de peso, estando presentes en esta técnica tanto el componente restrictivo de la ingesta, como la malabsorción de nutrientes. Se trata de la técnica de referencia a escala mundial, dada la amplia experiencia adquirida desde sus inicios.



Figura I-7. Bypass gástrico (BPG).

Técnicamente, se deja un pequeño reservorio gástrico de 15 a 30cc que se anastomosa al yeyuno, configurando así el asa alimentaria y excluyéndose la porción distal del estómago y el duodeno del paso de los alimentos. Según la distancia donde se realiza la anastomosis para formar el asa común, hablamos de un BPG “proximal” o “distal” (con asa común de 50 a 100cm), añadiendo este último un componente malabsortivo “extra”.

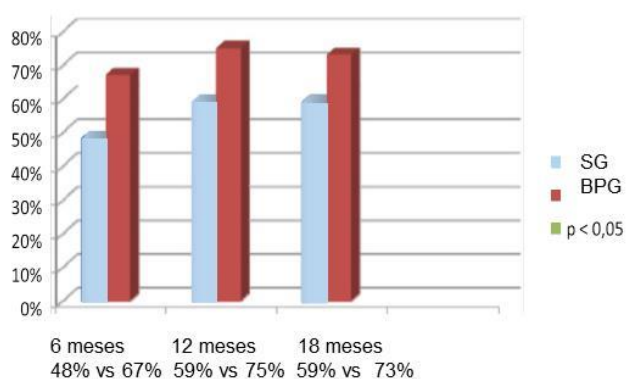
Según muchos autores, en pacientes con  $IMC >60\text{kg/m}^2$  se debe optar por la variante de BPG “distal” o bien por la DBP.

En la tabla I-13 podemos ver un resumen de las ventajas, inconvenientes y porcentaje de sobrepeso perdido (PSP) de las principales técnicas quirúrgicas.

La complicación específica del BPG más frecuente es la estenosis de la gastro-yeyunostomía (4,9%), la úlcera marginal (1,4%) y la fuga de la línea de grapado (1%) (*Higa et al, 2000*).

Las técnicas más empleadas en la actualidad son el BPG y la GT, con diversos resultados publicados en estudios comparativos. Como podemos ver en la figura I-8, en un reciente estudio multinacional retrospectivo que comparaba GT vs BPG realizados por laparoscopia, se observó una morbilidad significativamente mayor en BPG (6,5%GT vs 20,5% BPG,  $p<0,05$ ) con un exceso de peso perdido a 18 meses similar en ambos

procedimientos, (64%GT vs 69% BPG). Sin embargo, en la resolución de DM2 a 18 meses el BPG es superior a la GT (62% SG vs 86% BPG,  $p < 0,05$ ) (Chouillard et al, 2011).



**Figura I-8.** Porcentaje de pacientes con HbA1c de 6,5% tras bypass gástrico (BPG) versus sleeve gástrico (SG) a los 6, 12 y 18 meses de la intervención (adaptado de Chouillard et al, 2011).

**Tabla I-13.** Ventajas, inconvenientes, resultados e indicaciones de las técnicas bariátricas (Consenso SEEDO-SECO 2004).

TÉCNICAS	VENTAJAS	INCONVENIENTES	COMPLICACIONES	RESULTADOS	POSIBLES INDICACIONES
GVA	No altera absorción Sencilla Fácil reconversión	Fácil de sabotear Mala calidad de vida si vómitos Recuperación de peso	Fístulas del reservorio gastro- gástricas Estenosis banda/anillo Inclusión banda	PSP 50%	IMC 35-45 Jóvenes Alta colaboración
LAGB	Las de la gastroplastia Vía laparoscópica	Manipulación del reservorio	Coste elevado Dilatación o hernia gástrica Erosión/inclusión/Migración de la banda	PSP 50%	Igual que gastroplastia
BPG	Buena calidad de vida No malabsorción Posible laparoscopia Bypass largo o corto	Dumpling No útil en picoteadores Poco útil si IMC muy elevado	Fístula Estenosis anastomosis Úlcera marginal Ferropenia/déficit B12	PSP 60-75%	IMC 40-59 No picoteadores
DBP	No restricción alimentaria Posible laparoscopia Escasa reganancia de peso	Diarrea/Esteatorrea Dumping Úlcera marginal Contraindicada en enfermedad hepática	Malabsorción vitaminas/minerales Hiperparatiroidismo 2º Colelitiasis	PSP 70-85%	IMC >45 Muy útil si IMC >50

PSP: porcentaje de sobrepeso perdido

### 7.2.4. Cirugía bariátrica “hormonal”

El avance en el conocimiento sobre la fisiopatología de las hormonas gastrointestinales y su papel en la cirugía bariátrica han supuesto una revolución en el campo de la cirugía de la obesidad. Según algunos autores, hemos evolucionado desde la “era malabsortiva” a la “era hormonal”, donde el descubrimiento del papel de la grelina y otras hormonas en la fisiopatología de la pérdida de peso ha cambiado para siempre la clásica división de las técnicas malabsortivas vs restrictivas (Akkary, 2012). En la tabla I-14 podemos ver un resumen de las principales hormonas estudiadas en este tema.

**Tabla I-14.** Hormonas gastrointestinales y leptina. Papel en la regulación de la ingesta (Akkary, 2012).

ORIGEN	HORMONA	EFEECTO
Íleon terminal y colon (células L)	Péptido YY ó péptido tyrosina-tyrosina(PYY) Péptido similar al glucagón(GLP-1) Oxintomodulina	Aumento de saciedad GLP-1 aumenta sensibilidad a insulina, inhibe glucagón y disminuye apetito
Duodeno y yeyuno	Péptido insulino-trópico dependiente de glucosa o polipéptido inhibidor gástrico (GIP)	Patogénesis de obesidad y DM2 Efecto anti-incretínico
Fundus gástrico	Grelina	Aumenta el apetito
Páncreas (células F)	Polipéptido pancreático (PP) Amilina	Aumentan la saciedad
Intestino delgado proximal (células I)	Colecistoquinina	Aumento de la saciedad
Tejido adiposo	Leptina	Disminuye el apetito Aumenta el gasto energético

El efecto de la cirugía bariátrica sobre las hormonas gastrointestinales ha sido estudiado por numerosos autores en los últimos años. En una revisión sistemática de la

literatura publicada en 2010 por Beckman y colaboradores se recopiló la evidencia disponible sobre GLP-1, PYY, grelina y leptina y el bypass gástrico (tabla I-15) (Beckman et al, 2010).

**Tabla I-15.** Efecto de las técnicas de cirugía bariátrica en las hormonas gastrointestinales y en la leptina (Akkary 2012, Beckman 2010).

HORMONAS	EFEECTO EN SACIEDAD	BPG	DBP	MG	GVB
GRELINA	Disminuye	Disminuye	Disminuye	Disminuye	Aumenta
GLP-1	Aumenta	Aumenta	Aumenta	Aumenta	Sin cambios
GIP	¿?	Disminuye o no cambia	Disminuye o no cambia	Aumenta	Sin cambios
PYY	Aumenta	Aumenta	Aumenta	Aumenta	Sin cambios
PP	Aumenta	Aumenta	Aumenta	Aumenta	¿?
AMILINA	Aumenta	Disminuye	¿?	Aumenta	Sin cambios
CCK	Aumenta	No aumenta	¿?	Aumenta	¿?
OXINTOMODULINA	Aumenta	Aumenta	¿?	¿?	¿?
LEPTINA	Aumenta	Disminuye			

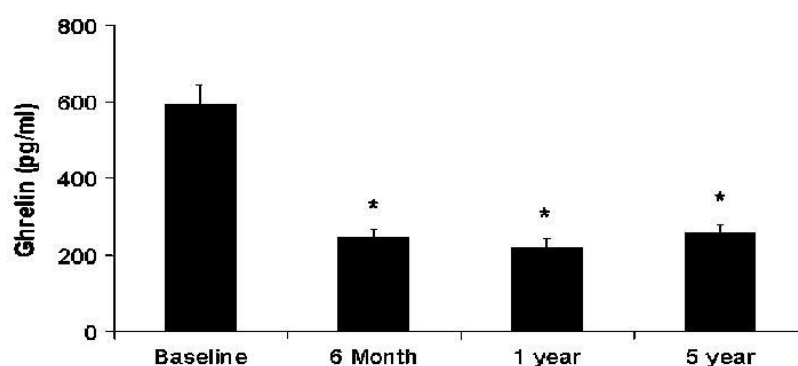
BPG bypass gástrico, DBP derivación bilio-pancreática, MG manga gástrica, GVB gastroplastia vertical bandeada

En la mayoría de los estudios se observan incrementos significativos en los niveles postprandiales de GLP-1 y PYY en respuesta a las comidas tras la realización de BPG.

Otras hormonas como la leptina presentan descensos significativos en sus niveles plasmáticos, estando además en relación con el descenso del IMC y de la masa grasa.

En el caso de la grelina, la mayoría de estudios robustos demuestran una reducción significativa tras la intervención de BPG (*Beckman et al, 2010*). Sin embargo, dada la heterogeneidad de las publicaciones, así como la variabilidad del tiempo de seguimiento de los pacientes intervenidos, no existe evidencia de que los cambios hormonales se perpetúen en el tiempo.

En un estudio publicado en 2010 sobre pacientes en los que se había realizado un Sleeve gástrico (SG) se objetivó una disminución estadísticamente significativa en los niveles plasmáticos de grelina a los 12 meses de la intervención, este descenso se mantuvo en los siguientes años, pero con un discreto aumento en los niveles de grelina hacia el quinto año post-SG (*Bohdjalian et al, 2010*) (Figura I-9).



**Figura I-9.** Reducción en los niveles plasmáticos de grelina tras sleeve gástrico durante 5 años de seguimiento (*Bohdjalian et al, 2010*).

Los cambios en la grelina tras las distintas intervenciones de cirugía bariátrica han despertado gran interés, dado que es la única hormona orexigénica conocida, secretada fundamentalmente por el fundus gástrico, y que sus niveles plasmáticos circulantes se correlacionan inversamente con el IMC y están modulados por los cambios de peso.

En estudios de grelina realizados tras BPG se han observado resultados discrepantes, algunos como Holdstock encuentran niveles mayores de grelina tras el BPG y otros encuentran descensos significativos, sin embargo, esto puede ser por los distintos

subtipos de BPG estudiados, habiéndose observado que en los BPG más distales con un mayor componente malabsortivo sí desciende significativamente la grelina en los pacientes que mantienen la reducción de peso (*Cummings et al, 2003*).

Otra de las hormonas investigadas en relación con la cirugía de la obesidad es el péptido insulínico dependiente de la glucosa o polipéptido inhibidor gástrico (GIP). Fisiológicamente, tiene un efecto incretín-mimético, además previene la apoptosis y favorece la proliferación de la célula  $\beta$ . Se ha descrito que existe una resistencia al GIP en pacientes diabéticos obesos, por lo que en ellos encontraremos niveles elevados de GIP (*Raghavendra et al, 2011*).

En una revisión sistemática de 2011 de los estudios publicados con GIP en cirugía bariátrica, se constató que la mayoría de publicaciones observan un descenso significativo en los niveles postprandiales de GIP tras bypass gástrico, así como tras la derivación bilio-pancreática. No se han observado descenso de GIP tras la realización de técnicas restrictivas como la banda gástrica. El descenso de los niveles de GIP parece disminuir la resistencia a la insulina, clave en la patogénesis de DM2 y de obesidad (*Raghavendra S et al, 2011*).

### **7.3 Indicaciones y consensos en cirugía bariátrica**

En los últimos veinte años ha habido un importante cambio tanto en las indicaciones, en los pacientes candidatos, como en las técnicas empleadas en cirugía bariátrica.

En los años 90, el primer comité de expertos del Instituto Nacional de Salud Americano (NIH) se consideró que para que un paciente fuera candidato a este tipo de intervención su IMC debía ser  $>40\text{kg}/\text{m}^2$  o bien  $>35\text{kg}/\text{m}^2$  con comorbilidades médicas importantes. Estas indicaciones estaban basadas en la escasa evidencia existente en aquellos años y en una época en la que los procedimientos más empleados eran la gastroplastia vertical bandeada y el bypass gástrico en Y de Roux.

Doce años más tarde, la NIH ha publicado una actualización del Comité de Expertos con la evidencia obtenida en este tiempo, y las cuestiones pendientes de respuesta en

este campo, como son los predictores de resultados quirúrgicos, la ausencia de datos de duración de remisión en DM2, la prevención de complicaciones microvasculares en DM2, los resultados cardiovasculares y reproductivos y el coste-efectividad a largo plazo. Existen estudios observacionales sobre estos aspectos, pero no disponemos de estudios comparativos estandarizados a largo plazo (*Courcoulas et al, 2014*).

Los datos disponibles del Swedish Obese Subjects (SOS) recogen más de veinte años de evolución en los que hay un 30% de reducción de mortalidad, una resolución de DM2 del 36% a los diez años de seguimiento, una reducción media del gasto en medicación de trescientos dólares anuales con respecto al grupo de obesos no intervenidos e incluso una reducción en la incidencia de cáncer en el grupo de mujeres (*Sjöström et al, 2004*). Sin embargo, este importante estudio tiene la limitación de que algunas técnicas empleadas en los años 80 como la derivación yeyuno-ileal ya no se emplean en la actualidad.

En 2004, en una nueva Conferencia de Consenso Americano se introdujo en sus recomendaciones dos nuevos aspectos. En primer lugar, se considera candidato al paciente adolescente con obesidad mórbida que haya alcanzado más del 95% de su estatura adulta estimada. En segundo lugar, extiende la recomendación de cirugía bariátrica a aquellos pacientes con obesidad grado I ( $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ ) que presenten comorbilidades que puedan remitir o mejorar con una pérdida significativa de peso (*Buchwald H, 2005*).

Las primeras guías europeas interdisciplinares fueron publicadas en 2007 a partir de las conferencias de consenso realizadas en 2005 (*Fried et al, 2007*). En ellas se divide la indicación de cirugía en función de la edad del paciente (tabla I-16). En el grupo de pacientes mayores de sesenta años aconsejaban una indicación individualizada, ya que su objetivo primario es la mejora de la calidad de vida, y a que no existen datos sobre la mejora de la esperanza de vida (*Fried et al, 2007*).

**Tabla I-16.** Guía europea sobre indicaciones de cirugía bariátrica (Fried et al, 2007)

Edad del paciente	Indicaciones
18-60 años	<p>IMC &gt; 40 kg/m<sup>2</sup></p> <p>IMC 35-40 Kg/m<sup>2</sup> + comorbilidad</p> <p>Reganancia de peso tras tratamiento médico conservador</p>
Adolescentes o niños	<p>IMC &gt; 40 kg/m<sup>2</sup> (o mayor del percentil 99.5<sup>th</sup> para su edad) + comorbilidad</p> <p>+6 meses programa estructurado de pérdida de peso</p> <p>Madurez esquelética</p> <p>Evaluación psicológica favorable</p> <p>Equipo multidisciplinar</p>
>60 años	Indicación individualizada

La elección del tipo de técnica quirúrgica depende de múltiples factores propios del paciente, de sus comorbilidades y del equipo quirúrgico, pero según se constata en las guías europeas no existen datos de evidencia científica que avalen una técnica en particular.

En pacientes con obesidad grado I (IMC 30-35 kg/m<sup>2</sup>) distintos organismos se han posicionado a favor de la cirugía con una serie de consideraciones. La Federación Internacional para la Cirugía de la Obesidad y trastornos metabólicos (IFSO) ha publicado un consenso en 2014 donde defiende el acceso al tratamiento quirúrgico para pacientes con IMC 30-35 kg/m<sup>2</sup> que presenten comorbilidades significativas que puedan mejorar tras la intervención. Asimismo, se desaconseja la cirugía para niños/adolescentes o pacientes de edad avanzada con obesidad grado I, dada la ausencia de estudios que avalen este tratamiento en estos grupos (Busetto L et al, 2014). La Federación Internacional para la diabetes (IDF) defiende que los pacientes diabéticos con obesidad grado I y mal control glucémico a pesar de optimización de la terapia médica deben ser candidatos para cirugía bariátrica. A nivel nacional, la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO) y la Sociedad Española de Cirugía de la Obesidad (SECO) publicaron en 2004 una guía con los criterios de

selección de cirugía bariátrica en pacientes con obesidad mórbida (Tabla I-17). (Rubio et al, 2004).

**Tabla I-17.** Indicaciones de cirugía bariátrica según SEEDO/SECO (Rubio et al, 2004).

INDICACIONES SEEDO/SECO 2004
Edad: 18-55 años
IMC: >40kg/m <sup>2</sup> o >35kg/m <sup>2</sup> con comorbilidades mayores asociadas, susceptibles de mejorar tras pérdida ponderal
Duración de la obesidad mórbida > 5 años
Fracaso a tratamientos conservadores supervisados
Descartar obesidad secundaria a trastorno endocrino
Estabilidad psicológica: ausencia abuso alcohol/drogas, alteraciones psiquiátricas mayores, retraso mental, trastornos de la conducta alimentaria
Capacidad para comprender los resultados de la cirugía
Capacidad para comprender que el objetivo no es alcanzar el peso ideal
Compromiso de adhesión al seguimiento postquirúrgico
Consentimiento informado tras información oral y escrita
En mujeres en edad fértil deben evitar gestación al menos 1 año postcirugía

#### 7.4. Evaluación de resultados en cirugía bariátrica

En la evaluación de resultados tras la cirugía bariátrica se debe considerar no sólo la evolución del peso, sino aspectos como la resolución o no de comorbilidades, la existencia de complicaciones posquirúrgicas, los hábitos alimentarios y la calidad de vida del paciente. Todos estos aspectos son recogidos por la escala "Bariatric Analysis and Reporting Outcome System" (BAROS) (tabla I-18) (Deitel et al, 2003).

La evaluación del hábito alimentario no está incluida en el sistema BAROS, sin embargo, este aspecto es fundamental en la práctica clínica, ya que tras la intervención el paciente realiza modificaciones en su dieta que pueden ir desde la restricción de proteínas como la carne por maldigestión o intolerancias a determinados alimentos, o incluso desarrollo de trastornos del comportamiento alimentario.

**Tabla I-18.** Sistema de evaluación BAROS (Bariatric Analysis and Reporting Outcome System) (Deitel et al, 2003).

VALORACIÓN	RESULTADO
1. Porcentaje de sobrepeso perdido (PSP):	-1: si ha ganado peso 0: pérdida del 0-24% +1: pérdida del 25-49% +2: pérdida del 50-74% +3: pérdida del 75-100%
2. Comorbilidad:	-1: agravada 0: sin cambios +1: mejorada (sin resolver) +2: mejoría(1 mayor resuelta y las otras mejoradas) +3: mejoría: todas las mayores resueltas y las otras mejoradas
3. Cuestionario de calidad de vida(mucho peor, peor, igual, mejor, mucho mejor)	Autoestima (escala -1, -0,5, +0,5, +1) Actividad física (escala -0,5, -0,25, 0, +0,25, +0,5) Actividad social (escala -0,5, -0,25, 0, +0,25, +0,5) Actividad laboral (escala -0,5, -0,25, 0, +0,25, +0,5) Actividad sexual (escala -0,5, -0,25, 0, +0,25, +0,5)
4. Complicaciones	-0,2: por cada complicación menor -1: por cada complicación mayor -1: en caso de reintervención
<b>Evaluación final (suma de los 4 apartados anteriores):</b> -Con comorbilidades: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fallo: -3 a 1</li> <li>• Regular: &gt;1-3</li> <li>• Buena: &gt;3-5</li> <li>• Muy buena: &gt;5-7</li> <li>• Excelente: 7-9</li> </ul>	- Sin comorbilidades: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fallo: 0 ó menos</li> <li>• Regular: &gt;0-1,5</li> <li>• Buena:&gt;1,5-3</li> <li>• Muy buena: &gt;3-4,5</li> <li>• Excelente: &gt;4,5-6</li> </ul>

Existen distintas fórmulas para expresar la pérdida de peso. Hasta el momento se ha utilizado comúnmente la de porcentaje de sobrepeso perdido (PSP), sin embargo, algunos autores apuestan por el uso de la variable "exceso del IMC perdido"(PEIMCP) ya que ésta sí tiene en cuenta la talla del sujeto. Su fórmula es la siguiente:

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

Para el cálculo del PSP se utiliza la siguiente fórmula:

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

Según los datos obtenidos, se puede hablar de un resultado:

Excelente: PSP > 75% e IMC < 30 kg/m<sup>2</sup>  
Bueno: PSP 50-75% e IMC 30-35 kg/m<sup>2</sup>  
Malo: PSP < 50% e IMC > 35 kg/m<sup>2</sup>

## 7.5 Morbimortalidad

Los pacientes con obesidad presentan mayor riesgo de mortalidad por todas las causas comparado con los adultos con normopeso.

En los pacientes con obesidad mórbida sometidos a cirugía bariátrica la primera causa de muerte es la enfermedad cardiovascular seguida del cáncer, mientras que en población con normopeso es al contrario.

En el conocido estudio sueco *Swedish Obese Subjects Study* se observó una disminución de la mortalidad global de todos los pacientes sometidos a cirugía bariátrica versus pacientes sometidos a seguimiento dietético convencional. En este estudio se objetivó un descenso de muertes cardiovasculares y muertes por cáncer respecto al grupo control (*Sjöström et al, 2007*).

En otro estudio poblacional realizado en Suecia, con más de trece mil pacientes durante más de veinte años de seguimiento, se observó que los pacientes sometidos a bypass gástrico no presentaban mayor riesgo de DM2 o infarto de miocardio que la población general, mientras que el riesgo de comorbilidades no disminuía tras cirugías bariátricas puramente restrictivas (*Östlund et al, 2011*).

El mecanismo por el cual desciende la mortalidad en los pacientes sometidos a cirugía bariátrica no está aun claramente elucidado, ya que los estudios publicados no han podido determinar si es simplemente la pérdida de peso o si existen otros factores asociados que influyan en la mortalidad del paciente.

Si hablamos de la mortalidad propia de la intervención quirúrgica, ésta varía según una serie de factores como son la técnica quirúrgica, la capacitación del cirujano y del equipo quirúrgico, la selección del paciente y la presencia de comorbilidades mayores.

En un metaanálisis que recoge más de 85.000 pacientes intervenidos de cirugía bariátrica se demostró que la mortalidad desde el postoperatorio hasta los dos años de seguimiento era menor del 1% (*Buchwald et al, 2007*).

## **7.6. Reconversión en cirugía bariátrica**

La necesidad de reintervención tras cirugía bariátrica puede deberse a múltiples factores como son la pérdida insuficiente de peso o a la existencia de complicaciones agudas o crónicas propias de la técnica quirúrgica.

Debemos distinguir entre reconversión, reversión y revisión de una técnica quirúrgica. La reconversión implica la realización de una cirugía bariátrica a partir de otra, por ejemplo hacer un bypass a partir de una manga gástrica. La reversibilidad de un procedimiento tiene como objetivo restaurar la anatomía original del tracto digestivo. La revisión del procedimiento implica la realización de algún cambio en la anatomía preexistente, como por ejemplo sobre una anastomosis. En un estudio recientemente publicado, del total de reintervenciones bariátricas realizadas, un 72% fueron por revisiones, un 23% reconversiones y un 4% reversiones de la técnica original (*Patel et al, 2011*).

Algunos autores proponen también distinguir entre la reintervención por fallo de la técnica inicial o por complicaciones de la misma. El primero suele implicar una pérdida insuficiente de peso, aunque no existe consenso sobre su definición. Las complicaciones de la intervención son las propias de cada procedimiento quirúrgico.

Por otro lado, en los estudios publicados el porcentaje de pacientes que se someten a reintervención es variable 10-25% (*Edholm et al, 2013*), pero casi todos los autores aceptan que éste es un problema en aumento.

En este sentido, una reciente revisión publicada por expertos de la Sociedad Americana de Cirugía Bariátrica pone en evidencia la falta de guías clínicas que aborden las indicaciones específicas de reintervención (*Brethauer et al, 2014*).. En este estudio se constata que la literatura disponible se basa en datos retrospectivos de instituciones aisladas, y que aunque el objetivo de pérdida de peso tras la reintervención se suele conseguir, la tasa de morbimortalidad es significativamente mayor que la intervención inicial (*Brethauer et al, 2014*).

## 7.7. Costes y calidad de vida

Existe evidencia de que la cirugía bariátrica es más efectiva en la pérdida de peso que los tratamientos no quirúrgicos. Además, numerosos estudios han publicado resultados de mejoría significativa en la calidad de vida de los pacientes.

En un metaanálisis publicado con más de veinte ensayos clínicos randomizados incluidos se afirma que la cirugía bariátrica es sobre todo coste-efectiva para aquellos pacientes con obesidad más severa, es decir, obesidad mórbida. Sin embargo, no está del todo claro si esto también ocurre con la obesidad grado I o II (*Picot et al, 2009*).

Los expertos proponen la realización de ensayos clínicos aleatorizados para poder determinar, a largo plazo, el impacto en la calidad de vida asociado a la reducción del IMC, el impacto de la experiencia del cirujano en los resultados de la cirugía, la necesidad de reintervenciones y la duración de la remisión de comorbilidades. Además, ponen de manifiesto la necesidad de estudiar el beneficio económico y clínico en subgrupos específicos como son los jóvenes y los pacientes con obesidad grado I-II (*Picot et al, 2009*).

## 8. EVOLUCIÓN DE LA DM2 TRAS LA CIRUGÍA BARIÁTRICA

La primera publicación sobre la remisión de DM2 tras la cirugía bariátrica data de los años setenta, pero no fue hasta los noventa cuando se despertó el interés sobre el efecto antidiabético de la cirugía de la obesidad más allá de la pérdida de peso.

Desde entonces numerosos grupos han publicado sus resultados sobre la evolución de la DM2 tras la cirugía de la obesidad. Curiosamente, ya algunos autores en aquellos años señalaban cómo mejoraba o se normalizaba el metabolismo hidrocarbonado incluso antes de que los pacientes perdieran peso.

En un metaanálisis publicado en 2009 por *Buchwald* y colaboradores, que recoge los estudios publicados durante dos décadas sobre resolución de DM2 tras la cirugía bariátrica, se observa relación entre el tipo de procedimiento quirúrgico y la tasa de resolución de DM2, siendo ésta claramente superior en los procedimientos que inducen una mayor pérdida de peso (*Buchwald et al, 2009*).

En la tabla I-19 podemos observar cómo el procedimiento con mayor porcentaje de resolución de DM2 es la DBP con cruce duodenal, seguida del BPG y de la GT. Sin embargo, en este metaanálisis vemos que a largo plazo (mayor de dos años), el porcentaje de resolución de DM2 es mayor en el SG que en el BPG, a pesar de que la pérdida de peso mayor en este último. Esta observación coincide con la hipótesis de numerosos autores que defienden la existencia de mecanismos hormonales gástricos e intestinales que intervienen en la resolución de DM2, por lo que no existe una relación causal directa entre pérdida de peso post-cirugía bariátrica y resolución de DM2 (*Buchwald et al, 2009*).

**Tabla I-19.** Relación entre exceso de peso perdido (EPP), procedimiento quirúrgico y resolución de DM2 (adaptado del metaanálisis de Buchwald et al, 2009).

	Total	Banda gástrica	GT	BPG	DBP
%EPP	55,9	46,2	55,5		63,6
%resolución DM2	78,1	56,7	79,7	80,3	95,1
% resolución <2 años	80,3	55	81,4	81,6	94
%resolución >2años	74,6	58,3	77,5	70,9	95,9

### 8.1. Conceptos de remisión, resolución, mejoría y recidiva de DM2 tras cirugía bariátrica

Dada la heterogeneidad de los resultados de estudios publicados en pacientes DM2 sometidos a tratamientos de cirugía bariátrica, la Sociedad Americana de Diabetes (ADA) publicó en 2009 un Consenso donde se definen los conceptos de remisión parcial, remisión completa y remisión prolongada (tabla I-20). Según la ADA, el término "curación" no debe ser empleado al hablar de DM2, dada la posibilidad de recurrencia de la enfermedad. Por tanto, se prefiere emplear el término "remisión" y no "curación". El concepto de "remisión prolongada" podría ser equivalente a la curación (*Buse et al, 2009*).

La ausencia de evidencia científica en el manejo de las complicaciones micro/macrovasculares tras la remisión de DM2 ha impulsado a la ADA a proponer una serie de recomendaciones para la práctica clínica. A nivel de las complicaciones macrovasculares, la ADA recomienda mantener los mismos objetivos de control que en DM2 hasta completar 5 años de la remisión, dado que en estos pacientes suelen coexistir factores de riesgo presentes a pesar de la resolución de la hiperglucemia. Sin embargo, el riesgo de complicaciones microvasculares desciende significativamente

con la normoglucemia mantenida pero, si existe retinopatía o nefropatía establecida, debe mantenerse el seguimiento indefinidamente (*Buse et al, 2009*).

**TABLA I-20.** Consenso y recomendaciones de la ADA 2009 sobre la definición de remisión de DM2 (*Buse et al, 2009*).

CONCEPTO	DEFINICIÓN
Remisión parcial	Hiper glucemia inferior a los criterios diagnósticos de DM2 (HbA1c<6,5%, GB 100-125mg/dl) Duración mayor de 1 año Sin tratamiento farmacológico activo
Remisión completa	Glucemias en rango de normalidad (HbA1c<6%, GB<100mg/dl) Duración mayor de un año Sin tratamiento farmacológico activo
Remisión prolongada	Duración mayor de 5 años de una remisión completa
Recomendaciones	Tratamiento y control de comorbilidades con mismos objetivos terapéuticos hasta 5 años de la remisión Screening de complicaciones microvasculares: mismo protocolo que en DM2 hasta remisión>5 años

El concepto de recidiva de DM2 en pacientes sometidos a cirugía bariátrica no está claramente definido en la actualidad. En una reciente publicación de más de 4.000 pacientes diabéticos sometidos a BPG se ha observado un 68% de remisión en los primeros 5 años tras la intervención, pero con una tasa de recidiva de DM2 del 35% (*Arterburn et al, 2013*).

La recidiva ha sido definida como la presencia de uno o más de los siguientes factores:

- ✓ Reinicio de medicación hipoglucemiante
- ✓ HbA1c  $\geq$  6,5% (en una o más mediciones)
- ✓ Glucemia plasmática basal  $\geq$  126mg/dl(en una o más mediciones)

Por tanto, en el momento actual son necesarios estudios prospectivos con largo periodo de seguimiento para poder aportar evidencia sobre la resolución versus recidiva de los pacientes DM2 obesos que son intervenidos de cirugía de la obesidad.

## 8.2. Fisiopatología de la remisión de DM2 tras cirugía bariátrica

La mejoría del control glucémico se produce antes de objetivarse pérdida de peso en la gran mayoría de procedimientos de cirugía bariátrica realizados (excepto en la banda gástrica). Existen múltiples teorías (tabla I-21) que intentan explicar este fenómeno, lo que no implica que sean teorías excluyentes entre sí, sino más bien parece que existen múltiples mecanismos fisiopatológicos que se ponen en marcha tras la intervención quirúrgica. La mayoría de los estudios publicados a este respecto han sido realizados tras BPG y DBP, aunque en los últimos años también se ha estudiado el efecto antidiabético de la GT. Por una parte, se ha criticado que la teoría de la "baja ingesta" no explicaría el por qué en otras cirugías del tracto gastrointestinal en las que también se impone una dieta muy restrictiva o un ayuno prolongado, no se ha observado remisión de la DM2. Además, existe evidencia de la superioridad de la cirugía bariátrica versus tratamientos dietéticos no quirúrgicos (*Colquitt et al, Cochrane Review 2014*).

**Tabla I-21.** Teorías sobre el efecto antidiabético del BPG (Thaler et al, 2009).

HIPÓTESIS	JUSTIFICACIÓN
Baja ingesta	Mejoría del control glucémico por la reducción de ingesta en postoperatorio inmediato
Grelina	Hormona orexigénica y pro-diabetógena 90% producida estómago y duodeno Supresión de sus niveles post-bypass gástrico
Intestino posterior("hindgut")	Presencia de nutrientes no digeridos en íleon distal y colon estimula producción de GLP-1 GLP-1 activa la secreción de insulina glucosa-dependiente e inhibe vaciamiento gástrico
Intestino anterior ("foregut")	Exclusión del duodeno del contacto con alimentos
Regulación intestinal	Neurocircuito intestino-cerebro-hígado que incrementa la sensibilidad hepática a la insulina

La hipótesis de la supresión de grelina ha sido muy discutida, ya que autores como Cummings han demostrado una caída significativa en sus niveles 24h post-bypass, y sin embargo, otros autores no han encontrado diferencias significativas en los niveles de grelina tras bypass. Esta discordancia puede ser debida a las distintas modalidades de bypass realizados (*Beckman et al, 2010*).

Por otra parte, la teoría del "intestino posterior" o "hindgut" se basa en que el paso del bolo alimenticio con nutrientes no digeridos estimula la secreción de GLP-1, el cual mejora significativamente la homeostasis glucémica, suprime la secreción de glucagón, aumenta la proliferación y disminuye la apoptosis de la célula  $\beta$ .

Además, la teoría del "intestino anterior" o "foregut" se basa en que la exclusión del intestino proximal (fundamentalmente duodeno) del contacto con el alimento genera directamente efectos antidiabéticos como el descenso de hormonas anti-incretínicas como son la grelina o el GIP.

Por último, se ha observado que el intestino funciona directamente como un órgano neuroendocrino, regulando la sensibilidad a la insulina, generando incretinas que

promueven la secreción de insulina y factores que aumentan la saciedad (*Thaler 2009, Mingrone 2009*).

A nivel molecular, se han observado numerosas moléculas implicadas, como son la adiponectina, los receptores insulínicos en el músculo, PPAR $\gamma$  (receptores nucleares de proliferación de peroxisomas) y PGC-1 (cofactor de transcripción mitocondrial).

Se ha observado aumento de adiponectina tanto tras BPG como tras DBP. El aumento de adiponectina se produce en proporción con el descenso de masa grasa y predice la mejora de la sensibilidad a la insulina. El aumento de PGC-1 activa el metabolismo de los ácidos grasos (AG), lo cual hace descender el nivel de AG en músculo e hígado (*Cummings, 2009*).

En conclusión, existe evidencia de que la cirugía bariátrica (sobre todo el BPG y la DBP) induce una rápida remisión de la DM2 que es independiente de la pérdida de peso (*Cummings et al 2009, Thaler et al 2009, Mingrone et al 2009*).

Tras el auge en los últimos años de la GT, numerosos autores han analizado el efecto de esta intervención sobre la DM2. Según la revisión de *Gill y colaboradores en 2010* de 27 estudios publicados en DM2 sometidos a GT, se produce mejoría o remisión de la DM2 en un 97% de pacientes en un periodo medio de seguimiento de 13 meses. Sin embargo, son tasas de remisión inferiores a las publicadas tras BPG o DBP (*Gill et al, 2010*).

Aunque el SG presenta resultados prometedores en remisión o mejoría de la DM2, las revisiones de estudios publicados presentan periodos de seguimiento cortos (*Brethauer, 2011*). En el momento actual, se desconoce cuál es el efecto a largo plazo del GT sobre la DM2, cuáles son los mecanismos fisiopatológicos implicados y la tasa de recidiva a medio o largo plazo de esta técnica quirúrgica.

### **8.3. Marcadores preoperatorios de remisión de la DM2**

La cirugía bariátrica supone la remisión de la DM2 en un alto porcentaje de pacientes. Sin embargo, tras la aplicación de los nuevos criterios de la ADA (*Buse et al, 2009*), los

estudios reflejan unas tasas de remisión significativamente menores. Un ejemplo de ello es el estudio de *Pouranas y colaboradores* publicado en 2011 donde las tasas de remisión completa de la DM2 eran del 34% tras un año de la cirugía (41% BPG, 26% SG y 7% banda gástrica) (*Pouranas et al, 2011*).

La búsqueda de marcadores clínicos o analíticos prequirúrgicos es de vital importancia para la optimización de la selección de pacientes diabéticos que más se podrían beneficiar de la intervención.

Los marcadores expuestos en la tabla I-22 se asocian positivamente con la remisión de la DM2, es decir, que por ejemplo, el tratamiento previo con antidiabéticos orales (ADO) tiene mayor asociación con la remisión a corto y largo plazo que el tratamiento previo con insulina (*Adams et al, 2013*).

**Tabla I-22.** Resumen de marcadores prequirúrgicos de remisión de DM2 (adaptado de Adams et al, 2013).

REMISIÓN A CORTO PLAZO	REMISIÓN A LARGO PLAZO
Tratamiento previo para control DM2: dieta>ADO>insulina baja dosis> insulina dosis altas	Tratamiento previo para control DM2: dieta> ADO> insulina
Buen control glucémico (glucemia basal y HbA1c)	Sexo (masculino>femenino)
Menor edad	
Menor tiempo de evolución con DM	

### 8.3.1. Predictores de remisión a corto plazo

Según el estudio de *Hayes y colaboradores*, existen cinco predictores preoperatorios independientes de remisión que se detallan en la tabla I-23. Entre ellos, los de mayor fuerza son la HbA1c y el no requerimiento de insulina para el control glucémico, con ellos se puede predecir correctamente la resolución en un 86,6% de los pacientes usando un modelo logístico simple (*Hayes et al, 2011*).

**Tabla I-23.** Predictores preoperatorios de remisión de DM2 a corto plazo (adaptado de Hayes et al, 2011).

FACTORES PREOPERATORIOS PREDICTORES INDEPENDIENTES DE LA REMISION DE LA DM2
HbA1c baja
Glucemia plasmática en ayunas baja
No hipertensión arterial existente
No requerimiento de tratamiento con insulina
Mayor IMC en preoperatorio

Además, estos autores proponen otra serie de modelos matemáticos en árbol para predecir la resolución de la DM2 al año de la cirugía. Debemos tener en cuenta que estos autores definen la resolución de la DM2 con glucemia basal  $<108\text{mg/dl}$  ( $<6\text{mmol/L}$ ) y  $\text{HbA1c}<6\%$ , en ausencia de medicación hipoglucemiante. Por tanto, estos criterios de remisión de la DM2 difieren de los publicados por la ADA (Buse et al, 2009). Por otra parte, otros autores han publicado un árbol de decisión para predecir la remisión de DM2 al año de la cirugía (figura I-10) (Hayes et al, 2011).

Sin embargo, según otros autores, tan sólo el exceso de peso perdido (EPP) en el postoperatorio y la edad más joven pueden ser considerados factores independientes de la remisión de la DM2. De tal forma, por cada incremento de 12 años de edad, tendríamos un 20% menos de probabilidad de remisión, y por cada 10% de EPP se aumenta la probabilidad de remisión en un 8% (Hamza et al, 2011).

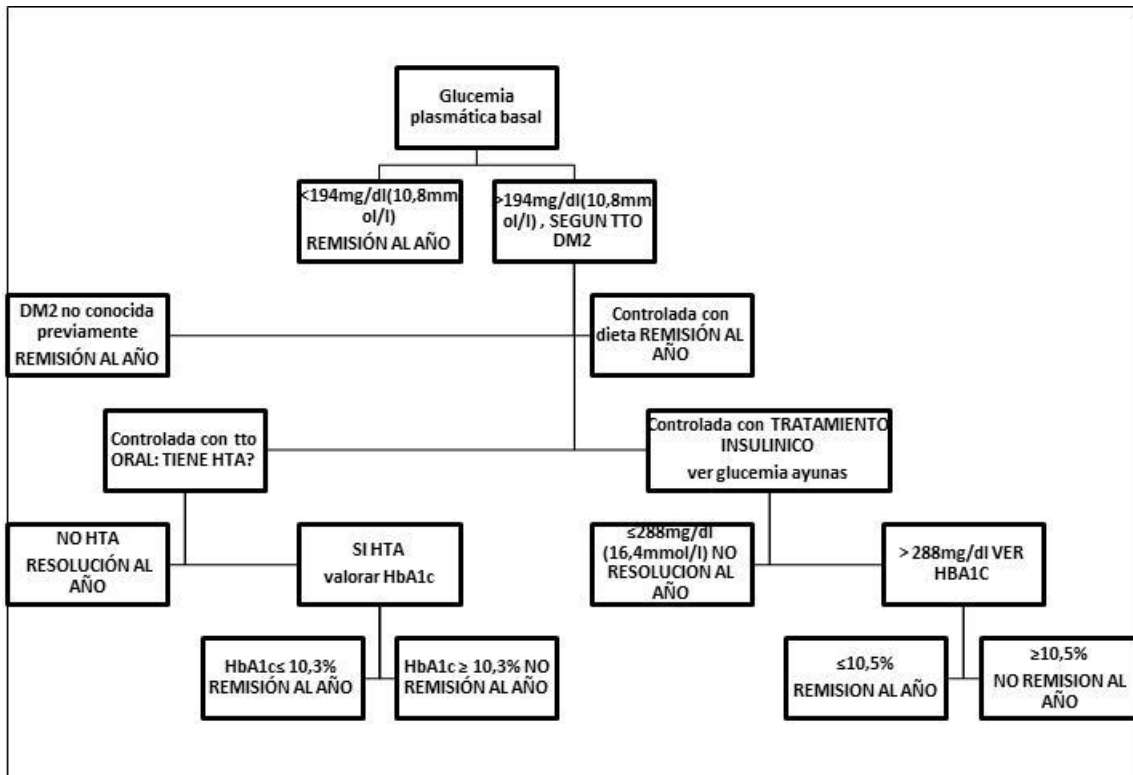


Figura I-10. Árbol de decisión para predecir la remisión de DM2 al año de la cirugía (adaptado de Hayes et al, 2011).

### 8.3.2. Predictores de remisión a largo plazo

La bibliografía existente sobre los mecanismos implicados en la remisión a largo plazo es escasa y heterogénea, dado que no todos los autores definen la remisión o recidiva de la misma manera y que los tiempos de seguimiento difieren significativamente en los distintos estudios.

Al igual que en la remisión a corto plazo, en la remisión prolongada se describen factores predictores como el tratamiento previo de la DM2 (remisión pacientes tratados con dieta > ADO > tratamiento insulínico). También, se ha observado que la remisión prolongada es más probable en el sexo masculino que en el femenino, y que factores como el escaso EPP, la reganancia de peso y la edad más avanzada son otros predictores de carácter más débil (Chikunguwo et al, 2010).

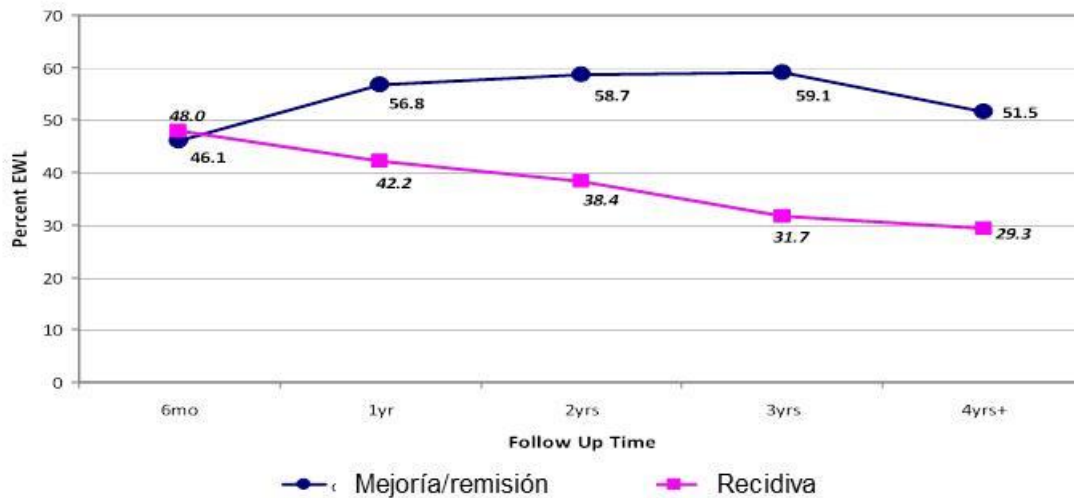
La hipertrigliceridemia (HTG) postprandial ha sido descrita como un factor de riesgo cardiovascular de mayor relevancia que la HTG en ayunas (*Kannel WB, 2009*). Recientemente, un estudio demuestra que la respuesta a una sobrecarga grasa (50gr) realizada antes de la cirugía en pacientes obesos mórbidos es capaz de predecir la mejoría de la insulinoresistencia en aquellos pacientes que tuvieron una HTG postprandial más significativa (*Tinahones et al, 2013*).

#### **8.4. Marcadores postoperatorios de la remisión de la DM2**

Como hemos visto anteriormente, existe evidencia de que la mejoría o remisión de la DM2 comienza en el postoperatorio inmediato incluso antes de observarse pérdida de peso. Este es el llamado "efecto metabólico" de la cirugía bariátrica. Sin embargo, algunos autores defienden que el % EPP es un factor significativo implicado en la remisión de la DM2.

En pacientes con DM2 insulino dependiente, se ha observado que la dosis previa de insulina, los años de evolución de la enfermedad, así como el %EPP a los 3 meses de la cirugía se asocian significativamente con la remisión de la DM2 con un seguimiento medio de hasta 3 años (*Kadera et al, 2009*). Otros autores también han observado que existe una mayor tasa de remisión de la DM2 en los pacientes con un mayor %EPP (Figura I-11) (*DiGiorgi et al, 2010*).

La mayoría de los estudios publicados sobre factores implicados en la remisión a largo plazo presentan importantes limitaciones para la generalización de sus resultados, ya que son realizados con muestras poco numerosas de pacientes diabéticos con diferentes tratamientos, no se distinguen las dosis de insulina requeridas y tampoco se aplican criterios unificados para definir la remisión.



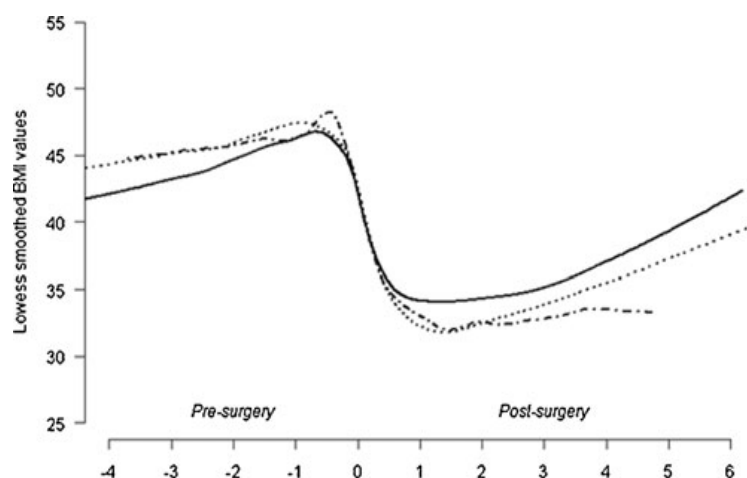
**Figura I-11.** Comparativa del %EPP de los pacientes con remisión de DM2 versus pacientes con recidiva de DM2 a los 4 años del BPG (adaptado de DiGiorgi et al, 2010).

## 8.5. Recidiva de la DM2 tras la cirugía bariátrica

Según algunos estudios retrospectivos, se estima que un tercio de los pacientes que estaban en remisión de la DM2, recidivan en los primeros 5 años tras la remisión. La duración media de la remisión es aproximadamente de ocho años. Se han estudiado una serie de predictores de recidiva que son:

- ✓ mal control glucémico preoperatorio
- ✓ pacientes insulinizados
- ✓ mayor duración previa de la DM2

Según autores como Arterburn y colaboradores, el IMC precirugía no difiere en pacientes que remiten o recidivan de su DM2 (figura I-12). Sin embargo, la evolución del peso tras la cirugía fue diferente entre aquellos que nunca tuvieron remisión de la DM2, los que recidivaron y los que mantuvieron una remisión prolongada ( $p= 0,03$ ). Los pacientes que nunca tuvieron remisión de la DM2 habían perdido menos peso inicialmente que los que sí presentaron remisión (Arterburn,2013).



**Figura I-12.** Evolución del IMC según remisión/recidiva de DM2 (adaptado de Arterburn et al (Obes Surg 2013).

## 9. TEJIDO ADIPOSO

Consiste en una especialización del tejido conjuntivo que está constituido por células adiposas o adipocitos y un estroma vascular donde se localizan los preadipocitos. Además, las células están rodeadas por fibras reticulares de colágeno tipo III formando lobulillos y lóbulos adiposos.

En condiciones normales, el 80% del tejido adiposo está localizado en la hipodermis (tejido adiposo subcutáneo, TAS) y existe también un depósito de grasa llamado visceral, que suele representar un 20% del tejido adiposo (tejido adiposo visceral, TAV). Éste último es conocido por su actividad metabólica y está en relación con el riesgo cardiovascular.

Estudios realizados en pacientes de edad avanzada demuestran que el TAV es el que se asocia más al desarrollo de la DM2 en ambos sexos, aunque esta asociación de grasa visceral-DM2 es significativamente más fuerte en mujeres (Kanaya et al, 2004).

Existen fundamentalmente dos tipos de tejido adiposo, el tejido adiposo blanco (TAB) y el tejido adiposo marrón (TAM) (tabla I-24). El TAB es el más abundante en humanos

adultos, funciona fundamentalmente como "almacén de energía", aunque no es un tejido inerte, y en los últimos años se ha reconocido como órgano productor de sustancias con acción paracrina, autocrina y endocrina. Está involucrado en procesos inflamatorios y secreta numerosas proteínas llamadas adipocitoquinas o adipocinas.

En humanos adultos, el TAM está fundamentalmente constituido por adipocitos "beige", también conocidos como "brite" (del inglés "brown to white"), ya que se desarrollan en localizaciones típicas de TAB a partir de células precursoras comunes a los adipocitos blancos. Los adipocitos "beige" presentan plasticidad funcional, es decir, que pueden pasar de almacenar energía a la combustión de la misma (*Giralt et al, 2013*).

**Tabla I-24.** Tipos y características fundamentales del tejido adiposo (TA).

	TA blanco (TAB)	TA marrón(TAM) O "grasa parda"	TA "beige"o "brite"
Origen embriológico	mesodermo, célula precursora Myf5-	mesodermo, célula precursora miogénica Myf5+	mesodermo, célula precursora Myf5-
Morfología	unilocular, esférica única gota lipídica citoplasmática	multilocular, poliédrica múltiples vesículas citoplasmáticas ricas en mitocondrias con citocromo oxidasa mitocondrial ++UCP1	multilocular o "paucilocular", morfológicamente iguales/similares a TAM
Localización	generalizada (visceral y subcutánea)	localizada (en fases precoces del desarrollo), escaso en adultos (supraclavicular, cervical, pericardio, mediastino)	en depósitos de TAB, transformación de TAB en TAM tras estímulos termogénicos (ej. exposición al frío)
Función	almacenaje de energía metabólica inflamación	gasto de energía=> termogénesis (vía activación $\beta$ -adrenérgica)	igual que TAM (termogénesis) "papel anti-obesidad"

En estudios realizados en modelos de animales con ratones se ha observado que el TA beige puede ejercer un papel protector frente a la obesidad, a través de la

termogénesis inducida por la dieta o por agentes farmacológicos como los agonistas del PPAR $\gamma$  o de las tiazolidindionas. Además, algunos investigadores han observado que está inversamente asociado a la obesidad, a la edad y a la DM2 (*Lee et al, 2013*).

Asimismo, se ha descrito una activación del TAM en los individuos sometidos a cirugía bariátrica tras la pérdida de peso, aunque aún se desconoce si esto es causa o consecuencia de la propia pérdida de peso y no de la intervención quirúrgica (*Vijgen et al, 2012*).

### 9.1. Desarrollo y proliferación del tejido adiposo

La obesidad se genera por la expansión del TA a través de dos procesos fundamentales: la hiperplasia y la hipertrofia. La hiperplasia del TA implica un aumento del número de células a partir de la mitosis de los preadipocitos mesenquimatosos. Este proceso es el que predomina en la infancia y en la juventud. La hipertrofia del TA conlleva un aumento del tamaño del adipocito para aumentar su capacidad de almacenar lípidos. De esta manera pueden duplicar o triplicar su tamaño normal. Este es el desarrollo que predomina en la edad adulta.

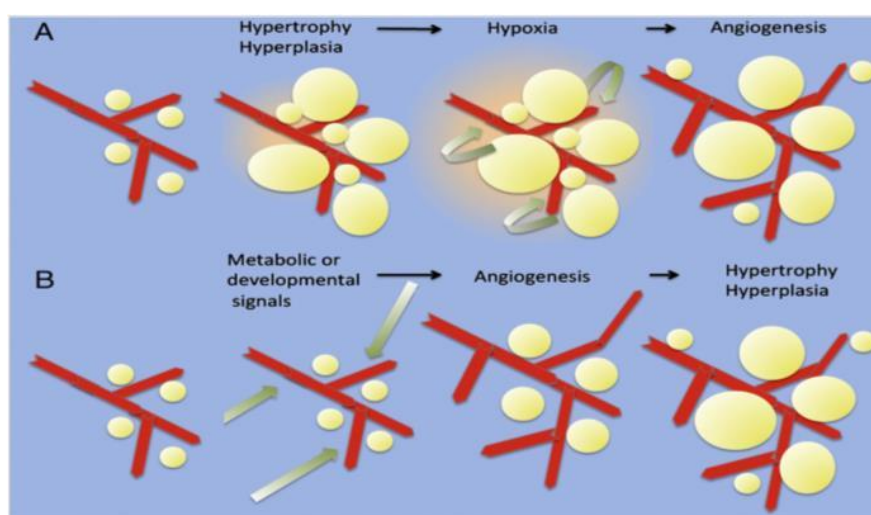
En la progresión de la obesidad, la hipertrofia precede a la hiperplasia para aumentar la capacidad de almacenaje de la grasa. La interacción entre la genética y la dieta es determinante para el crecimiento del TA en la obesidad. La dinámica existente entre hipertrofia e hiperplasia ha sido estudiada *in vitro* y se ha observado que el aumento de tamaño del adipocito (hipertrofia) depende de la dieta, mientras que el aumento del número de adipocitos (hiperplasia) depende fundamentalmente de factores genéticos (*Jo et al, 2009*).

Por otra parte, en el crecimiento del TA se ponen en marcha un mecanismo por los que aumenta la vascularización del mismo denominado angiogénesis. Este mecanismo es clave en el desarrollo y proliferación del TA. Numerosos expertos apuntan a la alteración de la angiogénesis como factor etiopatogénico de la disfunción del TA que induce la insulinoresistencia y la DM2. Existe una gran variabilidad interindividual en la capacidad de expansión del TA en humanos, lo cual puede definir la distinta

predisposición de los sujetos a la asociación entre la obesidad y la DM2. Durante la ganancia de peso, la expansión del TA subcutáneo ejerce un papel protector dada su capacidad para almacenar el exceso de calorías de la dieta (Corvera et al, 2014).

Se han propuesto distintos modelos en la formación de vasos sanguíneos del TA en el adulto (figura I-13). En uno de ellos la hipertrofia de los adipocitos generada por el exceso de calorías genera áreas tisulares de hipoxia, la cual aumenta la expresión de factor de crecimiento endotelial (VEGF) y éste activa la formación de la red vascular (modelo A). Esta es la base fisiopatológica del crecimiento tumoral y del uso de terapias anti-angiogénicas en el cáncer.

En otro de los modelos de angiogénesis del TA que se defienden, el aumento del consumo de calorías genera cambios sistémicos como el aumento de los niveles de insulina, que actúa como potente factor trófico y estimula directamente la angiogénesis (modelo B). Este último modelo ha sido objeto de experimentos con el uso de fármacos anti-angiogénicos como agentes anti-obesidad. Sin embargo, los efectos secundarios han limitado el gran interés inicial, aunque hoy día la angiogénesis del TA sigue despertando interés en la investigación de terapias frente a la DM2 y la obesidad (Corvera et al, 2014).



**Figura I-13.** Dos modelos diferentes de estimulación de angiogénesis durante el crecimiento del tejido adiposo (adaptado de Corvera et al, 2014).

La capacidad de expansión del TA es fundamental para prevenir la lipotoxicidad y por tanto la insulinoresistencia. Desde un punto de vista clínico, se han probado distintas estrategias. Una de ellas es la dieta baja en grasas y carbohidratos, lo cual limita el flujo intracelular de ácidos grasos. Otra estrategia para limitar la lipotoxicidad es el ejercicio físico, éste actúa aumentando la oxidación mitocondrial de ácidos grasos.

Además, a nivel molecular la actividad de la sintasa de ácidos grasos (**FASN**) es clave para la lipogénesis y su actividad está regulada por la insulina. Se ha demostrado que su expresión está aumentada en individuos con normoglucemia frente a los que tienen hiperglucemia (*Moreno-Indias et al, 2015*).

Por otra parte, la muerte celular programada o apoptosis parece ser importante en el control de la expansión del TA. La interacción enzimática entre caspasas (**CASP**) y moléculas anti-apoptóticas como B-cell lymphoma 2(**BCL2**) ha sido estudiada y se ha observado una activación de genes proapoptóticos en detrimento de la expresión de BCL2, que se correlaciona con el aumento del IMC en sujetos con sobrepeso y obesidad tanto en TAV como en el TAS (*Tinahones et al, 2013*).

El aumento de la capacidad de almacenamiento del TA también es una estrategia en estudio para limitar la lipotoxicidad. El objetivo sería obtener un mayor número de adipocitos a partir de tejido mesenquimatoso. Se ha comprobado que la misma cantidad de grasa es menos "tóxica" si se distribuye entre un mayor número de adipocitos. Este es el principio en el que se fundamenta el uso de tiazolidindionas en pacientes con DM2, con la que a través del receptor PPAR $\gamma$ , conseguimos un aumento en la diferenciación de nuevos adipocitos (*Ros et al, 2011*).

## 9.2. Tejido adiposo y adipoquinas

Las adipoquinas son moléculas secretadas por los macrófagos activados en el tejido adiposo (figura I-14). Su existencia se reconoce desde 1994, cuando se caracterizó la leptina del TAB (*Zang et al, 1994*). Las adipoquinas pueden ejercer una acción local o sistémica y tienen una amplia variedad de receptores.

El **factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ )** es una proteína transmembrana con efectos negativos sobre el metabolismo, ya que su papel es clave en la génesis de la insulinoresistencia (IR). Su mecanismo de acción es complejo, por una parte genera alteraciones en la función del receptor de la insulina (IRS-1), interfiriendo en la utilización de la glucosa. Por otro lado, inhibe la correcta oxidación de los AG libres y además, aumenta la síntesis hepática de colesterol y ácidos grasos.

Existen estudios experimentales en los que una delección en TNF $\alpha$  o defectos en su receptor han demostrado prevenir el desarrollo de IR y generar un descenso de los ácidos grasos libres (AGL) y de su efecto lipotóxico (*Moller et al, 2000*). Sin embargo, su utilización terapéutica como fármaco anti-obesidad sigue siendo una asignatura pendiente de investigar.

La **adiponectina** es una adipocina que ejerce una acción opuesta, dado que tiene un efecto sensibilizador a la insulina y está inversamente relacionada con los factores de riesgo cardiovascular. Se expresa fundamentalmente en TAS y tiene como dianas al hígado, músculo esquelético, células endoteliales y pared vascular. Induce la oxidación de AG y la utilización de la glucosa por parte del músculo esquelético. A nivel endotelial, aumenta la producción de óxido nítrico, un vasodilatador. A nivel hepático, aumenta la sensibilidad a la insulina y la oxidación de AG. Algunos estudios experimentales han probado el uso de adiponectina en el tratamiento de la esteatohepatitis no alcohólica (*Polyzos et al, 2010*). Se ha descrito que los pacientes obesos tienen un nivel inferior de adiponectina y que ésta aumenta tras la cirugía bariátrica.

La **interleuquina 6 (IL-6)** es una glucoproteína secretada por los macrófagos, células T, células endoteliales y fibroblastos. Se localiza fundamentalmente en TAV. Puede actuar a nivel periférico o bien a nivel del sistema nervioso central. A nivel central, la IL-6 ejerce un efecto opuesto, aumentando el gasto energético y reduciendo la adiposidad. Se ha mostrado que la expresión de IL-6 se correlaciona con la interleuquina 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ). Ambas se encuentran significativamente elevadas en obesos mórbidos (OM) con IR versus OM sin IR ( $p=0,01$ ) (*Barbarroja et al, 2010*). La presencia de estas IL junto con el

factor nuclear-KB (NF-KB) parecen ser predictores de las complicaciones metabólicas asociadas a la obesidad (*Barbarroja et al, 2010*).

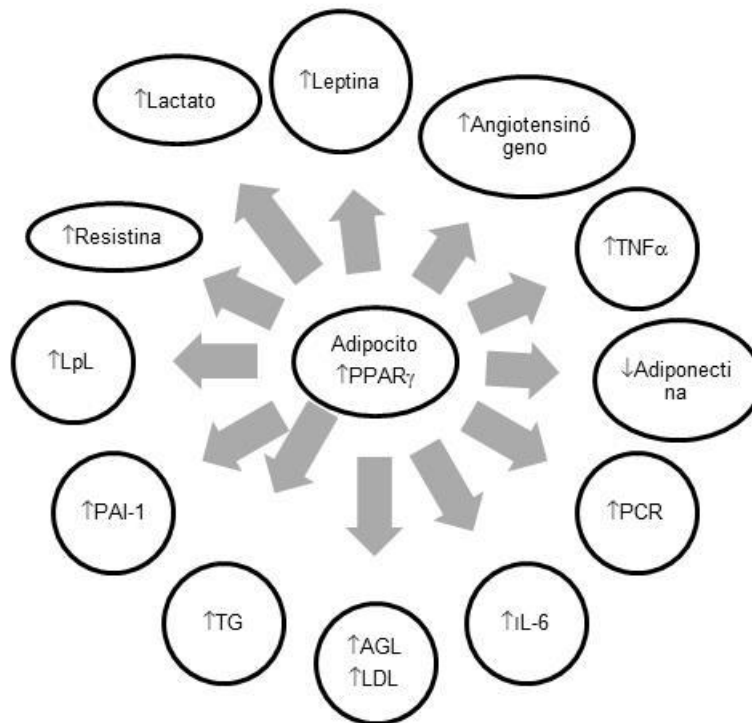


Figura i-14. Adipocitoquinas secretadas por el tejido adiposo.

La **leptina** (del griego, “leptos”, delgado) es una adipocitina expresada fundamentalmente en TAS y está relacionada con la cantidad de masa grasa y el estado nutricional del individuo. También es capaz de modular el sistema inmune. La función principal de la leptina es la homeostasis energética controlando la saciedad y el peso corporal a través de sus receptores neuronales en el hipotálamo: el neuropéptido Y (NPY), el ácido  $\gamma$ -aminobutirato (GABA) y la proopiomelanocortina (POMC). El descubrimiento del papel de la leptina supuso una revolución en la comunidad científica y se pensó que su aplicación en humanos sería la panacea contra la obesidad. Sin embargo, los estudios demostraron que en pacientes obesos se daba una resistencia a la leptina y sus niveles eran altos en estos individuos. Por tanto, los ensayos clínicos no obtuvieron buenos resultados terapéuticos (*Heymsfield et al, 1999*).

La expresión del “peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  (**PPAR $\gamma$** ) es clave en el control de la adipogénesis y el almacenamiento del exceso de AG. Su activación inhibe la lipólisis y disminuye los niveles de AGL circulantes. Se ha observado que los pacientes con obesidad mórbida e IR tienen menor expresión de PPAR $\gamma$  que los que no tienen IR (*Moreno-Indias et al, 2015*).

El **inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1)** se encuentra fundamentalmente expresado en los hepatocitos y en las células endoteliales. Actúa inhibiendo la fibrinólisis, por lo que se asocia con la enfermedad cardiovascular, pero también con la angiogénesis y la aterogénesis. Se ha localizado de forma más importante en TAV que el TAS. Recientes estudios han investigado el uso de un inhibidor del PAI-1 (timplaxtinina), con efectos beneficiosos a nivel antitrombótico, disminución de IR y del peso corporal. Sin embargo, estos avances no han llegado a trasladarse a la práctica clínica (*Hennan et al, 2008*).

La **visfatina** es otra adipoquina menos conocida. Su papel parece ser la homeostasis glucémica, aumentando la utilización periférica de glucosa y por tanto, la sensibilidad a la insulina. Sin embargo, existen estudios contradictorios que encuentran un aumento de visfatina en la DM2, obesidad y síndrome metabólico.

La **quemerina** es una de las últimas adipoquina identificadas por los investigadores. Su acción parece depender de la célula en la que se exprese. De tal forma, su expresión en el adipocito parece aumentar la sensibilidad a la insulina, mientras que en el músculo esquelético induce insulinoresistencia.

En resumen, el TA ha demostrado ser un tejido biológicamente muy activo en el que las adipoquinas juegan un papel clave en la regulación del metabolismo energético. Las adipoquinas parecen constituir un puzzle en el que aún nos quedan muchas piezas por encajar. Los distintos ensayos clínicos no han sido capaces aún de crear agentes terapéuticos a partir de las distintas adipoquinas y se precisa más investigación en este campo (*Khan et al, 2014*).

### 9.3. Tejido adiposo e insulinoresistencia (IR)

El concepto de insulinoresistencia fue definido por primera vez en 1963 por Randle y colaboradores como una reducción en la oxidación de la glucosa producida como consecuencia del aumento en la oxidación de los ácidos grasos, dando como resultado un aumento de la glucosa a nivel intracelular, la inhibición de la glucólisis y por último, la disminución en la captación de glucosa a nivel muscular y hepática (*Randle et al, 1963*).

Fisiopatológicamente, existen fundamentalmente dos hipótesis que intentan explicar la IR. La primera de ellas defiende que es el aumento de la oxidación de los ácidos grasos la que desencadena la inhibición de enzimas clave como la piruvato kinasa, lo que conlleva la inhibición de la glicólisis y el descenso de la captación muscular de glucosa. La segunda hipótesis fisiopatológica señala el aumento de lípidos a nivel intracelular y los defectos en la cascada de señalización de la insulina como los fenómenos clave en el origen de la insulinoresistencia. El aumento de diacilglicéridos (DAG) procedente de la oxidación de la grasa activa a su vez a la proteína kinasa C (PKC), lo cual disminuye la síntesis de glucógeno. En estudios realizados en modelos animales y humanos el aumento de DAG intracelular y la activación de la PKC han demostrado ser predictores de IR en obesos con esteatosis hepática (*Shulman, 2014*).

La acumulación ectópica de grasa está asociada directamente con la IR incluso en ausencia de obesidad. En enfermedades como la lipodistrofia, donde la ausencia de tejido adiposo subcutáneo es manifiesta, se produce hipertrigliceridemia y una esteatosis hepática importante. Existe evidencia de que la grasa ectópica a nivel intracelular genera IR a nivel muscular y hepático, incluso en ausencia de adiposidad periférica y visceral.

Además se ha observado que la disfunción mitocondrial adquirida con la edad parece ser un factor predisponente importante de IR en edades avanzadas y esto puede ser debido al daño acumulado por el estrés oxidativo. Se ha postulado que este

mecanismo podría ser una diana terapéutica para prevenir la DM2 en edades avanzadas de la vida (*Shulman, 2014*)

La valoración analítica de la IR se puede realizar de varias formas (tabla I-25). La técnica de referencia hoy en día sigue siendo el clamp, aunque su utilidad queda limitada para estudios con pocos individuos en los que se busca alta precisión. Para estudios con más población es mejor el uso de HOMA o la insulinemia basal, limitando su uso a población no diabética o sin intolerancia a hidratos de carbono (*Pérez-Maraver et al, 2001*).

**Tabla I-25.** Métodos de valoración analítica de insulinoresistencia.

	MÉTODOS	VENTAJAS	INCONVENIENTES
Datos basales	Insulinemia basal	Método más sencillo Buena correlación con HOMA y otros índices Una insulinemia basal elevada predice el desarrollo de DM2	Falta de estandarización entre laboratorios No válido para pacientes con prediabetes o diabetes
	Cociente glucemia/insulina basal	Sencillo	Igual que la insulina basal
	HOMA(homeostatic model assessment)	Fórmula sencilla Apta para no DM/DM2/obeso Buena correlación con clamp	Menor reproductibilidad que el clamp No comparable entre distintos centros
	Otros índices	FIRI QUICKI ISI	Poca difusión en los distintos estudios clínicos
Estimulación oral	Insulinemia estimulada Índices Belfore, Cederholm, Matsuda	Sencillos y no invasivos	No son útiles para pacientes con prediabetes o DM Poco validados en distintos estudios
Estímulos endovenoso	Clamp (euglicémico/hiperglicémico) Minimal model Test de tolerancia a la insulina CIGMA: "Continuous infusion of glucose with model assessment"	El Clamp es el gold estándar. Mayor grado de reproductibilidad. El Minimal Model es más sencillo que el clamp El CIGMA utiliza una dosis de glucosa menor	Invasivos El Minimal model no se puede emplear en prediabéticos/DM El CIGMA tiene una menor correlación con el clamp

Por otra parte, se ha descrito que la hipertrigliceridemia postprandial parece estar más relacionada con el riesgo cardiovascular que la hipertrigliceridemia en ayunas (*Kannel et al, 2009*). Un estudio realizado en pacientes con OM ha demostrado que los pacientes con mayor HTG postprandial experimentan un descenso significativo en el índice HOMA-IR tras la cirugía bariátrica. En los análisis de regresión logística la HTG postprandial predice la mejoría de la IR, más aún que otros parámetros antropométricos, hormonales o inflamatorios (*Tinahones et al, 2013*).

La cirugía bariátrica genera una mejora de la IR incluso antes de objetivarse pérdida de peso. En este sentido, numerosos estudios tratan de identificar factores predictores de la mejoría de la IR.

## 9.2. Tejido adiposo e inflamación

Se ha postulado que la inflamación del TA puede ser en nexo entre la expansión del TA y la existencia de complicaciones cardiometabólicas. La secreción de citoquinas (CK) proinflamatorias por parte del TA parece ser un factor clave en la génesis de la IR. De tal forma, hay hipótesis en estudio en las que se defiende que un tratamiento antiinflamatorio podría mejorar la IR de los pacientes obesos. Existen investigaciones que emplean dosis altas de salicilatos y observan un descenso de la glucemia en pacientes diabéticos (*Yuan et al, 2001*).

En este sentido, en la literatura se encuentran cada vez un mayor número de estudios que ponen de evidencia que la hipertrofia y la hiperplasia del tejido adiposo generan hipoxia y, como consecuencia, se desencadenan respuestas de "defensa" como son la inflamación y el estrés oxidativo.

A nivel molecular, las citoquinas actúan en la señalización de la insulina y sobre su receptor (IRS1) bloqueando la acción de la insulina.

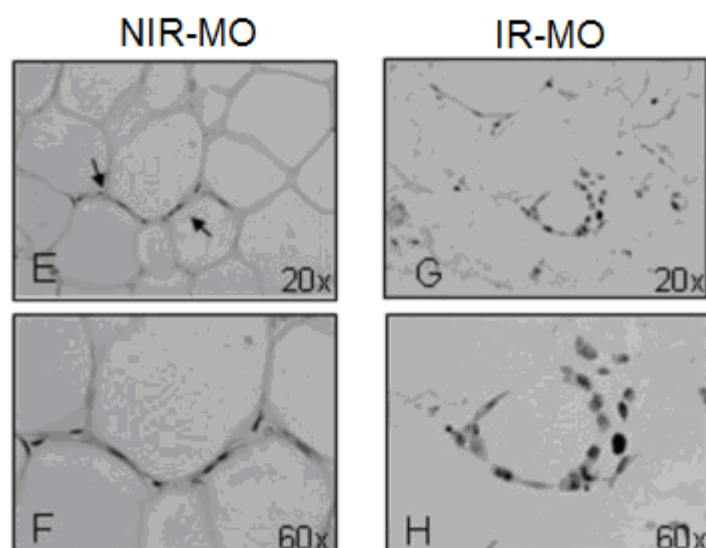
De tal forma, podemos hablar de la existencia de una insulinoresistencia central o periférica. La resistencia central a la insulina se ha estudiado a nivel experimental y

consiste en la inflamación generada en el hipotálamo en respuesta al aumento de ácidos grasos libres y de CK proinflamatorias que ejercen una disfunción de las señales lipostáticas como son la insulina y la leptina. Ésta última tiene un papel fundamental en el control de la homeostasis calórica (*Ros et al, 2011*).

Por otra parte, se ha utilizado el término “obeso metabólicamente sano”, cuyo origen parte de la observación clínica de pacientes con obesidad en los que no existen las alteraciones metabólicas propias de esta enfermedad.

Por tanto, se reconoce que la obesidad genera un estado de inflamación crónica de bajo grado. Se han realizado estudios en TAS y en TAV que apoyan esta evidencia. En concreto, se ha mostrado que en el TAV de todos los OM están aumentados los niveles de TNF $\alpha$ , pero sólo los OM con IR tienen significativamente incrementadas la expresión de IL-1 $\beta$  e IL-6 ( $p=0,01$ ) (*Barbarroja et al, 2010*). Asimismo, se ha comprobado que la intensidad de la infiltración del TAV por macrófagos es cinco veces superior en OM con IR versus OM sin IR ( $p<0,05$ ) (*Barbarroja et al, 2010*) (Figura I-15).

Además, en el TA existen macrófagos, los cuales son células del sistema inmunitario capaces de secretar sustancias llamadas citoquinas. Los macrófagos que infiltran el TAB pueden ser de dos tipos: los M1 (proinflamatorios) y los M2 (antiinflamatorios). Los M1 se activan por citoquinas proinflamatorias que son generadas por el propio TA en respuesta a diversos factores como puede ser la hipoxia. De esta forma, la cascada inflamatoria se pone en marcha y se perpetúa por las distintas moléculas quimioatrayentes.



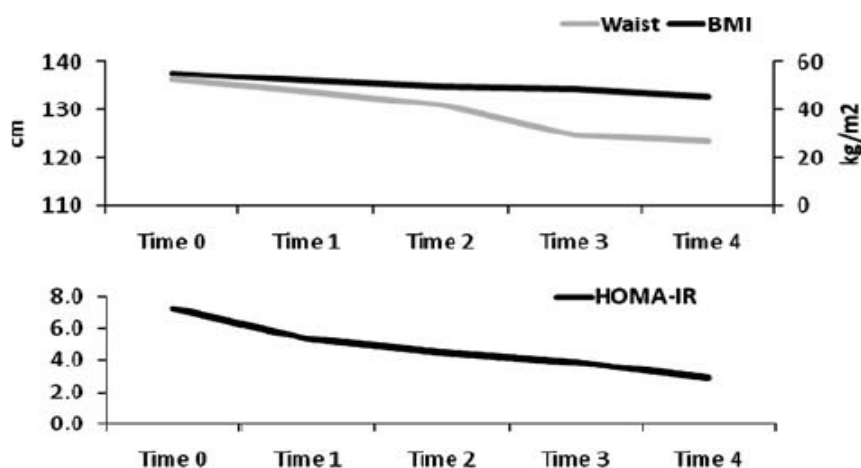
**Figura I-15.** Infiltración por macrófagos del TAV de obesos mórbidos insulinoresistentes (OM con IR) y no insulinoresistentes (OM sin IR) (adaptado de Barbarroja et al, 2010).

Por otra parte, estudios realizados en OM con IR han demostrado un aumento significativo en la expresión de genes que promueven la lipogénesis en TAV (glicerol kinasa, lipasa sensible a hormonas y perilipinas) y una disminución en la expresión de los genes que promueven la síntesis de triglicéridos (TG) en TAS (Acyl-CoA sintetasa y proteína de unión BP-4 de ácidos grasos). Además existe un perfil común en la expresión génica de todos los pacientes con OM, independientemente del estado de insulinoresistencia, mostrando todos un aumento en los niveles de PPAR $\gamma$ , Acyl-CoA, Colesterol-Acyl Transferasa, Aquaporina A y TG lipasa (*Tinahones et al, 2010*).

Además, otras enzimas como la acetil-CoA sintetasa (ACSS) y la acetil CoA carboxilasa (ACC) (ambas implicadas en el proceso de lipogénesis) han demostrado ser clave en la regulación de la lipogénesis que se produce tras la cirugía bariátrica. Una menor expresión basal de ACSS se ha asociado a una mayor pérdida de peso tras la cirugía bariátrica. De esta forma, se postula que los OM que muestran una mayor inactivación de las enzimas implicadas en la lipogénesis experimentan una mejoría más significativa tras la cirugía bariátrica (*Garrido-Sánchez et al, 2012*).

También, se ha descrito que tras la cirugía bariátrica se producen cambios en el perfil inflamatorio del TA, incluso antes de objetivarse pérdida de peso. La mejoría de la IR tras la cirugía bariátrica se produce fundamentalmente en los primeros quince días tras la intervención, cuando además parece existir un aumento del estrés oxidativo y de los parámetros inflamatorios por el estrés quirúrgico. Este fenómeno puede explicarse por la exclusión del paso de alimentos por el estómago y parte del duodeno. Además, se ha estudiado que esto estimula la secreción de incretinas que regulan la homeostasis glucémicas de los pacientes DM. A partir de los primeros treinta días tras la cirugía, la disminución de la IR va en paralelo a la mejoría de los parámetros antropométricos (Figura I-16) (Murri et al, 2010).

Sin embargo, se ha observado que existen diferencias en la evolución de la IR según la técnica quirúrgica a la que son sometidos los pacientes con OM. De esta forma, tras la DBP existe una reducción casi inmediata de la IR, frente a otra técnica quirúrgica como es la GT, en la que se ha demostrado el descenso de IR a partir del mes de la intervención (Garrido-Sánchez et al, 2012).



**Figura I-16.** Evolución del perímetro de cintura, del peso y del HOMA-IR a los 15 días, 30 días, 45 días y 90 días tras cirugía bariátrica (adaptado de Murri et al, 2010).

Además, se conoce que la cirugía bariátrica genera una disminución de la inflamación de bajo grado existente en OM, así como de los marcadores de disfunción endotelial

como son la E-selectina, el Factor de Von Willebrand (FvW) y de la enzima de conversión de angiotensina (ECA) (Vázquez *et al*, 2014).

En resumen, podemos decir que a la luz de la literatura existente la cirugía bariátrica ha demostrado tener un impacto positivo en la reducción de la inflamación de bajo grado asociada a la obesidad. Los mecanismos etiopatogénicos responsables de esta mejoría no están claramente descritos, aunque existe evidencia de que la mejoría metabólica precede a la pérdida de peso. Son necesarios más estudios que pongan de manifiesto todos los mecanismos implicados, y que establezcan el papel del tejido adiposo en la resolución de comorbilidades tras la cirugía bariátrica.

## **2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

## **2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

Trabajos previos han mostrado la presencia de una inflamación crónica de bajo grado en la obesidad mórbida. Además, se ha visto cómo el tejido adiposo de los sujetos con obesidad mórbida muestra un incremento de distintos marcadores de inflamación y de células proinflamatorias, siendo especialmente importante cuando estos sujetos desarrollan diabetes tipo 2. Es conocido que esta inflamación promueve el desarrollo de la diabetes tipo 2. Sin embargo, poco se conoce de la posible implicación del estado inflamatorio del tejido adiposo sobre la evolución de la diabetes tipo 2 tras la cirugía bariátrica.

Por todo esto, este trabajo nace con el objetivo de identificar biomarcadores en el tejido adiposo de obesos mórbidos con diabetes tipo 2 que puedan predecir la evolución de dicha patología tras la cirugía bariátrica.

### **2.1. Hipótesis**

El diferente estado inflamatorio presente en el tejido adiposo de los sujetos con obesidad mórbida y diabetes tipo 2 puede condicionar la evolución de la diabetes tipo 2 tras la cirugía bariátrica.

## 2.2. Objetivos

El objetivo general de este estudio es identificar biomarcadores en el tejido adiposo de obesos mórbidos con diabetes tipo 2 que puedan predecir la evolución de dicha patología tras la cirugía bariátrica. Nos centraremos especialmente en marcadores de adipogénesis, inflamación, lipogénesis y apoptosis del tejido adiposo. Como objetivos más concretos:

1.-Determinar si distintos biomarcadores presentes en el tejido adiposo (adipogénesis, apoptosis, lipogénesis e inflamación) previos a la cirugía bariátrica se asocian con una temprana resolución de la diabetes tipo 2 en aquellos obesos mórbidos sometidos a dicha intervención quirúrgica.

2.-Determinar qué factores clínicos y bioquímicos previos a la cirugía bariátrica se asocian a una temprana resolución de la diabetes tipo 2 en pacientes sometidos a dicha intervención.

3.- Establecer relaciones entre los biomarcadores de tejido adiposo y los factores clínicos y bioquímicos que se relacionen con la predicción resolución de diabetes tras cirugía bariátrica.

4.-Estudiar si distintos tipos de cirugía bariátrica pueden tener los mismos marcadores de resolución temprana de la diabetes tipo 2.

### **3. MATERIAL Y MÉTODOS**

### 3.1. DISEÑO Y SUJETOS DEL ESTUDIO

#### 3.1.1. Diseño del estudio

El presente trabajo está realizado en un grupo de pacientes obesos mórbidos con diabetes tipo 2 (DM) en tratamiento con metformina que fueron sometidos a una intervención de cirugía bariátrica (n=43). Se consideró remisión de DM cuando los sujetos tenían normoglucemia en ausencia de tratamiento con metformina a los tres meses de la cirugía, según los criterios de la ADA (*Buse et al, 2009*). Esos sujetos fueron divididos en dos grupos en función de si a los 3 meses de la cirugía bariátrica seguían o no en tratamiento con metformina. El presente trabajo tiene dos aproximaciones:

- En primer lugar, es un estudio transversal en el que se comparan las variables clínicas, bioquímicas así como diferentes biomarcadores del tejido adiposo entre los obesos mórbidos que tienen una resolución temprana de su diabetes tipo 2 tras cirugía bariátrica y los que no.
- En segundo lugar, es un estudio prospectivo para ver la relación que tienen los diferentes biomarcadores estudiados en el tejido adiposo de los sujetos con obesidad mórbida y la temprana resolución de la diabetes tipo 2.

#### 3.1.2. Sujetos del estudio

Este estudio se lleva a cabo en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria (Málaga) y en el Hospital Regional Universitario (Málaga) en un grupo de obesos mórbidos con diabetes tipo 2 (DM) en tratamiento con metformina sometidos a cirugía bariátrica. A todos ellos se les solicita el consentimiento informado, de acuerdo con la normativa del Comité Ético. Se consideraron obesos mórbidos (OM) a aquellos individuos con un  $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$  según la clasificación propuesta por la OMS. Los obesos mórbidos fueron sometidos a uno de los siguientes tipos de cirugía bariátrica: derivación biliopancreática de Scopinaro (DBP) (n=13), bypass gástrico Roux-en-Y por

laparoscopia (BPG) (n=13), o gastrectomía vertical o tubular por laparoscopia (GT) (n=17). Los pacientes obesos mórbidos de los tres grupos fueron pareados por el IMC.

Se excluyeron del estudio aquellos pacientes que estaban con tratamiento con insulina u otro agente hipoglucemiante diferente a la metformina, aquellos con enfermedad cardiovascular mayor en los 6 meses previos a la inclusión del estudio, evidencia de enfermedad inflamatoria aguda, enfermedad infecciosa, o decisión del paciente a no participar en el estudio.

Todos los pacientes siguieron una dieta similar baja en calorías durante dos semanas antes de someterse a cirugía bariátrica (630 Kcal/día, Optisource, Novartis Consumer Health S.A.) y durante el primer mes tras dicha intervención.

### 3.2. VARIABLES DE ESTUDIO

#### 3.2.1. Variables antropométricas

A todos los sujetos obesos mórbidos incluidos en el estudio se les midió una serie de variables antropométricas, tanto antes de la cirugía bariátrica como a los 3 meses tras la misma, las cuales se encuentran recogidas en la Tabla M1.

**Tabla M1.** Datos clínicos y antropométricos medidos en los sujetos diabéticos con obesidad mórbida.

VARIABLE	UNIDADES
Edad	Años
Peso	Kg
Índice de masa corporal (IMC)	Kg/m <sup>2</sup>
Cintura	cm
Cadera	cm
Tensión arterial	mmHg

### 3.2.2. Variables bioquímicas

#### 3.2.2.1. Obtención de muestras de suero en ayunas

A todos los sujetos diabéticos con obesidad mórbida se les realizó una extracción de sangre tras un ayuno de 10-12 horas, 15-30 días antes de la cirugía bariátrica y a los 3 meses tras la misma. La sangre se centrifugó a 4000 r.p.m., obteniéndose el suero, el cual es alicuotado y congelado a  $-80^{\circ}\text{C}$  hasta la realización de los análisis respectivos.

#### 3.2.2.2. Determinación de variables bioquímicas

El análisis de los parámetros bioquímicos en el suero se realizó por duplicado en todas las muestras. En las muestras de suero se analizaron los niveles de glucosa, colesterol, colesterol-HDL, triglicéridos y ácido úrico (Randox Laboratories Ltd, Antrium, Reino Unido) y ácidos grasos libres (Wako Chemicals USA, Inc, Richmond, Virginia, EEUU) por métodos enzimáticos estándar. El colesterol-LDL se calculó mediante la fórmula de Friedewald (*Friedewald, 1972*):

$$\text{LDL-colesterol} = \text{colesterol total} - \text{HDL-colesterol} - (\text{triglicéridos}/5)$$

Los niveles de insulina se analizaron en suero mediante radioinmunoensayo (IRMA) (Biosource Europe S.A., Belgica), el cual tenía una reacción cruzada del 0.3% con la proinsulina. El coeficiente de variación inter-ensayo e intra-ensayo fue del 1.9 y 6.3% respectivamente.

La resistencia a la insulina medida por el índice HOMA-IR fue calculada con la siguiente fórmula (Matthews et al, 1985):

$$\text{HOMA-IR} = \text{insulina en ayuno } (\mu\text{IU/mL}) \times \text{glucosa en ayuno } (\text{mmol/L}) / 22.5$$

La leptina se analizó en suero mediante un inmunoensayo enzimático (ELISA) tipo sándwich (R&D System, Reino Unido). El valor del coeficiente de variación inter-ensayo e intra-ensayo fue del 4.3% y 3.1% respectivamente.

La adiponectina se midió en suero mediante ELISA tipo sandwich (DRG Diagnostics GmbH, Alemania). El valor de coeficiente de variación inter-ensayo e intra-ensayo fue de 5.6% y 3.3% respectivamente.

La proteína-C reactiva se determinó en suero mediante un ELISA (BLK Diagnostics, Badalona, España). El valor de coeficiente de variación inter-ensayo e intra-ensayo fue de 3.2% y 4.2% respectivamente.

Los porcentajes de cambio ( $\Delta$ ) de las diferentes variables antropométricas y bioquímicas a los tres meses tras la cirugía bariátrica se calcularon mediante la siguiente fórmula:

$$\frac{(\text{Variable basal} - \text{variable a los 3 meses}) \times 100}{\text{variable basal}}$$

### 3.3. ESTUDIO DEL TEJIDO ADIPOSO

#### 3.3.1. Obtención del tejido adiposo

Para este estudio se ha utilizado tejido adiposo visceral y subcutáneo de la pared abdominal extraído de los pacientes obesos mórbidos con diabetes tipo 2 durante las operaciones de cirugía bariátrica. Las biopsias de tejido adiposo se lavaron en suero fisiológico y se congelaron inmediatamente en nitrógeno líquido con el fin de reducir al máximo la posible degradación del RNA. Las biopsias de tejido adiposo fueron conservadas a  $-80^{\circ}\text{C}$  hasta su análisis.

### 3.3.2. Determinación de los niveles de expresión de los genes candidatos

#### A. Extracción de RNA de los tejidos visceral y subcutáneo

El RNA total del tejido visceral y subcutáneo se aisló mediante el kit RNeasy lipid tissue midi kit (Cat. Nº 74804, QUIAGEN Science, Hilden, Germany). El protocolo realizado fue el siguiente:

*Nota:* Antes de empezar es necesario limpiar bien todo el material que se va a utilizar y ponerlo unos minutos bajo la luz UV de la campana de flujo laminar, donde se va a llevar a cabo la extracción del RNA, para esterilizarlo. Las muestras se tienen que mantener en hielo porque el RNA se degrada a temperatura ambiente. Encender la centrífuga de mesa (centrifuge 5417R, Eppendorf) y mantenerla a 4°C.

1. Sacar las muestras de tejido que se mantienen a -80°C y ponerlas en nieve carbónica para evitar su descongelación. Cortar trozos de tejido de aproximadamente 100 mg evitando que se descongelen y guardar el tejido que no se va a usar a -80°C.
2. Añadir 1 ml de Trizol. Homogeneizar con el homogeneizador eléctrico Ultra-Turrax 8 (Ika, Staufen, Germany) en intensidad 6 manteniendo la muestra en hielo todo el tiempo de homogeneizado (el tiempo de homogeneización tiene que ser el mismo para todas las muestras). Limpiar el homogeneizador entre muestra y muestra pasando una vez por la mezcla NaClO: H<sub>2</sub>O<sub>destilada</sub> 1:1 y dos veces por H<sub>2</sub>O destilada, utilizando 3 recipientes y haciendo el lavado del homogeneizador en cada uno de ellos.
3. Incubar 5 minutos a temperatura ambiente.
4. Añadir 200 µL de cloroformo. Agitar 15 segundos vigorosamente.
5. Incubar 3 minutos a temperatura ambiente.
6. Centrifugar a 12000 g, a 4°C durante 15 segundos en la centrífuga de mesa.
7. Tras la centrifugación, recuperar el sobrenadante (transparente), que contiene el RNA, con una pipeta y traspasarlo a un tubo eppendorf estéril de 2 ml con cuidado de no arrastrar las proteínas que se encuentran en la fase inferior.

8. Añadir el mismo volumen de ETOH al 70% que el volumen recogido, aproximadamente 610  $\mu\text{L}$ , evitando añadir más de esa cantidad para que no se contamine la columna. Invertir un par de veces para garantizar la mezcla.
9. Pasar la mezcla de cada muestra a una columna de extracción del kit hasta llenarla, recogiendo lo que queda en la tapa y en las paredes del tubo, evitando tocar la columna y echando sobre las paredes, no directamente al filtro. Centrifugar 15 segundos a 8000 g y 4°C. Sacar con cuidado la columna y eliminar el eluido que ha pasado por la columna. Repetir el proceso con el resto de volumen que no cabía en la columna. Tras la segunda centrifugación, cambiar los tubos recolectores de las columnas.
10. Añadir a la columna 350  $\mu\text{L}$  del tampón RW1 (tampón de limpieza).
11. Centrifugar 15 segundos a 8000 g y 4°C. Cambiar los tubos recolectores.
12. Preparar la mezcla que contiene la enzima DNasa (RNase Free DNase Set; Cat. Nº 79254, QUIAGEN). Añadir 80  $\mu\text{L}$  de MIX DNasa (10  $\mu\text{L}$  DNasa/muestra + 70  $\mu\text{L}$  RDD/muestra) directamente al filtro pero sin tocarlo.
13. Incubar 15 minutos a temperatura ambiente.
14. Añadir a la columna 350  $\mu\text{L}$  del tampón RW1.
15. Centrifugar 15 segundos a 8000 g y 4°C. Cambiar los tubos recolectores.
16. Preparar el tampón RPE en un tubo estéril (Para 1 ml de volumen final: 0.2 ml de RPE + 0.8 ml de ETOH absoluto). Añadir a cada columna 500  $\mu\text{L}$  de este tampón.
17. Centrifugar 15 segundos a 8000 g y 4°C. Cambiar los tubos recolectores.
18. Añadir a la columna 500  $\mu\text{L}$  del tampón RPE.
19. Centrifugar 2 minutos a 8000 g y 4°C. Cambiar los tubos recolectores.
20. Centrifugar 1 minuto a 13000 rpm con los tubos abiertos. Cruzar las tapas de los tubos e identificar bien las muestras por si se rompen las tapas.
21. Colocar las columnas en tubos eppendorf de 1.5 ml.
22. Añadir a la columna 30  $\mu\text{L}$  de H<sub>2</sub>O libre de RNasa. Añadir sobre el filtro. Mirar que no haya burbujas alrededor del filtro.
23. Centrifugar 1 minuto a 8000 g y 4°C con los tubos abiertos.

24. Tirar las columnas quedándonos con el eluido de los eppendorf donde se encuentra el RNA. Mantenerlo en hielo y bien identificado. Congelar a  $-80^{\circ}\text{C}$  hasta su cuantificación.

### **B. Cuantificación del RNA**

El RNA total extraído se cuantificó utilizando un espectrofotómetro ND-1000 (NanoDrop® ND-1000). Se utilizó un volumen de muestra de 2  $\mu\text{l}$  y la concentración de RNA de cada muestra se determinó por absorbancia a 260 nm (A260) estimando su pureza mediante dos valores:

- I. Relación A260:A280. Una relación  $\sim 2.0$  es generalmente aceptada como un RNA puro. Una relación menor puede ser indicativo de la presencia de proteínas, fenoles u otros contaminantes que absorben con fuerza, o cercanos, a los 280 nm.
- II. Relación A260:A230. Esta relación es usada como una medida secundaria de la pureza de los ácidos nucleicos. Los valores esperados para ésta están dentro del rango 2.0 – 2.2; si esta relación es apreciablemente menor a la esperada, puede ser indicativo de la presencia de contaminantes, los cuales absorben a 230 nm.

Por tanto, de cada muestra se tomaron los datos de absorbancia a 260nm y 280 nm, las relaciones y la concentración.

### **C. Reverso-Transcripción: RNA-cDNA (RT)**

En esta parte del proceso se procede a convertir el RNA extraído y purificado anteriormente en cDNA, para poder medir los niveles de expresión de los genes seleccionados para el estudio. La reverso-transcripción se realizó en el termociclador (2720 Thermal Cycler; Applied Biosystems) utilizando, según las concentraciones obtenidas de RNA, distintos kits:

- I. Para concentraciones de RNA igual o superior a 75 ng/ $\mu$ L: Transcriptor Reverse Transcriptasa 20U/ $\mu$ l (Ref: 03531287001 de Roche).
- II. Para concentraciones de RNA inferiores a 75 ng/ $\mu$ L: High-Capacity cDNA Reverse Transcription Kit 200 reactions (Ref: 4368813 de Applied Biosystems).

I. En la reverso-transcripción de muestras con concentraciones de RNA igual o superiores a 75 ng/ $\mu$ L se lleva a cabo un protocolo en el que obtiene una cantidad total de RNA de 4, 2 ó 1  $\mu$ g (según la concentración de RNA obtenida) con una concentración final de 50 ng/ $\mu$ L. Este protocolo consta de dos partes (RT-1 y RT-2):

*Nota:* Es importante trabajar con las muestras en frío y preparar la mezcla de reactivos siempre en frío. Limpiar todo el material muy bien para evitar problemas por contaminación.

1. RT-1. Es la fase preparativa para comenzar la RT en la segunda fase. En esta fase, los primers se alinean con el RNA. Para ello es necesario añadir:

- i. RNA: volumen que corresponde a una cantidad total de RNA de 4, 2 ó 1  $\mu$ g, según la concentración del RNA extraído.
- ii. Random primers: añadir en la misma cantidad que el RNA, es decir, 4, 2 ó 1  $\mu$ L.
- iii. H<sub>2</sub>O libre de RNasa: añadir hasta completar un volumen final de 58  $\mu$ l en el caso de RT-1 de 4  $\mu$ g de RNA, un volumen final de 29  $\mu$ l en el caso de RT-1 de 2  $\mu$ g de RNA, o un volumen final de 14.50  $\mu$ l en el caso de RT-1 de 1  $\mu$ g de RNA.

Se recomienda añadir primero el H<sub>2</sub>O libre de RNasa, después el RNA, y por último los random primers, mezclando muy bien y sin que queden burbujas. Por último, se enciende el termociclador y se introducen todos los tubos con las muestras y reactivos preparados asegurándose de que están bien cerrados para que no se produzcan

pérdidas por evaporación. Las condiciones experimentales que hay que aplicar están recogidas en la Tabla M2.

**Tabla M2.** Programación del termociclador para RT-1.

	Programa RT-1		
	Paso 1	Paso 2	Paso 3
<b>Temperatura</b>	65°C	4°C	4°C
<b>Tiempo</b>	10 minutos	5 minutos	Mantenimiento

2. RT-2. En esta fase comienza la retro-transcripción. Mientras están las muestras en el termociclador en RT-1, se prepara la mezcla que necesitamos añadir a las muestras en esta fase. La Tabla M3 recoge el volumen que hay que añadir de cada reactivo según la cantidad de RNA utilizada.

**Tabla M3.** Cantidad de los diferentes reactivos para preparar la RT-2.

	RNA: 1 µg	RNA: 2 µg	RNA: 4 µg
<b>Tampón</b>	4 µL	8 µL	16 µL
<b>dNTP</b>	1 µL	2 µL	4 µL
<b>Inhibidor</b>	0.25 µL	0.5 µL	1 µL
<b>Enzima</b>	0.25 µL	0.5 µL	1 µL

Resuspender muy bien la mezcla y añadir a los tubos:

5.5 µL de mezcla en las muestras con 1 µg RNA.

11 µL de mezcla en las muestras con 2 µg RNA.

22 µL de mezcla en las muestras con 4 µg RNA.

Parar el programa anterior y aplicar las condiciones experimentales de la Tabla M4.

**Tabla M4.** Programación del termociclador para RT-2.

	Programa RT-2			
	Paso 1	Paso 2	Paso 3	Paso 4
<b>Temperatura</b>	25°C	42°C	70°C	4°C
<b>Tiempo</b>	10 minutos	60 minutos	30 minutos	Mantenimiento

Una vez terminada la RT-2, se guardan las muestras de cDNA obtenidas a -20°C.

II. En la reverso-transcripción de muestras de RNA con concentraciones inferiores a 75 ng/ $\mu$ L, el protocolo realizado fue el siguiente:

1. Preparar la mezcla con los reactivos que se indican en la Tabla M5.

**Tabla M5.** Reactivos para la RT.

REACTIVOS	VOLUMEN
10X tampón RT	2.0 $\mu$ L
25X mezcla dNTP (100 mM)	0.8 $\mu$ L
10X RT Random Primers	2.0 $\mu$ L
MultiScribe™ Reverse Transcriptase	1.0 $\mu$ L
Inhibidor de RNase	1.0 $\mu$ L
H <sub>2</sub> O libre de nucleasas	3.2 $\mu$ L

2. Mezclar muy bien y mantenerla en hielo.
3. Pipetear 10  $\mu$ L de mezcla en cada tubo.
4. Pipetear 10  $\mu$ L de muestra de RNA en cada tubo, mezclar bien.
5. Colocar los tubos en el termociclador y aplicar las condiciones experimentales recogidas en la Tabla M6.

**Tabla M6.** Programación del termociclador para RT.

	Paso 1	Paso 2	Paso 3	Paso 4
<b>Temperatura</b>	25°C	37°C	85°C	4°C
<b>Tiempo</b>	10 minutos	120 minutos	5 minutos	Mantenimiento

Una vez que ha terminado la RT las muestras de cDNA obtenidas se mantienen a -20°C. La concentración de cDNA obtenida depende de la concentración del RNA de partida:

Concentración de cDNA=  $\frac{\text{Concentración RNA}}{2}$ , ya que se ha empleado un volumen de 10 µL de RNA en un volumen de reacción total de 20 µL.

#### **D. PCR a tiempo real (RT-PCR)**

Las reacciones de amplificación para analizar los niveles de expresión génica entre los diferentes sujetos de estudio se realizaron utilizando placas de reacción de 96 pocillos (MicroAmp® Optical 96-well reaction plate; PE Applied Biosystems). Las reacciones de PCR cuantitativas se llevaron a cabo para todos los 7 genes del estudio (y el constitutivo de ciclofilina) usando un volumen final de 12.5 µl. En ese volumen hay contenido:

→ 5.625 µl del cDNA diluido. El cDNA se diluye para tener una concentración final de 0.2 ng/µl de reacción.

→ 6.875 µl de mezcla de reacción. Este volumen contiene 6.25 µl de Universal PCR Master Mix (Ref: 4364341; Applied Biosystems) y 0.625 µl de la correspondiente sonda de expresión génica específica (Taqman® Gene Expression Assays; Applied Biosystems).

Las sondas de expresión génica utilizadas en este estudio se pueden observar en la tabla M7.

**Tabla M7.** Sondas de expresión génica.

NOMBRE	REFERENCIA
Cyclophilin A (PPIA)	Hs99999904_m1, RefSeq: NM_021130.3
Interleukin 6 (IL6)	Hs00174131_m1; RefSeq: NM_000600.3
Tumor necrosis factor alpha (TNF $\alpha$ )	Hs00174128_m1; RefSeq: NM_000594.3
Integrin, alpha M (complement component 3 receptor 3 subunit) (CD11B)	Hs00355885_m1; RefSeq: NM_000632.3; NM_001145808.1
Fatty acid synthase (FASN)	Hs00188012_m1; RefSeq: NM_004104.4
Caspase 3 (CASP3)	Hs00234387_m1; RefSeq: NM_004346.3; NM_032991.2
Peroxisome proliferator-related receptor gamma (PPAR $\gamma$ )	Hs01115510_m1; RefSeq: NM_015869.4
B-cell CLL/lymphoma 2 (BCL2)	Hs00153350_m1; RefSeq: NM_000633.2

Todas las medidas se realizaron por duplicado. Durante los ciclos de amplificación, el valor Ct para cada producto de amplificación fue determinado usando un valor umbral (Threshold) de 0.1. Las señales específicas fueron normalizadas según la expresión constitutiva del gen de la ciclofilina, usando la fórmula  $2^{-\Delta Ct}$ . El protocolo realizado fue el siguiente:

*Nota:* Trabajar a 4°C durante todo el tiempo, utilizando una placa de fría en lugar de ponerla en contacto con hielo para evitar errores de lectura ya que ésta se realiza por la parte posterior de placa. Usar puntas de filtro para minimizar contaminaciones. Limpiar bien todo el material con el fin de evitar alguna contaminación y evitar pasar con los brazos por encima de la placa para evitar contaminaciones. Evitar la exposición de las sondas a la luz.

1. Preparar tantos eppendorfs como genes queremos cuantificar en cada placa, incluyendo el constitutivo de ciclofilina, con las mezclas de reacción: 6.25  $\mu$ l de Master Mix/muestra + 0.625  $\mu$ l de sonda/muestra. Mezclar bien con la pipeta e introducir en hielo.

2. Añadir a cada pocillo de la placa, bien identificado, 6.875  $\mu$ l de las mezclas de reacción preparadas tomando el volumen desde el segundo tope y echándolo hasta llegar al primer tope para así tener la máxima homogeneidad de volumen en los pocillos y minimizar los errores cometidos por el pipeteo.
3. Añadir a continuación 5.625  $\mu$ l de las muestras (cDNA diluido) o de H<sub>2</sub>O libre de RNasa en aquellos pocillos que actúan como blanco (tiene que haber uno por cada gen de estudio).
4. Tapar bien todos los pocillos (MicroAmp Optical Adhesive Film; Ref. 4311971; Applied Biosystems).
5. Dar un spin a la placa de reacción (llegar hasta las 3200 rpm y dejar que termine la centrifugación; centrífuga a 4°C y sin freno).
6. Introducir la placa de reacción en el termociclador (7500 Fast Real-Time PCR System; Ref. 4351107; Applied Biosystems) y aplicar los siguientes ciclos de reacción (Tabla M7). El número de ciclos para cada reacción fue de 40 ciclos para todos los genes de expresión y el volumen total de reacción es de 13  $\mu$ l.

**Tabla M7.** Ciclos de reacción para PCR Real Time.

	<b>Holding Stage Paso 1</b>	<b>Holding Stage Paso 2</b>	<b>Cycling Stage Paso 1</b>	<b>Cycling Stage Paso 2</b>
<b>Temperatura</b>	50°C	95°C	95°C	60°C
<b>Tiempo</b>	2 min	10 min	00:15 min	1 min

### 3.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICOS DE LOS DATOS

Los análisis estadísticos se hicieron con el programa SPSS (versión 15 para Windows; SPSS, Chicago, IL). La comparación de los resultados entre dos variables independientes se realizó mediante el test de Mann-Whitney. La comparación entre variables relacionadas se realizó mediante el test de Wilcoxon. Las diferencias entre más de dos grupos se compararon mediante la prueba de Kruskal-Wallis. Cuando ajustamos por tipo de cirugía, la comparación entre los resultados de los diferentes

grupos se realizó con un modelo lineal general univariante, y el análisis post hoc se realizó con la prueba de Bonferroni. El coeficiente de correlación de Spearman se utilizó para la determinación de las correlaciones lineales existentes entre variables. Se utilizaron modelos de regresión logística para determinar cual era la variable que se asociaba más con la presencia de DM2 después de 3 meses de la cirugía bariátrica. Los valores se consideraron estadísticamente significativos para una  $p \leq 0.05$ . Los resultados se expresan como medias  $\pm$  desviaciones estándar, ó media  $\pm$  error estándar de la media en las figuras.

## 4. RESULTADOS

#### **4.1. Variables basales en función del tipo de cirugía bariátrica al que fueron sometidos**

Los pacientes que constituyeron el estudio se clasificaron de forma basal en 2 diferentes categorías, en función de si a los tres meses tras la cirugía bariátrica se les resolvió (grupo NO DM) o no (grupo DM) la diabetes. Todos los pacientes que iniciaron el estudio eran sujetos con obesidad mórbida (OM) y DM y estaban en tratamiento con metformina.

Las diferentes características generales (antropométricas, bioquímicas, de inflamación y péptidos reguladores) antes de la cirugía bariátrica en el total de la población de OM diabéticos estudiados, en función del tipo de cirugía al que los pacientes fueron sometidos, se presentan en la Tabla R-1.

Como se puede observar en la Tabla, sólo se han encontrado diferencias significativas basalmente en las variables de peso, IMC, cintura, cadera y AGL en función del tipo de cirugía al que fueron sometidos. No se encontraron diferencias significativas en el resto de variables estudiadas.

**Tabla R-1.** Variables basales en función del tipo de cirugía bariátrica.

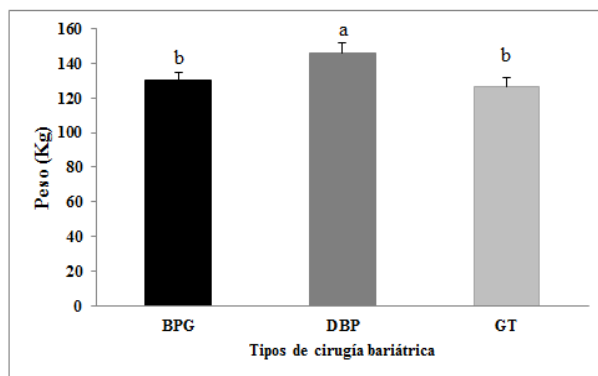
	<b>BPG</b>	<b>DBP</b>	<b>GT</b>
<b>N</b>	13	13	17
<b>Sexo (V/M)</b>	5/8	6/7	6/11
<b>Edad (años)</b>	51,72 ± 7,72	47,58 ± 7,810	50,38 ± 11,09
<b>Peso (Kg)</b>	129,95 ± 20,12 <sup>b</sup>	146,10 ± 20,23 <sup>a</sup>	126,33 ± 22,57 <sup>b</sup>
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	49,64 ± 7,91 <sup>a,b</sup>	53,58 ± 5,69 <sup>a</sup>	47,35 ± 5,29 <sup>b</sup>
<b>Cintura (cm)</b>	138,31 ± 13,44 <sup>a,b</sup>	146,60 ± 10,81 <sup>a</sup>	133,03 ± 14,02 <sup>b</sup>
<b>Cadera (cm)</b>	145,31 ± 14,55 <sup>a,b</sup>	152,60 ± 8,87 <sup>a</sup>	142,66 ± 10,31 <sup>b</sup>
<b>TAS (mmHg)</b>	153,82 ± 24,83	149,70 ± 21,25	142,69 ± 14,11
<b>TAD (mmHg)</b>	85,45 ± 12,62	90,50 ± 14,84	86,38 ± 11,88
<b>Glucosa (mg/dl)</b>	151,12 ± 52,30	169,50 ± 65,43	136,25 ± 48,17
<b>Ácido úrico (mg/dl)</b>	5,61 ± 1,61	5,87 ± 1,25	5,85 ± 48,17
<b>Colesterol (mg/dl)</b>	205,47 ± 33,59	210,25 ± 40,61	198,63 ± 40,48
<b>Triglicéridos (mg/dl)</b>	192,35 ± 84,30	177,83 ± 97,14	192,37 ± 104,87
<b>HDL-c (mg/dl)</b>	43,29 ± 9,31	42,50 ± 9,43	44,63 ± 11,82
<b>LDL-c (mg/dl)</b>	123,70 ± 30,22	131,80 ± 32,46	127,40 ± 34,71
<b>Insulina (μUI/ml)</b>	17,89 ± 8,81	18,24 ± 9,69	15,31 ± 6,28
<b>HOMA-IR</b>	6,95 ± 4,51	7,40 ± 3,65	5,15 ± 3,15
<b>AGL (mmol/l)</b>	0,744 ± 0,210 <sup>a</sup>	0,637 ± 0,235 <sup>a,b</sup>	0,500 ± 0,190 <sup>b</sup>
<b>Leptina (ng/ml)</b>	54,85 ± 28,07	52,73 ± 17,87	46,25 ± 22,15
<b>Adiponectina (μg/ml)</b>	7,17 ± 4,06	8,88 ± 4,81	8,65 ± 4,03
<b>PCR (mg/l)</b>	10,04 ± 7,97	10,76 ± 7,12	7,48 ± 4,02

Los datos están expresados como media ± DE.

Diferentes letras indican diferencias significativas en función del tipo de cirugía (p<0,05).

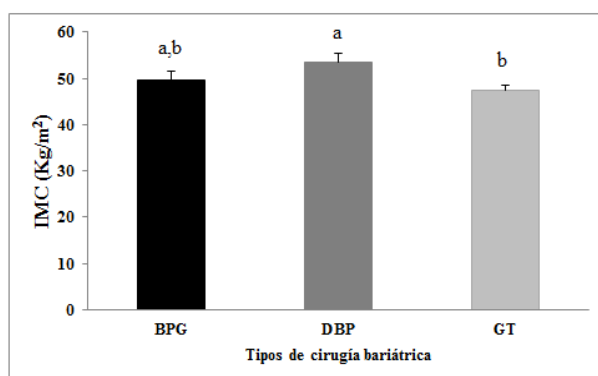
#### 4.1.1. Peso e IMC

El grupo de pacientes sometidos a DBP tenía un peso significativamente superior a los otros dos grupos (p<0,05) (Figura R-1).



**FIGURA R-1.** Peso basal de los pacientes en función del tipo de cirugía a la que fueron sometidos.

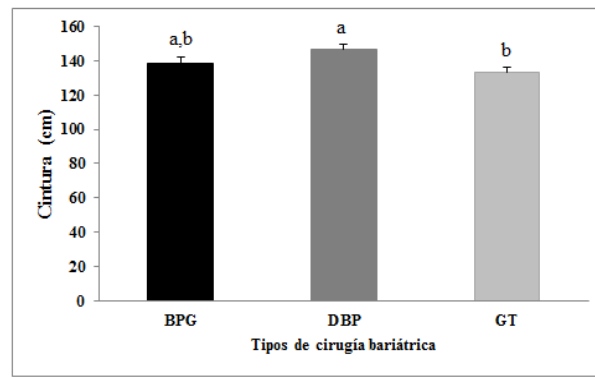
En cuanto al IMC, los pacientes sometidos a DBP tenían un IMC significativamente superior que el resto de grupos y los pacientes sometidos a GT tenían un IMC significativamente inferior a los pacientes de BPG y DBP ( $p < 0,05$ ) (Figura R-2).



**FIGURA R-1.** IMC basal de los pacientes según la técnica quirúrgica a la que fueron sometidos.

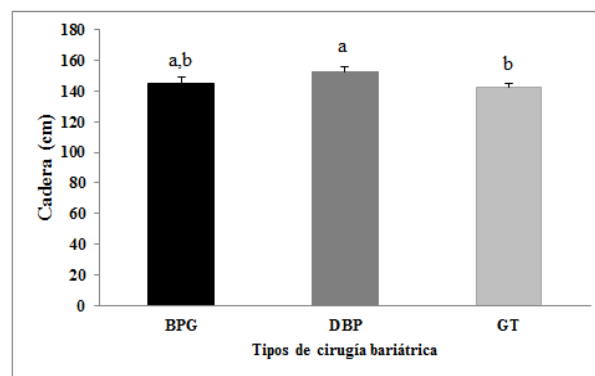
#### 4.1.2. Cintura y Cadera

La cintura de los pacientes sometidos a DBP fue significativamente mayor que la del resto de grupos y, a su vez, la cintura de los pacientes sometidos a GT fue significativamente inferior al resto de grupos ( $p < 0,05$ ) (Figura R-3).



**FIGURA R-2.** Cintura media basal de los pacientes en función del tipo de cirugía al que fueron sometidos.

El perímetro de cadera fue significativamente mayor en el grupo de pacientes de DBP y significativamente menor en el grupo de GT ( $p < 0,05$ ) (Figura R-4).

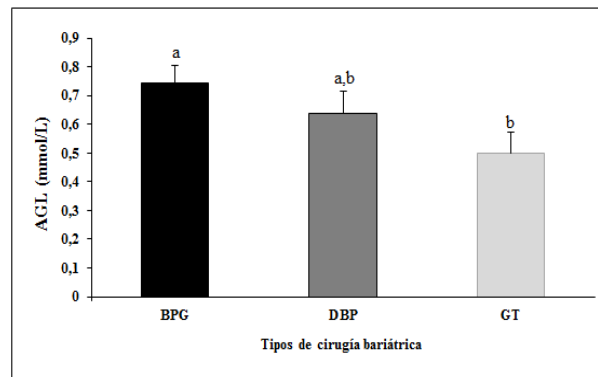


**FIGURA R-3.** Perímetro de cadera basal en función del tipo de cirugía al que fueron sometidos.

En el resto de variables antropométricas estudiadas no se observaron diferencias significativas en función del tipo de cirugía bariátrica.

#### 4.1.3. Ácidos grasos libres

Los niveles de ácidos grasos libres (AGL) fueron significativamente superiores en el grupo de BPG y significativamente inferiores en el grupo de GT ( $p < 0,05$ ) (Figura R-5).



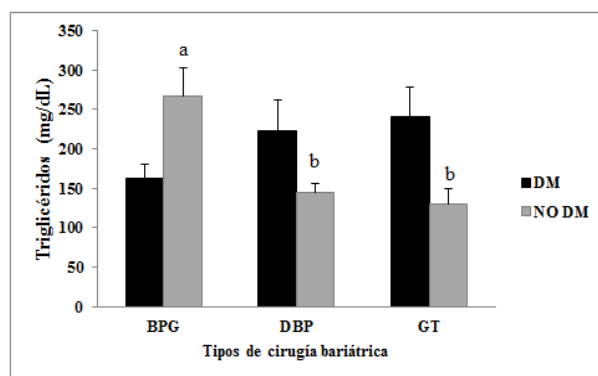
**FIGURA R-5** Niveles basales de AGL de todos pacientes en función del tipo de cirugía al que fueron sometidos.

## 4.2. Variables basales en función del tipo de intervención realizada y de la resolución de la DM

En la Tabla R-2 se resumen las variables antropométricas, bioquímicas, inflamación y péptidos reguladores en función de si se resolvió o no la DM y en función del tipo de cirugía al que fueron sometidos.

### 4.2.1. Triglicéridos

En los pacientes que tuvieron remisión de la DM, los niveles basales de triglicéridos (TG) fueron significativamente mayores en el grupo de BPG que en aquellos pacientes sometidos a DBP y GT (Figura R-6). En aquellos pacientes que no tuvieron remisión de la DM no se encontraron diferencias significativas en función del tipo de cirugía al que fueron sometidos (Figura R-6). Dentro de cada tipo de cirugía al que fueron sometidos los pacientes, no se encontraron diferencias significativas entre los pacientes que se les resolvió la DM y los que continuaron siendo DM.



**FIGURA R-6.** Niveles de triglicéridos basales en función de si tuvieron remisión o no de su DM y del tipo de cirugía bariátrica

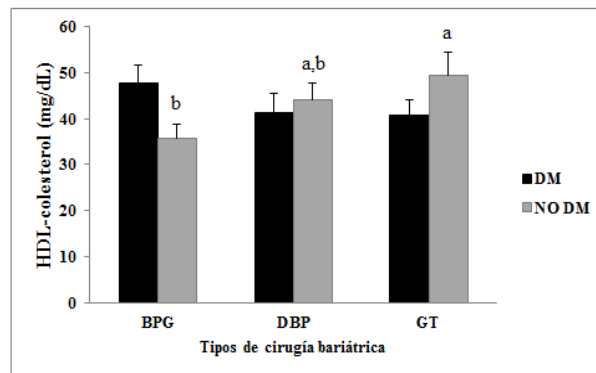
**Tabla R-2.** Variables basales en función de la resolución de la DM a los 3 meses tras la cirugía bariátrica y del tipo de intervención realizada.

	DM			NO DM		
	BPG	DBP	GT	BPG	DBP	GT
<b>N</b>	7	7	9	6	6	8
<b>Sexo (V/M)</b>	3/4	3/4	3/6	2/4	3/3	3/5
<b>Edad (años)</b>	54,14 ± 3,71	48,14 ± 9,65	50,38 ± 12,96	48,17 ± 11,19	46,80 ± 5,16	50,38 ± 9,79
<b>Peso (kg)</b>	130,20 ± 23,44	141,41 ± 22,31	123,86 ± 18,81	133,36 ± 17,54	152,68 ± 16,93	128,80 ± 26,91
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	50,39 ± 8,54	52,51 ± 6,39	46,56 ± 5,19	48,83 ± 6,00	55,08 ± 4,79	48,13 ± 5,63
<b>Cintura (cm)</b>	142,75 ± 12,68	144,50 ± 10,29	131,13 ± 9,68	142,75 ± 16,95	149,75 ± 12,33	134,94 ± 17,87
<b>Cadera (cm)</b>	156,00 ± 11,74	151,00 ± 10,69	142,13 ± 10,64	141,75 ± 12,28	155,00 ± 5,71	143,19 ± 10,67
<b>TAS (mmHg)</b>	158,00 ± 2,82	144,50 ± 18,19	138,33 ± 17,44	133,50 ± 17,40	157,50 ± 25,83	146,43 ± 10,45
<b>TAD (mmHg)</b>	98,00 ± 25,45	91,17 ± 9,17	87,00 ± 16,33	80,50 ± 8,34	89,50 ± 22,76	85,86 ± 7,71
<b>Glucosa (mg/dl)</b>	143,33 ± 37,87	194,57 ± 77,69	145,67 ± 61,78	170,17 ± 67,58	134,40 ± 9,07	124,14 ± 20,18
<b>Ácido úrico (mg/dl)</b>	5,02 ± 1,25	5,93 ± 1,60	5,72 ± 1,52	6,23 ± 2,22	5,78 ± 0,638	6,02 ± 1,32
<b>Colesterol (mg/dl)</b>	208,67 ± 28,16	210,71 ± 29,27	187,11 ± 30,51	213,67 ± 37,94	209,60 ± 57,01	213,43 ± 49,01
<b>Triglicéridos (mg/dl)</b>	162,00 ± 47,67	222,89 ± 105,39	240,78 ± 112,26	267,33 ± 87,33 <sup>a</sup>	114,73 ± 27,52 <sup>b</sup>	130,13 ± 51,56 <sup>b</sup>
<b>HDL-c (mg/dl)</b>	47,83 ± 9,68	41,43 ± 10,72	40,89 ± 9,42	35,67 ± 7,55 <sup>b</sup>	44,00 ± 8,21 <sup>a,b</sup>	49,43 ± 13,53 <sup>a</sup>
<b>LDL-c (mg/dl)</b>	128,43 ± 25,75	129,30 ± 32,53	115,84 ± 21,54	124,53 ± 32,75	135,29 ± 35,85	148,20 ± 46,33
<b>Insulina (μUI/ml)</b>	16,05 ± 7,93	15,40 ± 11,29	15,42 ± 7,17	22,24 ± 11,73	22,49 ± 5,39	15,19 ± 5,61
<b>HOMA-IR</b>	6,05 ± 3,59	7,33 ± 4,64	5,64 ± 3,68	9,34 ± 6,09	7,51 ± 2,00	4,51 ± 2,45
<b>AGL (mmol/l)</b>	0,673 ± 0,247	0,753 ± 0,240	0,756 ± 0,241	0,786 ± 0,218 <sup>a</sup>	0,492 ± 0,140 <sup>b</sup>	0,457 ± 0,168 <sup>b</sup>
<b>Leptina (ng/ml)</b>	58,41 ± 22,69	54,80 ± 23,04	46,72 ± 26,23	45,61 ± 25,33	49,84 ± 8,00	45,77 ± 19,04
<b>Adiponectina (μg/ml)</b>	6,31 ± 4,76	8,02 ± 5,21	8,63 ± 4,79	8,20 ± 4,56	10,10 ± 4,44	8,67 ± 3,45
<b>PCR (mg/l)</b>	13,37 ± 10,12	10,93 ± 9,49	8,04 ± 2,20	9,32 ± 6,20	10,57 ± 3,76	6,91 ± 5,39

Los datos están expresados como media ± DE. Distintas letras indican diferencias significativas entre los 3 tipos de cirugía en los pacientes obesos mórbidos diabéticos que se les resuelve la DM tras la cirugía (p<0,05) (a,b,c).

#### 4.2.2. HDL-c

En los pacientes en los que remitió la DM tras la cirugía bariátrica, los niveles de HDL-c fueron significativamente inferiores en aquellos sometidos a BPG frente a los sometidos a GT (Figura R-7). En el grupo de pacientes que continuaron siendo diabéticos a los tres meses de la cirugía no se encontraron diferencias significativas en el HDL-c en función del tipo de cirugía. Tampoco se han encontrado diferencias, dentro de cada grupo en el que fueron divididos los pacientes en función del tipo de cirugía.

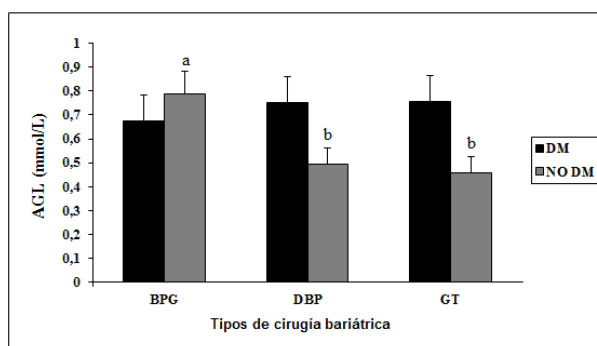


**FIGURA R-7.** Niveles de HDL-c basal en función de si tuvieron remisión de DM y en función al tipo de cirugía bariátrica.

#### 4.2.3. AGL

Los niveles de AGL fueron significativamente más altos en los pacientes de BPG que presentaron remisión de la DM (Figura R-8). En el grupo de pacientes que no tuvieron remisión de la DM no se encontraron diferencias básalmente en función del tipo de cirugía. Tampoco se han observado diferencias dentro de cada tipo de cirugía entre aquellos que tuvieron remisión de la DM frente a los que no la tuvieron (Figura R-8).

En el resto de las variables estudiadas no se encontraron diferencias significativas, ni en el grupo de pacientes que siguieron siendo DM ni en aquellos que presentaron resolución de DM.



**FIGURA R-8.** Niveles basales de AGL en función de si tuvieron remisión o no de su DM y del tipo de cirugía bariátrica.

### 4.3. Características basales en función de si presentaron o no remisión de DM

Visto que los pacientes obesos mórbidos tenían antes de la cirugía bariátrica similares características, independientemente del tipo de cirugía al que fueron sometidos, dichos sujetos se clasificaron en 2 grupos, en función de si a los tres meses tras la cirugía bariátrica se les resolvía la DM (ya no estaban en tratamiento con metformina) o no (seguían en tratamiento con metformina).

Las características de los pacientes incluidos en el estudio se recogen en la Tabla R- 3. En ella se recogen los resultados obtenidos tanto para el grupo total de pacientes estudiados, como en función de si presentaron o no remisión de la DM a los tres meses tras la cirugía.

Como se puede observar en la Tabla R-3, no existen diferencias significativas en las variables antropométricas, bioquímicas, de inflamación y péptidos reguladores a excepción de los niveles de triglicéridos y adiponectina. Fenotípicamente, antes de la cirugía los pacientes que luego experimentaron remisión de DM no se diferenciaron de aquellos que siguieron siendo diabéticos a los tres meses de la cirugía, ya que no se encontraron diferencias significativas en peso, IMC, cintura, cadera ni tensión arterial.

**Tabla R-3.** Características basales de los pacientes OM incluidos en el estudio en función de si presentaron o no remisión de la DM.

	GRUPO TOTAL	Resolución o no de la DM a los 3 meses	
		DM	NO DM
N	43	23	20
Sexo (V/M)	15/28	8/15	7/13
Edad (años)	49,96 ± 9,01	51,2 ± 9,5	48,4 ± 8,8
Peso (Kg)	132,07 ± 22,03	130,8 ± 21,3	134,8 ± 23,65
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	49,64 ± 6,91	49,4 ± 6,6	49,5 ± 6,6
Cintura (cm)	137,54 ± 13,83	137,8 ± 11,6	139,1 ± 17,2
Cadera (cm)	145,27 ± 12,35	148,0 ± 11,4	144,1 ± 12,6
TAS (mmHg)	147,64 ± 19,91	142,6 ± 17,0	145,9 ± 18,4
TAD (mmHg)	86,94 ± 12,55	89,5 ± 13,9	85,4 ± 12,7
Glucosa (mg/dl)	149,71 ± 56,32	163,7 ± 64,2	138,5 ± 45,8
Ácido úrico (mg/dl)	5,78 ± 1,37	5,62 ± 1,43	6,04 ± 1,44
Colesterol (mg/dl)	202,29 ± 37,51	200,0 ± 29,7	208,7 ± 46,8
Triglicéridos (mg/dl)	183,81 ± 92,87	209,6 ± 97,7	165,6 ± 92,1*
HDL-c (mg/dl)	42,94 ± 10,23	42,8 ± 9,7	42,3 ± 12,1
LDL-c (mg/dl)	126,41 ± 30,87	123,59 ± 25,48	133,53 ± 36,62
Insulina (μUI/ml)	17,59 ± 8,31	16,4 ± 8,8	19,6 ± 8,4
HOMA-IR	6,59 ± 4,23	6,8 ± 4,6	6,80 ± 4,3
AGL (mmol/l)	0,646 ± 0,225	0,704 ± 0,216	0,576 ± 0,227
Leptina (ng/ml)	49,85 ± 23,23	53,2 ± 22,2	49,0 ± 19,1
Adiponectina (μg/ml)	8,06 ± 4,29	7,5 ± 3,8	8,6 ± 4,0 <sup>¶</sup>
PCR (mg/l)	9,28 ± 6,43	10,8 ± 7,6	8,5 ± 5,1

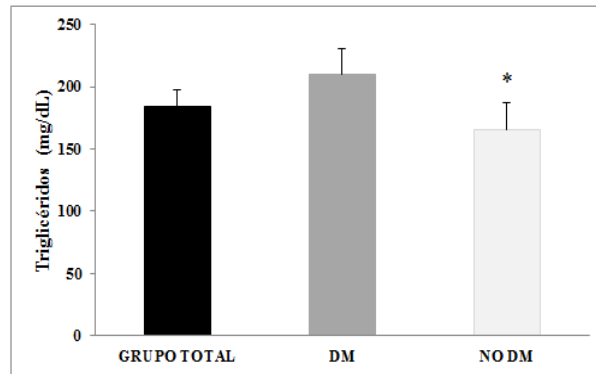
Los datos están expresados como media ± DE.

Diferencias significativas entre los dos grupos de obesos mórbidos basalmente clasificados en función de si presentaban remisión (NO DM) o no remisión de la DM (DM) a los tres meses tras la cirugía \*p= 0,046.

Diferencias significativas entre los dos grupos de obesos mórbidos basalmente clasificados en función de si presentaban remisión (NO DM) o no remisión de la DM (DM) a los tres meses tras la cirugía <sup>¶</sup>p<0.05.

### 4.3.1. Triglicéridos

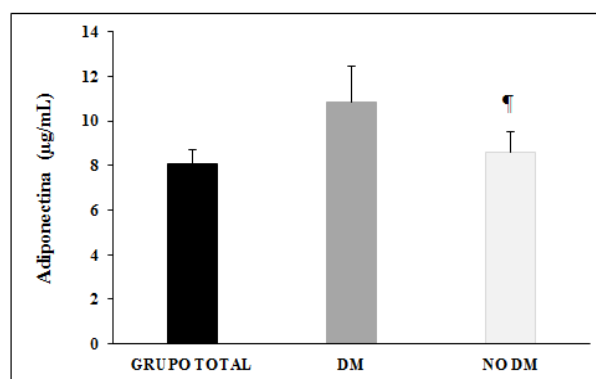
En la Figura R-9 observamos que los niveles de TG basalmente eran significativamente inferiores en los pacientes que lograban remisión de DM frente a los que siguieron siendo diabéticos (NO DM:  $165,6 \pm 92,1$  mg/dl, DM:  $209,6 \pm 97,7$  mg/dl,  $p=0,046$ ).



**FIGURA R-9.** Niveles de triglicéridos basales en función de si tuvieron o no remisión de la DM a los 3 meses de la cirugía.

### 4.3.2. Adiponectina

Los niveles de adiponectina basal fueron significativamente mayores en los pacientes que obtuvieron remisión de DM frente a los que siguieron siendo diabéticos (NO DM:  $8,6 \pm 4,0$   $\mu$ g/ml vs. DM:  $7,5 \pm 3,8$   $\mu$ g/ml)(Figura R- 9).



**FIGURA R-10.** Nivel de adiponectina basal en función de si tuvieron remisión de DM a los 3 meses de la cirugía.

#### 4.4. Variables a los tres meses de la cirugía bariátrica en función del tipo de intervención

Las variables estudiadas a los tres meses de la cirugía bariátrica, en función del tipo de intervención al que los pacientes fueron sometidos, se presentan en la Tabla R-4.

**Tabla R-4.** Variables a los tres meses tras la cirugía en función del tipo de intervención.

	BPG	DBP	GT
Peso (Kg)	102,15 ± 13,28 <sup>b</sup>	123,36 ± 15,21 <sup>a</sup>	107,53 ± 14,24 <sup>b</sup>
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	37,91 ± 5,04 <sup>b</sup>	45,27 ± 4,21 <sup>a</sup>	40,34 ± 2,89 <sup>b</sup>
Cintura (cm)	118,82 ± 8,56 <sup>b</sup>	130,75 ± 8,12 <sup>a</sup>	119,05 ± 11,32 <sup>b</sup>
Cadera (cm)	126,92 ± 12,07 <sup>b</sup>	138,87 ± 11,68 <sup>a</sup>	128,26 ± 11,53 <sup>b</sup>
TAS (mmHg)	134,40 ± 26,70	125,64 ± 10,15	130,00 ± 18,15
TAD (mmHg)	72,90 ± 8,30	77,36 ± 8,90	81,29 ± 16,18
Glucosa (mg/dl)	109,07 ± 22,95	116,27 ± 38,74	112,31 ± 23,89
Ácido úrico (mg/dl)	5,31 ± 1,53	5,45 ± 1,95	7,36 ± 7,21
Colesterol (mg/dl)	183,27 ± 31,70 <sup>a,b</sup>	155,70 ± 27,74 <sup>b</sup>	202,50 ± 41,80 <sup>a</sup>
Triglicéridos (mg/dl)	153,80 ± 68,64	178,90 ± 49,69	153,88 ± 60,15
HDL-c (mg/dl)	41,60 ± 12,04 <sup>a</sup>	32,20 ± 5,39 <sup>b</sup>	43,69 ± 10,29 <sup>a</sup>
LDL-c (mg/dl)	110,90 ± 24,73 <sup>a,b</sup>	85,60 ± 22,96 <sup>b</sup>	128,22 ± 34,91 <sup>a</sup>
Insulina (uUI/ml)	11,72 ± 1,64 <sup>a,b</sup>	15,13 ± 9,31 <sup>a</sup>	9,90 ± 3,41 <sup>b</sup>
HOMA-IR	3,19 ± 0,931 <sup>a,b</sup>	4,26 ± 2,78 <sup>a</sup>	2,76 ± 1,12 <sup>b</sup>
AGL (mmol/l)	0,590 ± 0,143	0,607 ± 0,061	0,684 ± 0,184
Leptina (ng/ml)	24,61 ± 19,47	26,66 ± 13,48	32,13 ± 22,73
Adiponectina (µg/ml)	10,08 ± 4,82	11,08 ± 4,97	11,50 ± 5,53
PCR (mg/l)	5,28 ± 4,06	8,64 ± 5,99	5,16 ± 4,48

Los datos están expresados como media ± DE.

Distintas letras indican diferencias significativas entre los tres tipos de cirugía bariátrica (a.b).

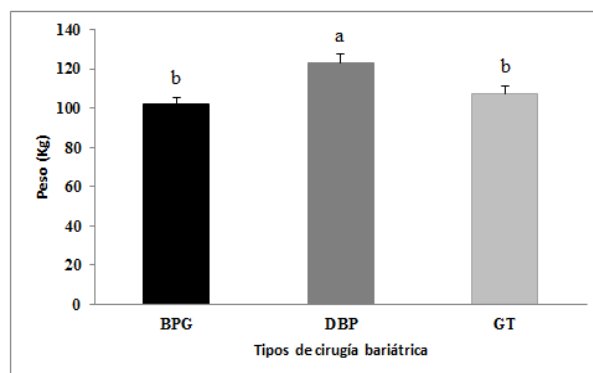
Respecto a la situación basal, en aquellos sujetos que fueron sometidos a BPG se comprueba que se produjo una disminución significativa en el peso, IMC, cintura, cadera, glucosa, colesterol, triglicéridos, LDL-c, insulina, HOMA-IR y leptina ( $p < 0,05$ ), y un aumento significativo de los niveles de adiponectina ( $p < 0,05$ ).

En aquellos sujetos que fueron sometidos a DBP podemos observar que se produjo una disminución significativa en el peso, IMC, cintura, cadera, TAS, TAD, glucosa, colesterol, HDL-c, LDL-c, insulina, HOMA-IR y leptina ( $p < 0,05$ ).

En cuanto a aquellos sujetos que fueron sometidos a GT, encontramos una disminución significativa en el peso, IMC, cintura, cadera, insulina, HOMA-IR, leptina y PCR ( $p < 0,05$ ), junto con un aumento significativo de la adiponectina ( $p < 0,05$ ).

#### 4.4.1. Peso

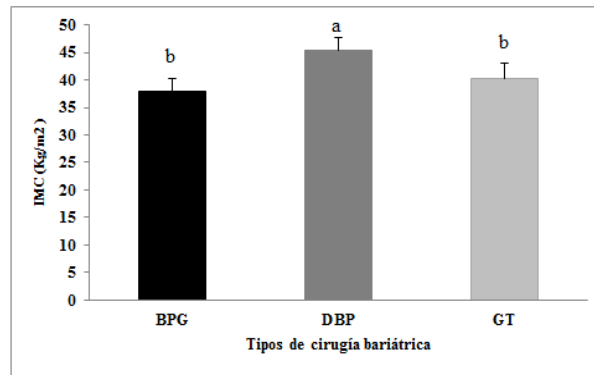
En el grupo de pacientes intervenidos mediante DBP, el peso a los 3 meses de la cirugía fue significativamente mayor que en los otros dos grupos (DBP:  $123,36 \pm 15,21$ kg vs. BPG:  $102,15 \pm 13,28$ kg y GT:  $107,53 \pm 14,24$ kg) ( $p < 0,05$ ) (Figura R-11).



**FIGURA R-11** Evolución del peso medio de los pacientes a los 3 meses de la cirugía en función del tipo de intervención al que fueron sometidos.

#### 4.4.2. IMC

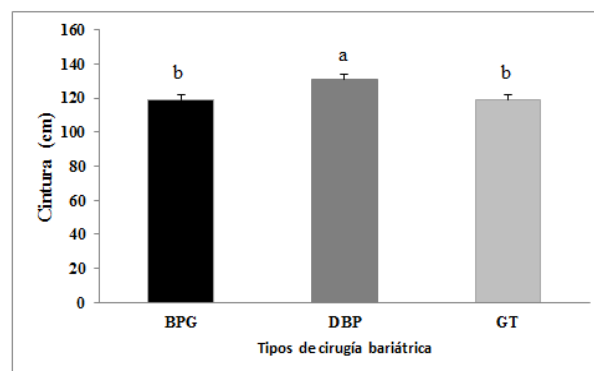
En el grupo de pacientes intervenidos mediante DBP el IMC medio a los 3 meses de la cirugía fue significativamente mayor que en los otros dos grupos (DBP:  $45,27 \pm 4,21$ kg/m<sup>2</sup> vs. BPG:  $37,91$ kg/m<sup>2</sup> y GT:  $40,34 \pm 2,89$ kg/m<sup>2</sup>) ( $p < 0,05$ ) (Figura R-12).



**FIGURA R-12.** Evolución del IMC medio de los pacientes a los 3 meses de la cirugía en función del tipo de intervención.

#### 4.4.3. Cintura

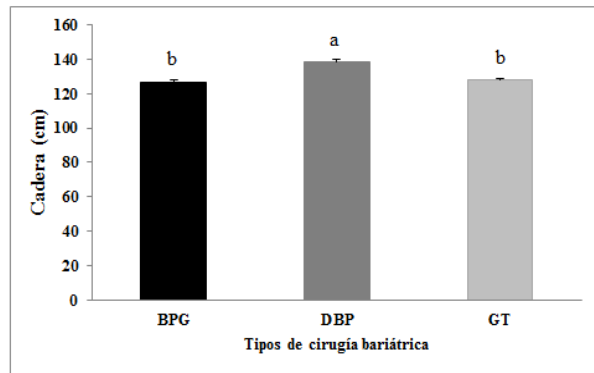
El perímetro medio de cintura a los 3 meses de la cirugía fue significativamente mayor en el grupo de pacientes intervenidos mediante DBP que en los otros dos grupos (DBP:  $130,75 \pm 8,12$  cm vs. BPG:  $118,82 \pm 8,56$  cm y GT:  $119,05 \pm 11,32$  cm) ( $p < 0,05$ ) (Figura R-13).



**FIGURA R-13.** Evolución del perímetro medio de cintura de los pacientes a los 3 meses de la cirugía en función del tipo de intervención al que fueron sometidos.

#### 4.4.4. Cadera

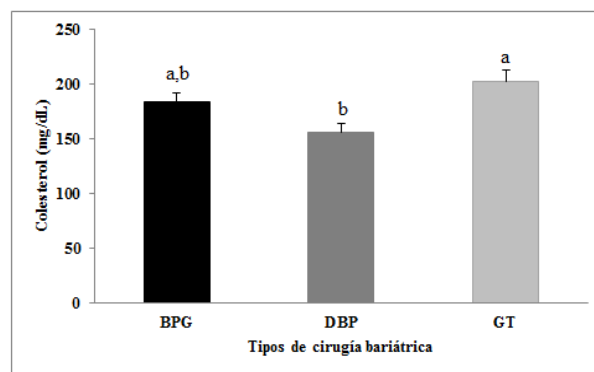
El perímetro medio de cadera a los 3 meses de la cirugía fue significativamente mayor en el grupo de pacientes intervenidos mediante DBP que en los otros dos grupos (DBP:  $138,87 \pm 11,68$  cm vs. BPG:  $126,92 \pm 12,07$  cm y GT:  $128,26 \pm 11,53$  cm) ( $p < 0,05$ ) (Figura R-14).



**FIGURA R-14.** Evolución del perímetro medio de cadera a los 3 meses de la cirugía en función del tipo de intervención al que fueron sometidos.

#### 4.4.5. Colesterol

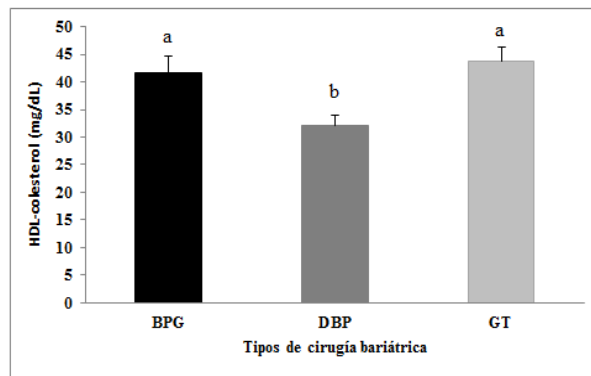
Los niveles de colesterol total fueron significativamente inferiores a los 3 meses post-cirugía en el grupo de pacientes sometidos a DBP, y más altos en los intervenidos de GT (DBP:  $155,70 \pm 27,74$  mg/dl vs. BPG:  $183,27 \pm 31,70$  mg/dl vs. GT:  $202,50 \pm 41,80$  mg/dl) ( $p < 0,05$ ) (Figura R-15).



**FIGURA R-15.** Evolución de los niveles de Colesterol total a los 3 meses de la cirugía en función del tipo de intervención.

#### 4.4.6. HDL-c

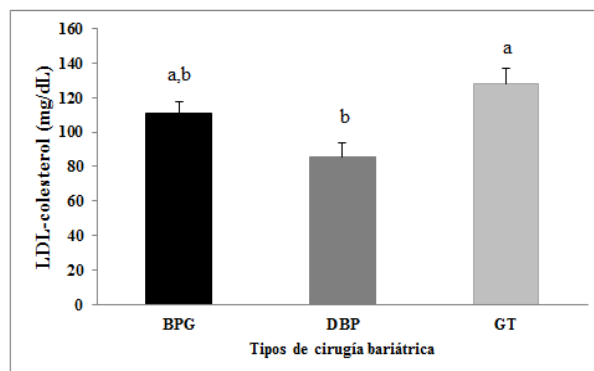
En el grupo de pacientes sometidos a DBP, el HDL-c fue significativamente inferior a los otros dos grupos (DBP:  $32,20 \pm 5,39$  mg/dl vs. BPG:  $41,60 \pm 12,04$  mg/dl vs. GT:  $43,69 \pm 10,29$  mg/dl) ( $p < 0,05$ ) (Figura R-16).



**FIGURA R-16.** Evolución del HDL-c a los 3 meses de la cirugía en función del tipo de intervención.

#### 4.4.7. LDL-c

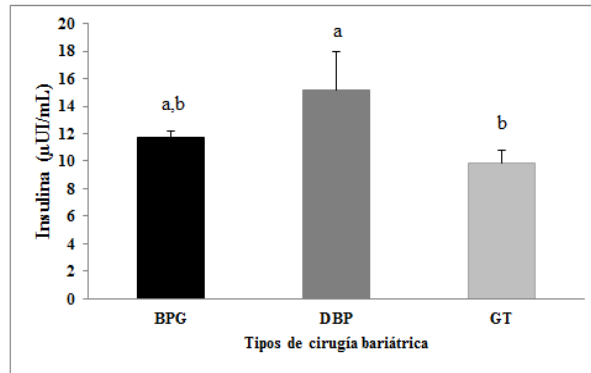
Los niveles de LDL-c fueron significativamente inferiores en los pacientes sometidos a DBP y más altos en el grupo de SG (DBP:  $85,6 \pm 22,96$  mg/dl vs. GT:  $128,22 \pm 34,91$  mg/dl vs. BPG:  $110,90 \pm 24,73$  mg/dl) ( $p < 0,05$ ) (Figura R-17).



**FIGURA R-17.** Evolución del LDL-c a los 3 meses de la cirugía en función del tipo de intervención.

#### 4.4.8. Insulina

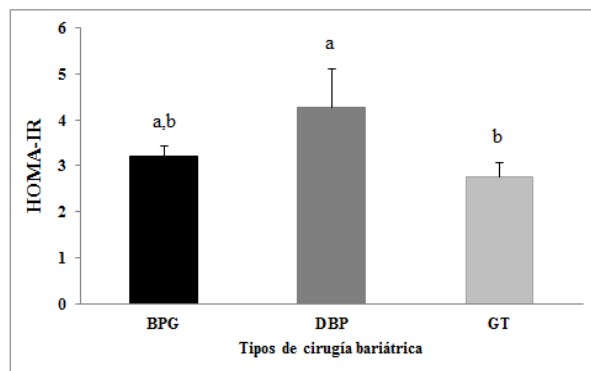
Los niveles de insulina fueron significativamente más altos en los pacientes sometidos a DBP y más bajos en el grupo de GT (DBP:  $15,13 \pm 9,31$   $\mu$ UI/ml vs. GT:  $9,9 \pm 3,41$   $\mu$ UI/ml vs. BPG:  $11,72 \pm 1,64$   $\mu$ UI/ml) ( $p < 0,05$ ) (Figura R-18).



**FIGURA R-18.** Evolución del Insulinemia a los 3 meses de la cirugía en función del tipo de intervención.

#### 4.4.9. HOMA-IR

El índice HOMA-IR fue significativamente más alto en el grupo sometido a DBP y más bajo en GT (DBP:  $4,26 \pm 2,78 \mu\text{UI/ml}$  vs. GT:  $2,76 \pm 1,12 \mu\text{UI/ml}$  vs. BPG:  $3,19 \pm 0,931 \pm \text{UI/ml}$ ) ( $p < 0,05$ ) (Figura R-19).



**FIGURA R-19.** Evolución del índice HOMA-IR a los 3 meses de la cirugía en función del tipo de intervención.

## 4.5. Variables a los tres meses de la cirugía en función al tipo de intervención y de la resolución de la DM

En la Tabla R-5 se resume como se encuentran las variables analizadas a los tres meses de la cirugía bariátrica en función de si se resolvió o no la DM y del tipo de intervención al que fueron sometidos.

Respecto a la situación basal, en los sujetos en los que se resolvió la DM podemos encontrar que en aquellos que fueron sometidos a BPG se produjo una disminución significativa en el peso, IMC, glucosa, insulina, HOMA-IR y leptina ( $p<0,05$ ). En los pacientes que fueron sometidos a DBP podemos observar que se produjo una disminución significativa en el peso, IMC, glucosa y leptina ( $p<0,05$ ). En cuanto a aquellos sujetos que fueron sometidos a GT encontramos una disminución significativa en el peso, IMC, cintura, cadera, LDL-c, insulina, HOMA-IR, leptina y PCR ( $p<0,05$ ), junto con un aumento significativo de los niveles de adiponectina ( $p<0,05$ ).

En los pacientes en los que no se resolvió la DM a los tres meses tras la cirugía encontramos que en aquellos sometidos a BPG hubo una disminución significativa en el peso, IMC y leptina y un aumento significativo de los niveles de adiponectina ( $p<0,05$ ). En los pacientes sometidos a DBP se produjo una disminución significativa del peso, IMC, cintura, cadera, TAD, colesterol y LDL-c ( $p<0,05$ ). En el grupo de pacientes sometidos a GT hubo una disminución significativa del peso, IMC, cintura, cadera y glucosa, y un aumento significativo de la adiponectina ( $p<0,05$ ).

### 4.5.1. Peso

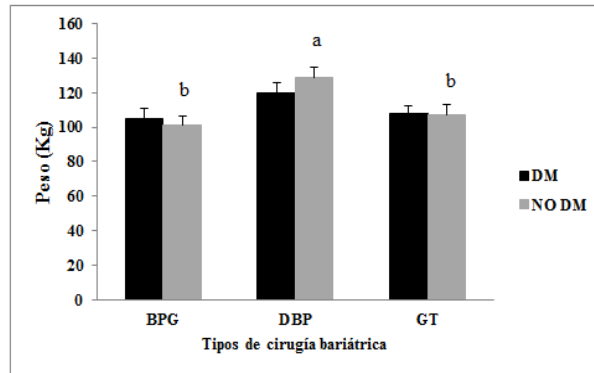
En los pacientes que siguieron siendo diabéticos tras la cirugía no se observaron diferencias significativas en función del tipo de cirugía realizada. En los pacientes que tuvieron remisión de su DM, el peso tras la cirugía fue significativamente mayor en los sometidos a DBP que en los sometidos a BPG o a GT (DBP:  $128,62\pm 14,34$ kg vs. BPG:  $101,18\pm 13$ kg vs. GT:  $107,35\pm 16,23$ kg) ( $p<0,05$ ) (Figura R-20).

**Tabla R-5.** Evolución de las variables antropométricas, bioquímicas, inflamación y péptidos reguladores tras tres meses de la cirugía en función al tipo de intervención y a la remisión de DM.

VARIABLES	DM			NO DM		
	BPG	DBP	GT	BPG	DBP	GT
Peso (Kg)	105,04±15,57	119,61±15,73	107,70±13,23	101,18±13,00 <sup>b</sup>	128,62±14,34 <sup>a</sup>	107,35±16,23 <sup>b</sup>
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	120,92±7,25	130,28±8,36	121,44±12,97	116,66±10,72 <sup>b</sup>	131,40±8,70 <sup>a</sup>	116,37±9,24 <sup>b</sup>
Cintura (cm)	130,42±12,31	136,92±14,84	130,22±15,02	124,50±12,38 <sup>b</sup>	141,60±5,41 <sup>a</sup>	126,06±5,95 <sup>b</sup>
Cadera (cm)	39,62±6,08	44,51±4,96	40,41±3,66	37,07±4,69 <sup>b</sup>	46,34±3,03 <sup>a</sup>	40,27±1,94 <sup>b</sup>
TAS (mmHg)	132,67±23,02	127,14±11,24	136,50±19,36	125,20±26,52	123,00±8,71	125,13±16,76
TAD (mmHg)	69,67±3,21 <sup>e</sup>	78,00±7,11 <sup>d,e</sup>	83,50±9,16 <sup>d</sup>	74,00±11,22	76,25±12,65	79,63±20,48
Glucosa (mg/dl)	115,57±32,79	132,17±47,32	109,56±25,45	102,00±6,95	97,20±10,91	115,86±23,18
Ácido úrico (mg/dl)	5,45±2,07	5,61±2,57	5,86±1,38	5,36±1,10	5,21±0,55	9,28±10,94
Colesterol (mg/dl)	195,29±32,71 <sup>d</sup>	153,50±36,06 <sup>e</sup>	202,44±40,07 <sup>d</sup>	179,17±30,85	159,00±10,89	202,57±47,19
Triglicéridos (mg/dl)	160,43±67,00	178,00±46,14	177,44±68,48	169,83±71,56	180,25±62,08	123,57±29,80
HDL-c (mg/dl)	47,57±13,90 <sup>d</sup>	34,17±3,48 <sup>e</sup>	41,56±6,91 <sup>d,e</sup>	35,83±8,79 <sup>a,b</sup>	29,25±6,89 <sup>b</sup>	46,43±13,62 <sup>a</sup>
LDL-c (mg/dl)	115,62±27,18 <sup>d,e</sup>	82,72±24,43 <sup>e</sup>	128,00±36,05 <sup>d</sup>	109,36±27,10	101,01±28,49	128,51±36,22
Insulina (uUI/ml)	11,69±1,59	16,32±11,46	11,12±4,29	11,52±1,87 <sup>a,b</sup>	13,71±6,89 <sup>a</sup>	8,51±1,21 <sup>b</sup>
HOMA-IR	3,37±1,20	5,04±3,35	3,04±1,39	2,91±0,56	3,32±1,82	2,44±0,64
AGL (mmol/l)	0,671±0,093	0,557±0,024	0,590±0,156	0,530±0,159	0,641±0,055	0,622±0,121
Leptina (ng/ml)	23,27±20,07	32,18±17,15	39,70±29,49	22,68±12,95	21,15±6,23	24,55±10,29
Adiponectina (µg/ml)	9,57±6,35	9,73±4,50	10,48±5,56	9,10±2,03	12,43±5,56	12,50±5,68
PCR (mg/l)	7,51±4,29	9,39±4,68	7,85±4,57	3,83±2,95	7,90±7,57	2,48±2,38*

Los datos están expresados como media ± DE. Distintas letras indican diferencias significativas entre los 3 tipos de cirugía en los pacientes obesos mórbidos diabéticos que se les resuelve la DM tras la cirugía (p<0,05) (a,b,c) o en los que continúan siendo DM (p<0,05) (d,e,f).

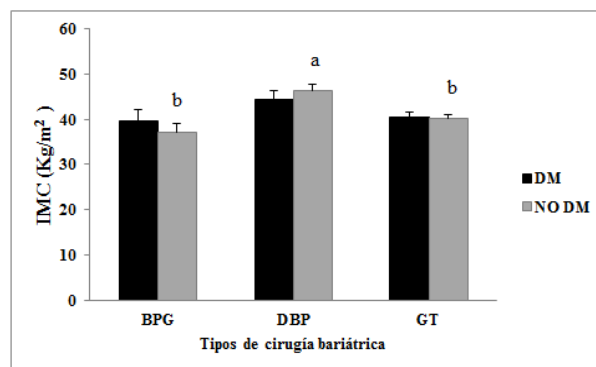
\*p=0.010. Diferencias significativas en los niveles de PCR entre los sujetos sometidos a GT que siguieron siendo DM y los que no tras dicha intervención.



**FIGURA R-20.** Peso tras la cirugía en función de la resolución de la DM y del tipo de intervención.

#### 4.5.2. IMC

En el grupo de pacientes que siguieron siendo diabéticos tras la cirugía bariátrica, no se observaron diferencias significativas en el IMC en función al tipo de intervención. En los pacientes en los que remitió la DM, el IMC tras la cirugía fue significativamente mayor en el grupo de DBP que en los otros dos grupos (DBP:  $46,34 \pm 3,03 \text{ kg/m}^2$  vs. BPG:  $37,07 \pm 4,69 \text{ kg/m}^2$  vs. GT:  $40,27 \pm 1,94 \text{ kg/m}^2$ ) ( $p < 0,05$ ) (Figura R-21).

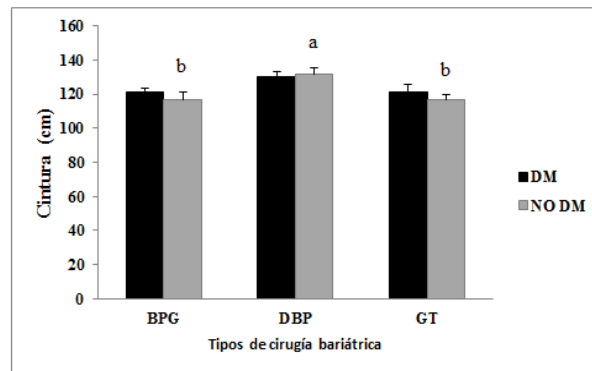


**FIGURA R-21.** IMC tras la cirugía en función de la resolución de la DM y del tipo de intervención.

#### 4.5.3. Cintura

En el grupo de pacientes que siguieron siendo diabéticos tras la cirugía bariátrica, no se observaron diferencias significativas en el perímetro de cintura en función del tipo de cirugía. En los pacientes que obtuvieron remisión de DM, la cintura tras la cirugía

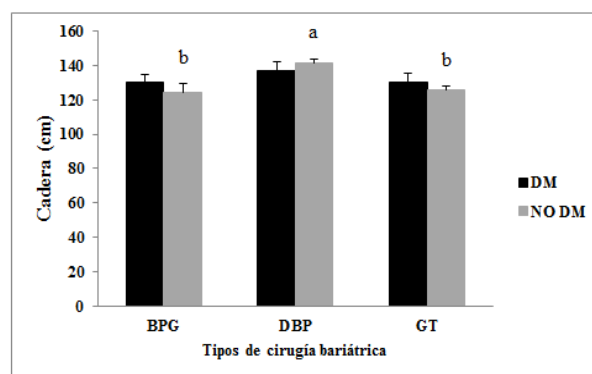
fue significativamente mayor en el grupo sometido a DBP que en los otros dos grupos (DBP:  $131,4 \pm 8,7$ cm vs. BPG:  $116,66 \pm 10,72$  vs. GT:  $116,37 \pm 9,24$ cm) ( $p < 0,05$ ) (Figura R-22).



**FIGURA R-22.** Perímetro de la cintura tras la cirugía en función de la resolución de la DM y del tipo de intervención.

#### 4.5.4. Cadera

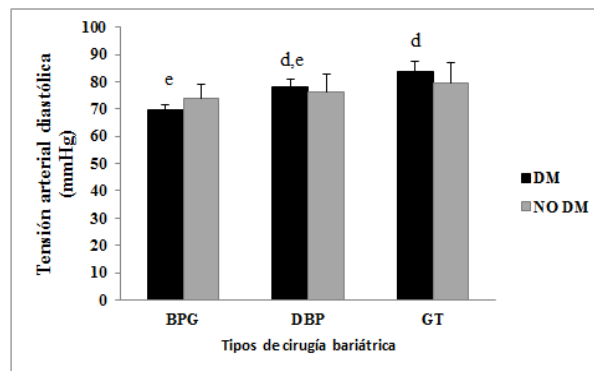
En el grupo de pacientes que siguieron siendo DM tras la cirugía bariátrica, no se observaron diferencias significativas en la cadera en función al tipo de cirugía. En los pacientes que alcanzaron remisión de DM, el perímetro de cadera tras la cirugía fue significativamente mayor en el grupo de DBP que en los otros dos grupos (DBP:  $141,60 \pm 5,41$ cm vs. BPG:  $124,5 \pm 12,38$ cm vs. GT:  $126,06 \pm 5,95$ cm) ( $p < 0,05$ ) (Figura R-23).



**FIGURA R-23.** Perímetro de la cadera tras la cirugía en función de la resolución de la DM y del tipo de intervención.

#### 4.5.5. TAD

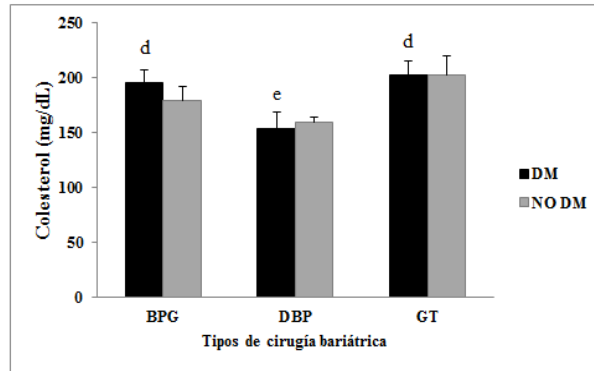
En los pacientes que siguieron siendo diabéticos a los 3 meses de la cirugía, la TAD tras la cirugía fue significativamente mayor en los pacientes sometidos a GT y significativamente inferior en los intervenidos por BPG (GT:  $83,50 \pm 9,16$  mmHg vs. BPG:  $69,67 \pm 3,21$  mmHg vs. DBP:  $78 \pm 7,11$  mmHg) ( $p < 0,05$ ) (Figura R-24). No se encontraron diferencias significativas en la TAD de los pacientes que obtuvieron remisión de DM.



**FIGURA R-24.** TAD de los pacientes tras la cirugía en función de la resolución de la DM y del tipo de intervención.

#### 4.5.6. Colesterol

En los pacientes que siguieron siendo diabéticos tras la cirugía, se observó que en el grupo de pacientes sometidos a DBP los niveles de colesterol fueron significativamente inferiores que en los otros dos grupos (DBP:  $153,50 \pm 36,06$  mg/dl vs. BPG:  $195,29 \pm 32,7$  mg/dl vs. GT:  $202,44 \pm 40,07$  mg/dl) ( $p < 0,05$ ) (Figura R-25). En los pacientes que alcanzaron remisión de DM a los 3 meses de la cirugía, no se observaron diferencias significativas en los niveles de colesterol tras la cirugía (Figura R-25).

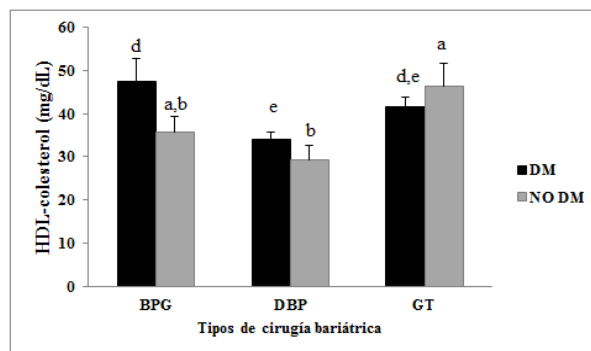


**FIGURA R-25.** Colesterol de los pacientes tras la cirugía en función de la resolución de la DM y del tipo de intervención.

#### 4.5.7. HDL-c

En los pacientes que alcanzaron remisión de la DM, los niveles de HDL-c tras la cirugía fueron significativamente más bajos en el grupo de DBP y más altos en el grupo de GT (DBP:  $29,25 \pm 6,89$  mg/dl vs. SG:  $46,43 \pm 13,62$  mg/dl vs. BPG:  $35,83 \pm 8,79$  mg/dl) ( $p < 0,05$ ) (Figura R-26).

En los pacientes que siguieron siendo diabéticos tras la cirugía, los niveles de HDL-c fueron significativamente más bajos en los sometidos a DBP y más altos en el grupo de (DBP:  $34,17 \pm 3,48$  mg/dl vs. BPG:  $47,57 \pm 13,9$  mg/dl vs. GT:  $41,56 \pm 6,9$  mg/dl) ( $p < 0,05$ ) (Figura R-26).

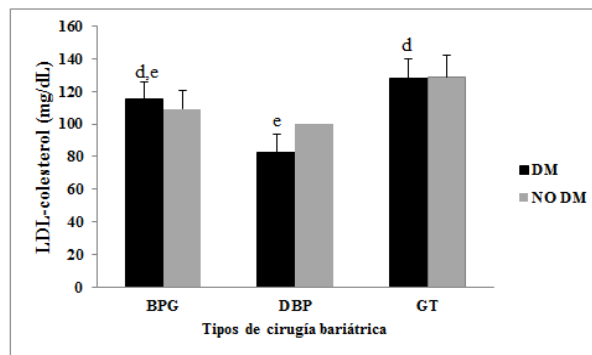


**FIGURA R-26.** HDL-c tras la cirugía en función de la resolución de la DM y del tipo de intervención.

#### 4.5.8. LDL-c

En los pacientes que alcanzaron remisión de la DM a los 3 meses de la cirugía, no se observaron diferencias significativas en los niveles de LDL-c en función al tipo de intervención.

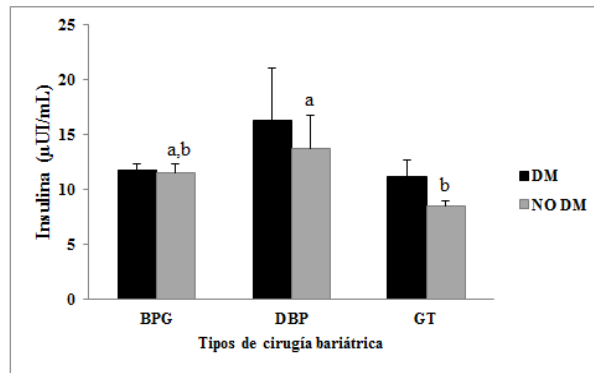
En los pacientes que siguieron siendo diabéticos, los niveles de LDL-c tras la cirugía fueron significativamente más bajos en el grupo de DBP y más altos en el grupo de GT (DBP:  $82,72 \pm 24,43$  mg/dl vs. GT:  $128 \pm 36,06$  mg/dl vs. BPG:  $115,62 \pm 27,18$  mg/dl) ( $p < 0,05$ ) (Figura R-27).



**FIGURA R-27.** LDL-c tras la cirugía en función de la resolución de la DM y del tipo de intervención.

#### 4.5.9. Insulina

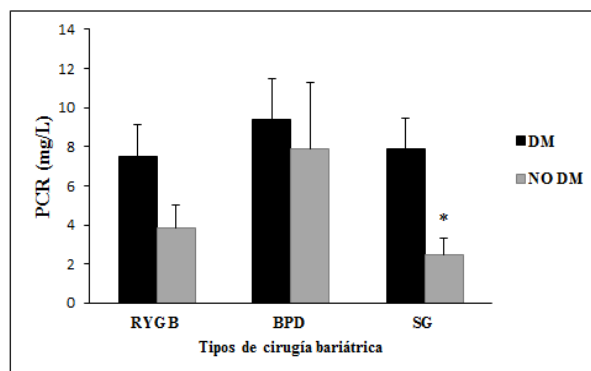
En los pacientes que alcanzaron remisión de la DM, los niveles de insulina tras la cirugía fueron significativamente mayores en el grupo de DBP (DBP:  $13,71 \pm 6,89$   $\mu$ UI/ml vs. GT:  $11,12 \pm 4,29$   $\mu$ UI/ml vs. BPG:  $11,52 \pm 1,87$   $\mu$ UI/ml) ( $p < 0,05$ ) (Figura R-28). No se encontraron diferencias significativas en la insulinemia tras la cirugía del grupo de pacientes que siguieron con DM (Figura R-28).



**FIGURA R-28.** Insulina tras la cirugía en función de la resolución de la DM y del tipo de intervención.

#### 4.5.10. PCR

No se encontraron diferencias significativas, ni dentro del grupo de los pacientes que alcanzaron remisión de la DM, ni entre aquellos que siguieron siendo diabéticos en función del tipo de cirugía al que fueron sometidos. Dentro del grupo de pacientes que fueron sometidos a GT, aquellos pacientes que no consiguieron resolución de la DM, presentaron unos niveles de PCR más elevados de manera significativa que aquellos que se les resolvió la DM ( $7.85 \pm 4.57$  vs.  $2.48 \pm 2.38$ ) (Figura R-29).



**FIGURA R-29.** PCR tras la cirugía en función de la resolución de la DM y del tipo de intervención.

#### 4.6. Variables a los tres meses de la cirugía bariátrica en función de si se les resuelve o no la DM

En este estudio se ha observado que a los 3 meses de la cirugía bariátrica un 45,5% de los pacientes presentaban resolución de la DM frente a un 54,5% que seguían siendo DM. En la Tabla R-6 se describen las distintas variables analizadas a los tres meses de la cirugía bariátrica en función de la remisión o no de la DM.

**Tabla R-6.** Variables a los tres meses tras la cirugía bariátrica en función de si se les resuelve o no la DM.

	GRUPO TOTAL	Resolución o no de la DM a los 3 meses	
		DM	NO DM
Peso (kg)	108,67 ± 17,30	109,63 ± 15,64	108,89 ± 19,79
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	40,46 ± 5,44	41,27 ± 5,05	40,03 ± 5,94
Cintura (cm)	121,32 ± 11,72	123,52 ± 10,62	118,90 ± 12,92
Cadera (cm)	129,93 ± 13,50	132,23 ± 13,60	127,82 ± 13,34
TAS (mmHg)	129,14 ± 18,63	130,82 ± 16,17	124,11 ± 17,34
TAD (mmHg)	77,59 ± 12,08	78,59 ± 8,41	76,94 ± 15,41
Glucosa (mg/dl)	110,66 ± 27,93	116,26 ± 34,16	104,21 ± 18,66
Ácido úrico (mg/dl)	6,06 ± 4,61	5,621 ± 1,85	6,79 ± 6,85
Colesterol (mg/dl)	182,70 ± 38,65	186,09 ± 40,12	181,61 ± 38,62
Triglicéridos (mg/dl)	157,28 ± 61,53	171,43 ± 59,09	147,50 ± 61,02
HDL-c (mg/dl)	40,07 ± 10,68	41,57 ± 9,97	38,39 ± 12,09
LDL-cL (mg/dl)	113,63 ± 31,65	112,81 ± 33,74	116,78 ± 31,12
Insulina (μUI/ml)	11,87 ± 5,52	12,68 ± 6,59	10,86 ± 4,09
HOMA-IR	3,26 ± 1,74	3,65 ± 2,13	2,78 ± 1,08
ÁGL (mmol/l)	0,621 ± 0,142	0,682 ± ,0152	0,596 ± 0,123
Leptina (ng/ml)	27,35 ± 19,45	31,75 ± 23,16	21,95 ± 10,88
Adiponectina (μg/ml)	10,75 ± 5,03	9,72 ± 5,33	11,44 ± 4,68
PCR (mg/l)	6,03 ± 4,78	8,12 ± 4,21	4,25 ± 4,63*

Los datos están expresados como media ± DE.

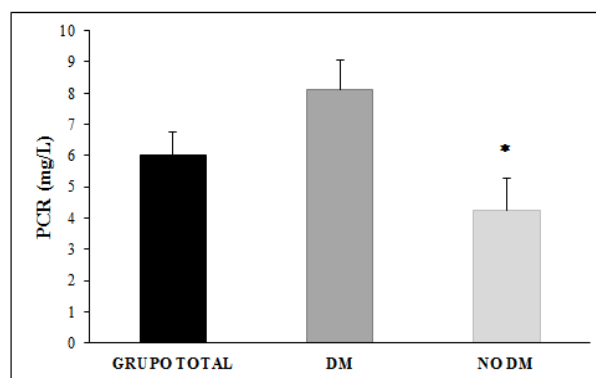
\*P=0.001 Diferencias significativas en la PCR entre los grupos de pacientes que continuaron siendo DM y los que se les resuelve la DM.

Respecto a los niveles basales, en los pacientes en los que se resuelve la DM a los tres meses tras la cirugía podemos ver que se produce una disminución del peso, IMC, cintura, cadera, TAS, TAD, glucosa, colesterol, insulina, HOMA-IR, leptina y PCR de manera significativa ( $p < 0,05$ ), así como un aumento de los niveles de adiponectina ( $p < 0,05$ ). En el resto de variables analizadas también se produjeron cambios aunque estos no fueron significativos.

En el grupo de pacientes en los que no se resolvió la DM también se produjo una disminución significativa de las variables peso, IMC, cintura, cadera, glucosa, insulina, HOMA-IR y leptina ( $p < 0,05$ ), así como un incremento en los niveles de adiponectina ( $p < 0,05$ ). En el resto de las variables los cambios no fueron significativos. Estas diferencias encontradas en ambos grupos fueron ajustadas por el tipo de cirugía bariátrica al que fueron sometidos los pacientes.

#### 4.6.1. PCR

En los pacientes que lograron remisión de su DM a los 3 meses de la cirugía, la PCR fue significativamente superior que en los que continuaron siendo diabéticos (NO DM:  $4,25 \pm 4,63 \text{ mg/l}$  vs. DM:  $8,12 \pm 4,21 \text{ mg/l}$ ) ( $p < 0,05$ ) (Figura R-30).



**FIGURA R-30.** PCR a los 3 meses de la cirugía bariátrica en función de si presentaron o no remisión de la DM.

#### 4.7. Porcentaje de cambio de las variables analizadas en función del tipo de intervención

En la Tabla R-7 podemos observar los porcentajes de cambio de las diferentes variables antropométricas, bioquímicas, de inflamación y péptidos reguladores a los tres meses de la cirugía en función del tipo de cirugía bariátrica.

**Tabla R-7.** Porcentaje de cambio de las variables analizadas a los tres meses de la cirugía en función del tipo de cirugía bariátrica.

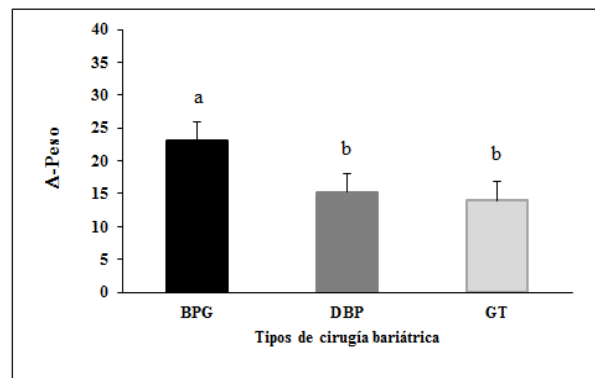
	BPG	DBP	GT
$\Delta$ -Peso	23,11 $\pm$ 2,81 <sup>a</sup>	15,25 $\pm$ 5,40 <sup>b</sup>	13,91 $\pm$ 5,82 <sup>b</sup>
$\Delta$ -IMC	23,11 $\pm$ 2,81 <sup>a</sup>	15,25 $\pm$ 5,40 <sup>b</sup>	13,91 $\pm$ 5,82 <sup>b</sup>
$\Delta$ -Cintura	15,45 $\pm$ 4,59 <sup>a</sup>	10,62 $\pm$ 3,30 <sup>a,b</sup>	9,83 $\pm$ 7,09 <sup>b</sup>
$\Delta$ -Cadera	13,31 $\pm$ 4,30 <sup>a</sup>	8,51 $\pm$ 4,37 <sup>b</sup>	9,64 $\pm$ 5,32 <sup>a,b</sup>
$\Delta$ -TAS	10,95 $\pm$ 15,28	13,57 $\pm$ 11,71	4,61 $\pm$ 20,18
$\Delta$ -TAD	16,78 $\pm$ 18,59	12,65 $\pm$ 6,72	6,70 $\pm$ 19,22
$\Delta$ -Glucosa	29,15 $\pm$ 24,55	26,40 $\pm$ 24,77	11,70 $\pm$ 24,21
$\Delta$ -Ácido úrico	6,29 $\pm$ 27,23	3,18 $\pm$ 27,64	-28,68 $\pm$ 123,90
$\Delta$ -Colesterol	11,55 $\pm$ 24,52 <sup>a,b</sup>	20,83 $\pm$ 14,14 <sup>a</sup>	-3,35 $\pm$ 18,86 <sup>b</sup>
$\Delta$ -HDL-c	0,20 $\pm$ 16,72 <sup>b</sup>	22,38 $\pm$ 18,53 <sup>a</sup>	-0,79 $\pm$ 19,88 <sup>b</sup>
$\Delta$ -LDL-c	8,89 $\pm$ 39,03 <sup>a,b</sup>	31,59 $\pm$ 21,26 <sup>a</sup>	-3,66 $\pm$ 30,38 <sup>b</sup>
$\Delta$ -Triglicéridos	21,65 $\pm$ 32,54 <sup>a</sup>	-14,66 $\pm$ 39,14 <sup>b</sup>	8,36 $\pm$ 38,65 <sup>a,b</sup>
$\Delta$ -Insulina	25,67 $\pm$ 27,35	22,98 $\pm$ 55,18	19,30 $\pm$ 47,05
$\Delta$ -HOMA-IR	47,50 $\pm$ 34,08	35,73 $\pm$ 67,89	22,69 $\pm$ 53,72
$\Delta$ -AGL	10,20 $\pm$ 38,14 <sup>a</sup>	-18,42 $\pm$ 47,31 <sup>a,b</sup>	-36,8 $\pm$ 34,98 <sup>b</sup>
$\Delta$ -Leptina	55,34 $\pm$ 20,34 <sup>a</sup>	44,69 $\pm$ 24,01 <sup>a,b</sup>	28,63 $\pm$ 31,48 <sup>b</sup>
$\Delta$ -Adiponectina	-52,93 $\pm$ 71,16	-31,27 $\pm$ 41,56	-39,93 $\pm$ 42,66
$\Delta$ -PCR	23,33 $\pm$ 78,37	23,07 $\pm$ 44,44	31,80 $\pm$ 53,15

Los datos están expresados como media  $\pm$  DE.

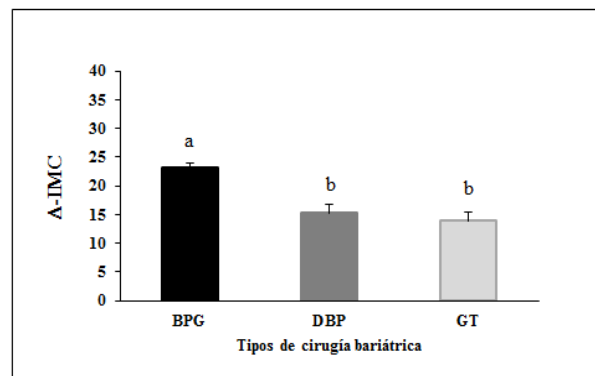
Distintas letras indican diferencias significativas entre los 3 tipos de cirugía en los pacientes obesos mórbidos ( $p < 0,05$ ) (a,b,c).

#### 4.7.1. Porcentaje de cambio del peso e IMC

Hemos encontrado que en aquellos pacientes sometidos a BPG hubo un mayor descenso del peso que en los sometidos a DBP o GT (BPG:  $23,11 \pm 2,81 \text{kg}$  vs. DBP:  $15,25 \pm 5,4 \text{kg}$  vs. GT:  $13,91 \pm 5,82 \text{kg}$ ) ( $p < 0,05$ ) (Figura R-31). Asimismo, hemos observado que en el grupo de BPG descendió más el IMC que en los intervenidos de DBP o GT (BPG:  $23,11 \pm 2,81 \text{kg/m}^2$  vs. DBP:  $15,25 \pm 5,4 \text{kg/m}^2$  vs. GT:  $13,91 \pm 5,82 \text{kg/m}^2$ ) ( $p < 0,05$ ) (Figura R-32).



**Figura R-31.** Porcentaje de cambio de peso ( $\Delta$ -peso) en función del tipo de cirugía bariátrica.

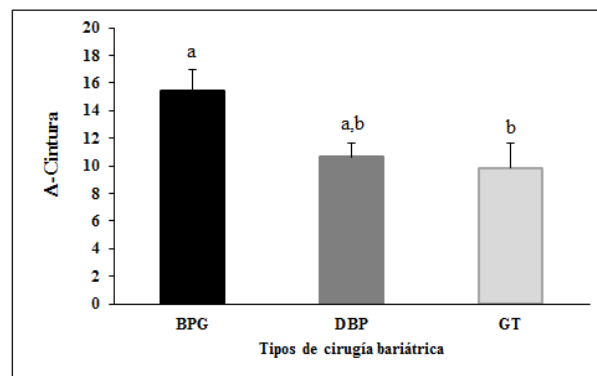


**Figura R-32.** Porcentaje de cambio del IMC ( $\Delta$ -IMC) en función del tipo de cirugía bariátrica.

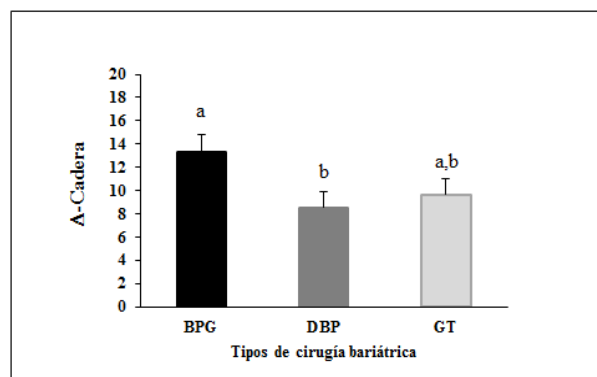
#### 4.7.2. Porcentaje de cambio del perímetro de la cintura y cadera.

Podemos observar que se produce un mayor descenso del perímetro de cintura en los pacientes sometidos a BPG (BPG:  $15,45 \pm 4,59 \text{ cm}$  vs. DBP:  $10,62 \pm 3,3 \text{ cm}$  vs. GT:  $9,83 \pm 7,09 \text{ cm}$ ) ( $p < 0,05$ ) (Figura R-33). Asimismo, hemos observado un mayor descenso

en el perímetro de la cadera en el grupo de BPG y un menor descenso en el grupo de DBP (BPG:  $13,31 \pm 4,30$ cm vs. DBP:  $8,51 \pm 4,37$ cm vs. GT:  $9,64 \pm 5,32$ cm) ( $p < 0,05$ ) (Figura R-34).



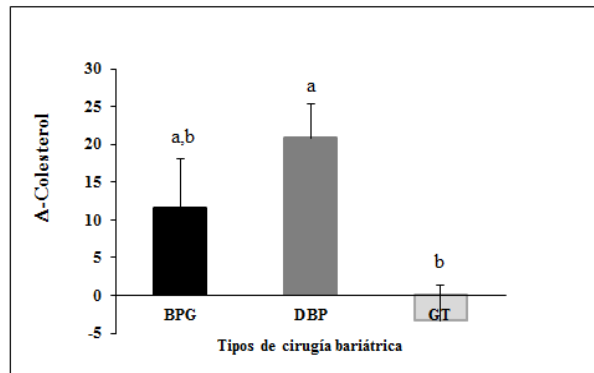
**Figura R-33.** Porcentaje de cambio del perímetro de cintura ( $\Delta$ -cintura) en función del tipo de cirugía bariátrica.



**Figura R-34.** Porcentaje de cambio del perímetro de cadera ( $\Delta$ -cadera) en función del tipo de cirugía bariátrica.

#### 4.7.3. Porcentaje de cambio del colesterol

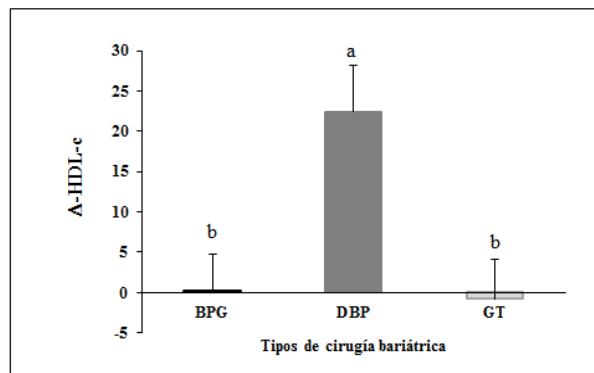
Los pacientes sometidos a DBP experimentan un mayor descenso de los niveles de colesterol total, con un incremento en el grupo de GT (BPG:  $11,55 \pm 24,52$ mg/dl vs. DBP:  $20,83 \pm 14,14$ mg/dl vs. GT:  $-3,35 \pm 18,86$ ) ( $p < 0,05$ ) (Figura R-35).



**Figura R-35.** Porcentaje de cambio del colesterol ( $\Delta$ -colesterol) en función del tipo de cirugía bariátrica.

#### 4.7.4. Porcentaje de cambio del HDL-c

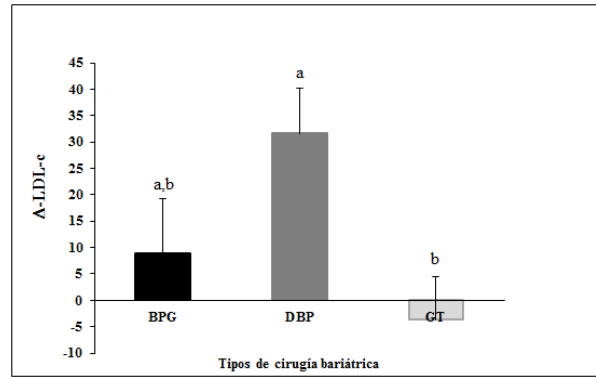
Hemos encontrado un mayor descenso en los niveles de HDL-c en los pacientes sometidos a DBP (BPG:  $0,20 \pm 16,72$  mg/dl vs. DBP:  $22,38 \pm 18,53$  mg/dl vs. GT:  $-0,79 \pm 19,88$  mg/dl) ( $p < 0,05$ ) (Figura R-36).



**Figura R-36.** Porcentaje de cambio del HDL-c ( $\Delta$ -HDL-c) en función del tipo de cirugía bariátrica.

#### 4.7.5. Porcentaje de cambio de la LDL-c

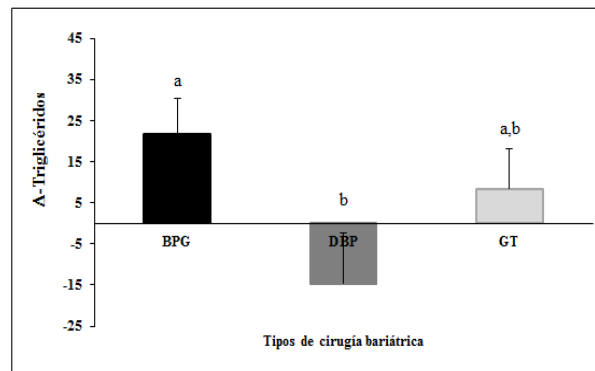
Se ha observado un mayor descenso de los niveles de LDL-c en los pacientes intervenidos de DBP, con un aumento en el grupo sometido a GT (BPG:  $8,89 \pm 39,03$  mg/dl vs. DBP:  $31,59 \pm 21,26$  mg/dl vs. GT:  $-3,66 \pm 30,38$  mg/dl) ( $p < 0,05$ ) (Figura R-37).



**Figura R-37.** Porcentaje de cambio del LDL-c ( $\Delta$ -LDL-c) en función del tipo de cirugía bariátrica.

#### 4.7.6. Porcentaje de cambio de los triglicéridos

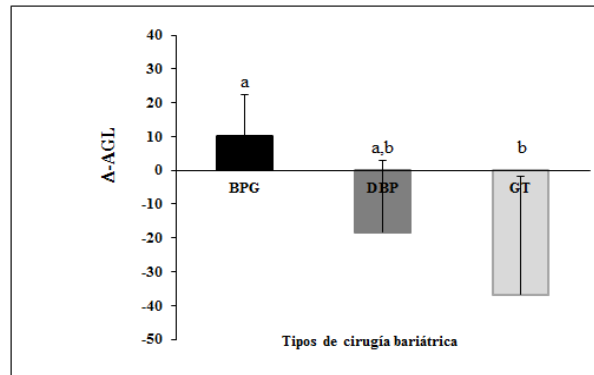
En cuanto a los niveles de triglicéridos, el descenso producido en el grupo sometido a BPG es significativamente superior al cambio producido en el grupo intervenidos de DBP (BPG:  $21,65 \pm 32,54$  mg/dl vs. DBP:  $-14,66 \pm 39,14$  mg/dl vs. GT:  $8,36 \pm 38,65$  mg/dl) ( $p < 0,05$ ) (Figura R-38).



**Figura R-38.** Porcentaje de cambio de triglicéridos ( $\Delta$ -Triglicéridos) en función del tipo de cirugía bariátrica.

#### 4.7.7. Porcentaje de cambio de los AGL

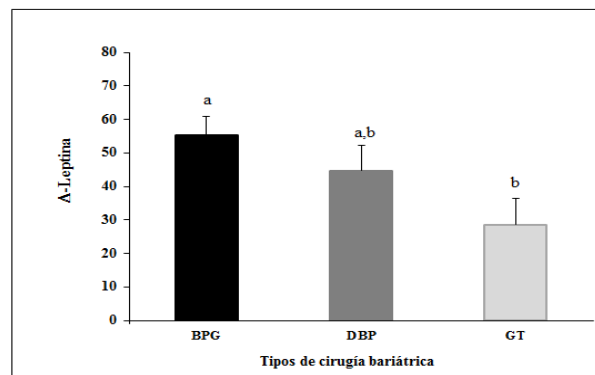
El cambio de los niveles de AGL en los pacientes intervenidos por BPG es significativamente distinto del producido en los sometidos a GT (BPG:  $10,2 \pm 38,14$  mmol/l vs. DBP:  $-18,42 \pm 47,31$  mmol/l vs. GT:  $-65,46 \pm 94,98$  mmol/l) ( $p < 0,05$ ) (Figura R-39).



**Figura R-39.** Porcentaje de cambio de los AGL ( $\Delta$ -AGL) en función del tipo de cirugía bariátrica.

#### 4.7.8. Porcentaje de cambio de la leptina

Los sujetos sometidos a BPG experimentaron una mayor disminución de los niveles de leptina que los sometidos a GT (BPG:  $55,34 \pm 20,34$  ng/ml vs. DBP:  $44,69 \pm 24,01$  ng/ml vs. GT:  $28,63 \pm 31,48$  ng/ml) ( $p < 0,05$ ) (Figura R-40).



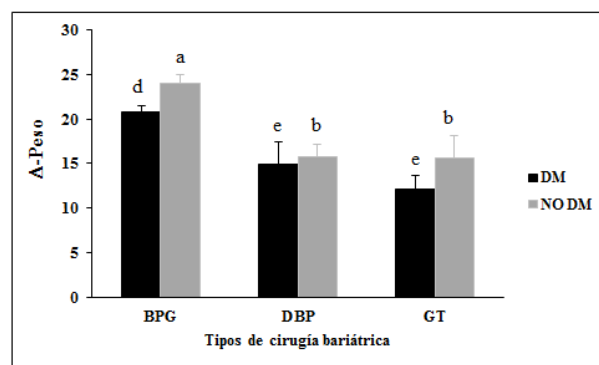
**Figura R-40.** Porcentaje de cambio del leptina ( $\Delta$ -leptina) en función del tipo de cirugía bariátrica.

## 4.8. Porcentaje de cambio de las variables analizadas en función del tipo de intervención y de la remisión de la DM

En la Tabla R-8 podemos observar el porcentaje de cambio de las variables antropométricas, bioquímicas, inflamación y péptidos reguladores a los tres meses de la cirugía bariátrica en función de la remisión de la DM y del tipo de intervención al que fueron sometidos los pacientes.

### 4.8.1. Porcentaje de cambio del peso e IMC

En aquellos pacientes que siguen siendo diabéticos, el mayor descenso se ha producido en los intervenidos por BPG (BPG:  $20,76 \pm 1,63\text{kg}$  vs. DBP:  $14,92 \pm 6,74\text{kg}$  vs. GT:  $12,18 \pm 4,03\text{kg}$ ) ( $p < 0,05$ ) (Figura R-41). Asimismo, en los pacientes que presentan remisión de la DM, el peso desciende más significativamente en el grupo sometido a BPG (BPG:  $24,08 \pm 2,24\text{kg}$  vs. DBP:  $15,70 \pm 3,39\text{kg}$  vs. GT:  $15,65 \pm 7,03\text{kg}$ ) ( $p < 0,05$ ) (Figura R-41).



**Figura R-41.** Porcentaje de cambio de peso ( $\Delta$ -peso) en función del tipo de cirugía bariátrica y de la remisión de la DM.

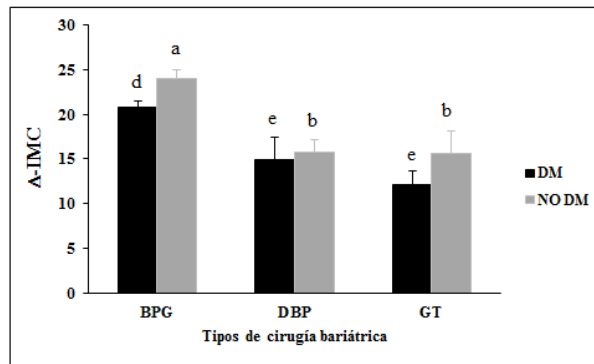
Paralelamente, se ha producido un mayor descenso del IMC en los pacientes sometidos a BPG, tanto en los que siguen siendo diabéticos, como en los que presentan remisión de la DM (En DM= BPG:  $20,76 \pm 1,63\text{kg/m}^2$  vs. DBP:  $14,92 \pm 6,74\text{kg/m}^2$  vs. GT:  $12,18 \pm 4,03\text{kg/m}^2$ ) ( $p < 0,05$ ) (Figura R-41).

**TABLA R-8.** Porcentaje de cambio de las variables analizadas a los tres meses de la cirugía en función de la remisión de la DM y del tipo de cirugía bariátrica.

	DM			NO DM		
	BPG	DBP	GT	BPG	DBP	GT
$\Delta$ -Peso	20,76 $\pm$ 1,63 <sup>d</sup>	14,92 $\pm$ 6,74 <sup>e</sup>	12,18 $\pm$ 4,03 <sup>e</sup>	24,08 $\pm$ 2,24 <sup>a</sup>	15,70 $\pm$ 3,39 <sup>b</sup>	15,65 $\pm$ 7,03 <sup>b</sup>
$\Delta$ -IMC	20,76 $\pm$ 1,63 <sup>d</sup>	14,92 $\pm$ 6,74 <sup>e</sup>	12,18 $\pm$ 4,03 <sup>e</sup>	24,08 $\pm$ 2,24 <sup>a</sup>	15,70 $\pm$ 3,39 <sup>b</sup>	15,65 $\pm$ 7,03 <sup>b</sup>
$\Delta$ -Cintura	13,18 $\pm$ 3,94	9,84 $\pm$ 3,88	6,53 $\pm$ 6,56	18,08 $\pm$ 4,89	11,80 $\pm$ 2,13	13,14 $\pm$ 6,31
$\Delta$ -Cadera	14,36 $\pm$ 4,06	8,80 $\pm$ 5,81	7,55 $\pm$ 5,37	11,94 $\pm$ 5,32	8,07 $\pm$ 0,70	11,72 $\pm$ 4,66
$\Delta$ -TAS	-1,28 $\pm$ 3,18	8,88 $\pm$ 10,03	-9,28 $\pm$ 19,66	16,89 $\pm$ 15,84	20,61 $\pm$ 11,56	12,56 $\pm$ 16,82
$\Delta$ -TAD	37,93 $\pm$ 16,25	12,33 $\pm$ 4,98	-5,12 $\pm$ 17,21	10,08 $\pm$ 23,63	13,14 $\pm$ 9,68	13,47 $\pm$ 17,92
$\Delta$ -Glucosa	22,58 $\pm$ 26,27	25,24 $\pm$ 34,72	17,33 $\pm$ 23,57	31,19 $\pm$ 27,19	27,79 $\pm$ 4,76	4,46 $\pm$ 24,81
$\Delta$ -Ácido úrico	0,963 $\pm$ 35,74	1,69 $\pm$ 33,90	-6,85 $\pm$ 34,41	7,00 $\pm$ 25,99	5,42 $\pm$ 19,12	-56,73 $\pm$ 187,52
$\Delta$ -Colesterol	5,62 $\pm$ 12,06 <sup>e</sup>	25,66 $\pm$ 15,86 <sup>d</sup>	-9,06 $\pm$ 18,83 <sup>e</sup>	11,32 $\pm$ 34,63	13,57 $\pm$ 7,97	3,99 $\pm$ 17,46
$\Delta$ -HDL-c	-1,59 $\pm$ 21,36	16,38 $\pm$ 19,69	-3,79 $\pm$ 16,69	-1,12 $\pm$ 14,86 <sup>b</sup>	31,39 $\pm$ 14,28 <sup>a</sup>	3,06 $\pm$ 24,20 <sup>b</sup>
$\Delta$ -LDL-c	10,54 $\pm$ 17,69 <sup>d,e</sup>	35,76 $\pm$ 20,83 <sup>d</sup>	-12,90 $\pm$ 34,66 <sup>e</sup>	1,02 $\pm$ 57,57	10,71 $\pm$ 24,45	12,97 $\pm$ 7,76
$\Delta$ -Triglicéridos	-1,56 $\pm$ 23,62	8,94 $\pm$ 30,24	20,19 $\pm$ 26,17	33,56 $\pm$ 30,08 <sup>a</sup>	-50,07 $\pm$ 16,90 <sup>b</sup>	-6,85 $\pm$ 48,39 <sup>a,b</sup>
$\Delta$ -Insulina	15,58 $\pm$ 29,89	1,16 $\pm$ 67,94	5,35 $\pm$ 60,32	41,33 $\pm$ 18,12	50,26 $\pm$ 13,44	35,23 $\pm$ 19,11
$\Delta$ -HOMA-IR	34,39 $\pm$ 45,07	12,44 $\pm$ 87,31	11,57 $\pm$ 68,34	60,53 $\pm$ 18,61	64,85 $\pm$ 9,73	35,39 $\pm$ 30,53
$\Delta$ -AGL	-9,79 $\pm$ 35,32	5,79 $\pm$ 22,55	-30,95	26,77 $\pm$ 35,90	-34,56 $\pm$ 56,96	-72,36 $\pm$ 104,49
$\Delta$ -Leptina	59,16 $\pm$ 26,62 <sup>d</sup>	31,42 $\pm$ 28,25 <sup>d,e</sup>	16,72 $\pm$ 30,49 <sup>e</sup>	50,50 $\pm$ 13,26	57,96 $\pm$ 7,68	40,54 $\pm$ 29,49
$\Delta$ -Adiponectina	-61,42 $\pm$ 76,60	-35,50 $\pm$ 55,12	-27,53 $\pm$ 22,57	-43,56 $\pm$ 76,91	-27,05 $\pm$ 28,33	-52,33 $\pm$ 55,12
$\Delta$ -PCR	-1,04 $\pm$ 92,24	12,44 $\pm$ 42,24	4,65 $\pm$ 50,02	40,84 $\pm$ 60,82	33,69 $\pm$ 48,76	58,94 $\pm$ 43,21

Los datos están expresados como media  $\pm$  DE.

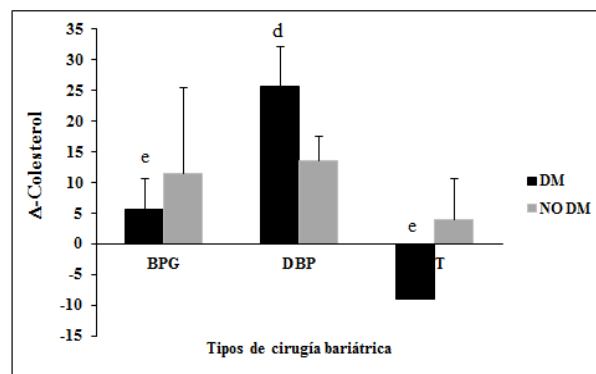
Distintas letras indican diferencias significativas entre los 3 tipos de cirugía en los pacientes obesos mórbidos ( $p < 0,05$ ) (a,b,c).



**Figura R-42.** Porcentaje de cambio de IMC ( $\Delta$ -IMC) en función del tipo de cirugía bariátrica y de la remisión de la DM.

#### 4.8.2. Porcentaje de cambio de colesterol

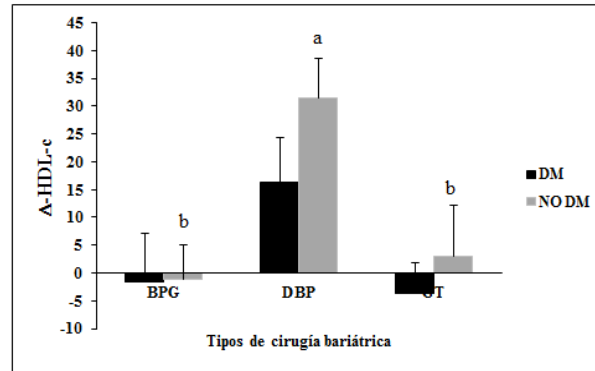
En el grupo de pacientes que siguen siendo diabéticos tras la cirugía, el colesterol ha presentado un mayor descenso en los sometidos a DBP frente a BPG y GT, aumentando en éstos últimos (BPG:  $5,62 \pm 12,06$  mg/dl vs. DBP:  $25,66 \pm 15,86$  mg/dl vs. GT:  $-9,06 \pm 18,83$  mg/dl) ( $p < 0,05$ ) (Figura R-43). En los que presentaron remisión de la DM, no se hallaron diferencias significativas en el porcentaje de cambio (Figura R-43).



**Figura R-43.** Porcentaje de cambio de colesterol ( $\Delta$ -Colesterol) en función del tipo de cirugía bariátrica y de la remisión de la DM.

#### 4.8.3. Porcentaje de cambio de HDL-c

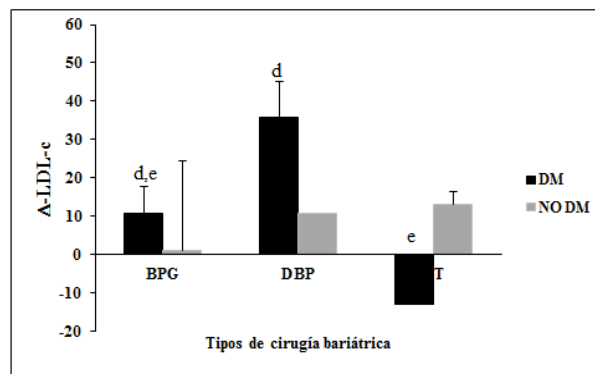
En los pacientes en los que remitió la DM, el HDL-c ha presentado un mayor descenso en los sometidos a DBP respecto a BPG y GT, en los cuales el HDL-c aumentó (BPG:  $-1,12 \pm 14,86$  mg/dl vs. DBP:  $31,39 \pm 14,28$  mg/dl vs. GT:  $3,06 \pm 24,20$  mg/dl) ( $p < 0,05$ ) (Figura R-44). En los pacientes que siguieron siendo diabéticos no se encontraron diferencias significativas en el porcentaje de cambio de HDL-c (Figura R-44).



**Figura R-44.** Porcentaje de cambio de HDL-c ( $\Delta$ -HDL-c) en función del tipo de cirugía bariátrica y de la remisión de la DM.

#### 4.8.4. Porcentaje de cambio de LDL-c

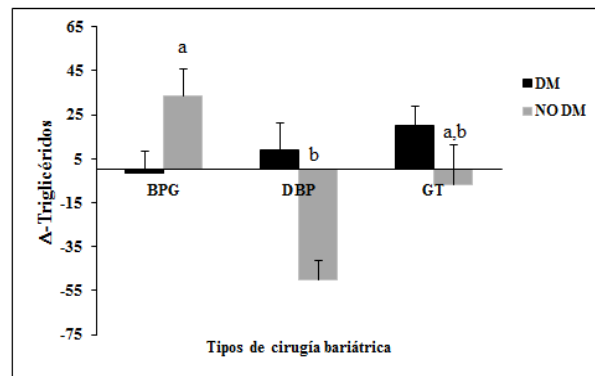
En el grupo de pacientes que siguieron siendo diabéticos, se ha producido un mayor descenso de LDL-c en los pacientes sometidos a DBP respecto a GT, en los cuales el LDL-c aumentó (BPG:  $10,54 \pm 17,69$  mg/dl vs. DBP:  $35,76 \pm 20,83$  mg/dl vs. GT:  $-12,9 \pm 34,66$  mg/dl) (Figura R-45). En los pacientes que presentaron remisión de la DM no hubo diferencias significativas en el porcentaje de cambio de LDL-c (Figura R-45).



**Figura R-45.** Porcentaje de cambio de LDL-c ( $\Delta$ -LDL-c) en función del tipo de cirugía bariátrica y de la remisión de la DM.

#### 4.8.5. Porcentaje de cambio de triglicéridos

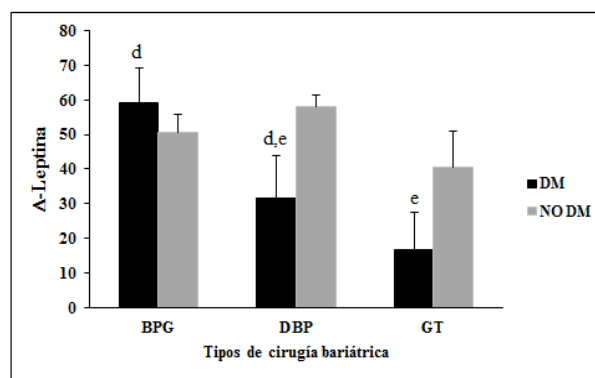
En el grupo de pacientes con remisión de DM, se ha producido un mayor descenso en los niveles de triglicéridos en aquellos sometidos a BPG respecto a DBP, en los cuales aumentaron los triglicéridos (BPG:  $33,56 \pm 30,08$  mg/dl vs. DBP:  $-50,07 \pm 16,9$  mg/dl vs. GT:  $-6,85 \pm 48,39$  mg/dl) ( $p < 0,05$ ) (Figura R-46).



**Figura R-46.** Porcentaje de cambio de triglicéridos ( $\Delta$ -Triglicéridos) en función del tipo de cirugía bariátrica y de la remisión de la DM.

#### 4.8.6. Porcentaje de cambio de leptina.

En el grupo de pacientes que siguieron siendo diabéticos tras la cirugía, se produjo un mayor descenso en los niveles de leptina en aquellos sometidos a BPG respecto a GT (BPG:  $59,16 \pm 26,62$  ng/ml vs. DBP:  $31,42 \pm 28,25$  ng/ml vs. GT:  $16,72 \pm 30,49$  ng/ml) ( $p < 0,05$ ) (Figura R-47). No se encontraron diferencias significativas en el porcentaje de cambio de leptina en el grupo que presentó remisión de la DM (Figura R-47).



**Figura R-47.** Porcentaje de cambio de leptina ( $\Delta$ -leptina) en función del tipo de cirugía bariátrica y de la remisión de la DM.

#### 4.9. Porcentaje de cambio de las variables analizadas en función de la remisión de la DM

En la Tabla R-9 se puede ver el porcentaje de cambio de las variables antropométricas, bioquímicas, de inflamación y péptidos reguladores en función de si se les resuelve o no la DM a los tres meses de la cirugía.

**Tabla R-9.** Porcentaje de cambio de las variables analizadas en función de la remisión de la DM a los tres meses de la cirugía.

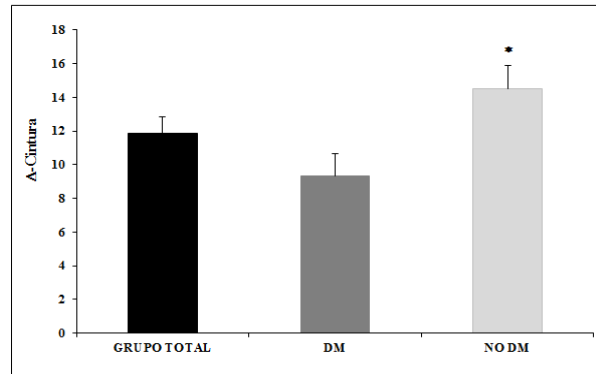
	GRUPO TOTAL	Resolución o no de la DM a los 3 meses	
		DM	NO DM
$\Delta$ -Peso	17,70 $\pm$ 6,68	15,59 $\pm$ 5,77	19,09 $\pm$ 6,99
$\Delta$ -IMC	17,70 $\pm$ 6,68	15,59 $\pm$ 5,77	19,09 $\pm$ 6,99
$\Delta$ -Cintura	11,86 $\pm$ 6,04	9,35 $\pm$ 5,61	14,53 $\pm$ 17,2*
$\Delta$ -Cadera	10,56 $\pm$ 51,11	9,53 $\pm$ 5,52	11,47 $\pm$ 4,88
$\Delta$ -TAS	9,26 $\pm$ 16,01	1,83 $\pm$ 15,05	15,79 $\pm$ 14,60 <sup>†</sup>
$\Delta$ -TAD	10,66 $\pm$ 15,44	7,40 $\pm$ 16,00	12,65 $\pm$ 16,05
$\Delta$ -Glucosa	22,03 $\pm$ 25,64	23,00 $\pm$ 27,47	18,73 $\pm$ 24,33
$\Delta$ -Colesterol	7,79 $\pm$ 21,46	5,28 $\pm$ 20,92	8,38 $\pm$ 22,19
$\Delta$ -HDL-c	3,86 $\pm$ 21,46	2,03 $\pm$ 19,78	5,48 $\pm$ 27,78
$\Delta$ -LDL-c	7,93 $\pm$ 33,53	6,66 $\pm$ 32,20	6,97 $\pm$ 37,88
$\Delta$ -Triglicéridos	6,62 $\pm$ 37,88	9,09 $\pm$ 27,48	-1,84 $\pm$ 46,45
$\Delta$ -Ácido úrico	-7,18 $\pm$ 80,48	-1,39 $\pm$ 32,43	-16,67 $\pm$ 117,45
$\Delta$ -AGL	-18,23 $\pm$ 66,56	-8,54 $\pm$ 30,29	-29,87 $\pm$ 83,10
$\Delta$ -Insulina	24,79 $\pm$ 42,16	10,80 $\pm$ 51,75	42,35 $\pm$ 18,12 <sup>¶</sup>
$\Delta$ -HOMA-IR	36,77 $\pm$ 4,23	22,48 $\pm$ 64,90	52,03 $\pm$ 25,25
$\Delta$ -Leptina	43,22 $\pm$ 28,67	35,47 $\pm$ 32,25	50,65 $\pm$ 23,32
$\Delta$ -Adiponectina	-48,08 $\pm$ 64,41	-41,30 $\pm$ 52,65	-55,12 $\pm$ 77,01
$\Delta$ -PCR	27,80 $\pm$ 58,83	6,50 $\pm$ 62,34	47,13 $\pm$ 47,82**

Los datos están expresados como media  $\pm$  DE.

Diferencias significativas entre los grupos de pacientes que continuaron siendo DM y los que se les resuelve la DM (\*P=0.012; <sup>†</sup>P=0.015; <sup>¶</sup>P=0.043; \*\* P=0.009).

#### 4.9.1. Porcentaje de cambio del perímetro de la cintura

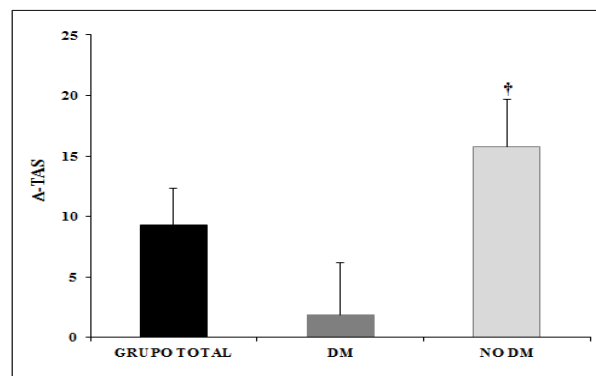
El porcentaje de disminución del perímetro de cintura es mayor en los pacientes que presentan remisión de la DM (NO DM:  $14,53 \pm 17,2$ cm vs. DM:  $9,35 \pm 5,61$ cm) ( $p=0,012$ ) (Figura R-48).



**Figura R-48.** Porcentaje de cambio del perímetro de la cintura ( $\Delta$ -cintura) en función de si se resuelve o no la DM a los tres meses tras cirugía.

#### 4.9.2. Porcentaje de cambio de la TAS

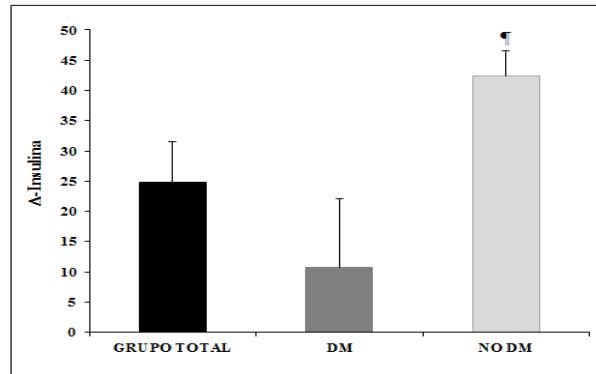
El porcentaje de disminución de la TAS es mayor en los pacientes que presentan remisión de la DM (NO DM:  $15,79 \pm 14,60$ mmHg vs. DM:  $1,83 \pm 15,05$ mmHg) ( $p=0,015$ ) (Figura R-49).



**Figura R-49.** Porcentaje de cambio de la TAS ( $\Delta$ -TAS) en función de si se resuelve o no la DM a los tres meses tras cirugía.

#### 4.9.3. Porcentaje de cambio de la insulina

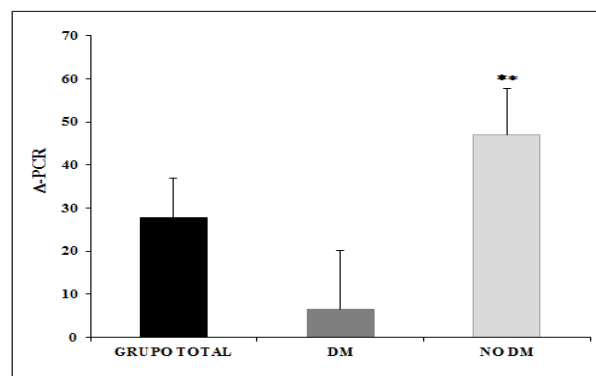
El porcentaje de disminución de la insulina es mayor en los pacientes que presentan remisión de la DM (NO DM:  $42,35 \pm 18,12 \mu\text{UI/ml}$  vs. DM:  $10,8 \pm 51,75 \mu\text{UI/ml}$ ) ( $p=0,043$ ) (Figura R-50).



**Figura R-50.** Porcentaje de cambio de la insulina ( $\Delta$ -Insulina) en función de si se resuelve o no la DM a los tres meses tras cirugía.

#### 4.9.4. Porcentaje de cambio de la PCR

El porcentaje de disminución de la PCR es mayor en los pacientes que presentan remisión de la DM (NO DM:  $47,13 \pm 47,82 \text{mg/l}$  vs. DM:  $6,50 \pm 62,34 \text{mg/l}$ ) ( $p=0,009$ ) (Figura R-51).



**Figura R-51.** Porcentaje de cambio de la PCR ( $\Delta$ -PCR) en función de si se resuelve o no la DM a los tres meses tras cirugía.

#### 4.10. Nivel de expresión génica basal de los genes incluidos en el estudio en función del tipo de cirugía bariátrica

En primer lugar analizamos si había diferencias significativas en los niveles de expresión génica en el tejido adiposo visceral (TAV) y subcutáneo (TAS) en función del tipo de cirugía bariátrica (Tabla R-10). No se han encontrado diferencias significativas en la expresión génica en el TAV o en TAS en función al tipo de cirugía realizada, a excepción de la IL-6.

**Tabla R-10.** Nivel de expresión génica basal en el tejido adiposo visceral (TAV) y subcutáneo (TAS) en función del tipo de cirugía bariátrica.

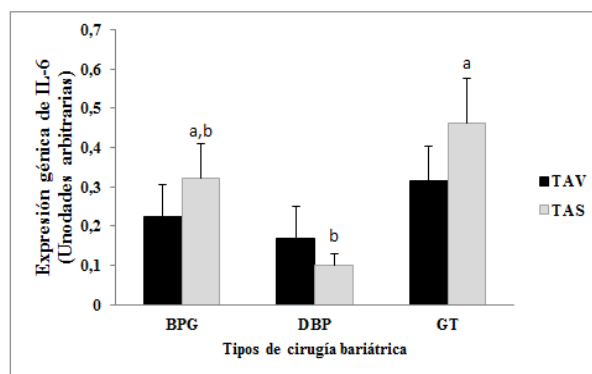
		BPG	DBP	GT
IL-6	TAV	0,2248 ± 0,3401	0,1674 ± 0,2827	0,3170 ± 0,3388
	TAS	0,3216 ± 0,3509 <sup>a,b</sup>	0,0997 ± 0,1004 <sup>b</sup>	0,4609 ± 0,4015 <sup>a</sup>
TNF- $\alpha$	TAV	0,0213 ± 0,0251	0,0469 ± 0,0850	0,0232 ± 0,0392
	TAS	0,0081 ± 0,0046	0,0080 ± 0,0054	0,0088 ± 0,0084
CD11B	TAV	0,1588 ± 0,0944	0,1086 ± 0,0762	0,1525 ± 0,1067
	TAS	0,1094 ± 0,1108	0,1332 ± 0,0590	0,1078 ± 0,0764
FASN	TAV	0,2394 ± 0,3551	0,2083 ± 0,1721	0,3499 ± 0,2841
	TAS	0,1430 ± 0,0833	0,1491 ± 0,1020	0,2361 ± 0,2057
BCL2	TAV	0,2135 ± 0,1589	0,1740 ± 0,1091	0,2723 ± 0,1760
	TAS	0,2090 ± 0,1285	0,1764 ± 0,0949	0,2033 ± 0,0793
CASP3	TAV	0,0611 ± 0,0463	0,0426 ± 0,0193	0,0739 ± 0,0693
	TAS	0,0374 ± 0,0147	0,0382 ± 0,1597	0,0474 ± 0,0267
PPAR $\gamma$	TAV	1,0580 ± 1,2996	0,6625 ± 0,3329	0,9571 ± 0,8347
	TAS	0,7342 ± 0,3341	0,6200 ± 0,3721	0,6913 ± 0,2530

Los datos están expresados como media  $\pm$  DE.

Diferentes letras indican diferencias significativas entre los tres grupos de pacientes en función del tipo de cirugía bariátrica ( $p < 0.05$ ) (a.b.c).

#### 4.10.1. IL-6

Los niveles de expresión génica de IL-6 fueron significativamente mayores en el TAS en aquellos pacientes sometidos a GT respecto a los intervenidos de DBP (GT:  $0,4609 \pm 0,4015$  vs. DBP:  $0,0997 \pm 0,1004$ ) ( $p < 0,05$ ). No hubo diferencias en los niveles de expresión génica de IL-6 en el TAV en función del tipo de cirugía bariátrica (Figura R-52).



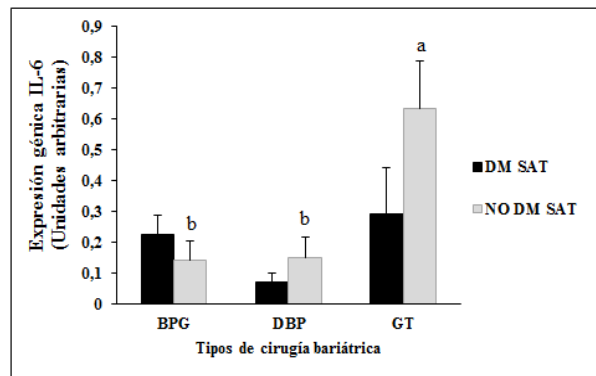
**FIGURA R- 52.** Niveles de expresión génica de IL-6 en TAV y TAS en función del tipo de cirugía bariátrica realizada.

## 4.11. Nivel de expresión génica basal en función del tipo de cirugía bariátrica y de la remisión de la DM

Posteriormente se realizó otro análisis estadístico para ver si había diferencias significativas en los niveles de expresión génica basales en el TAV o en TAS, en función del tipo de cirugía realizada y de la remisión de la DM a los 3 meses de la intervención (Tabla R-11).

### 4.11.1. IL-6

En el TAS de los pacientes en los que remitió la DM, aquellos sometidos a GT tenían unos niveles de expresión génica de IL-6 significativamente mayores que en los sometidos a BPG o DBP (GT:  $0,6317 \pm 0,3833$ , BPG:  $0,1416 \pm 0,1265$ , DBP:  $0,1502 \pm 0,1279$ ) ( $p < 0,05$ ) (Figura R-53). En el TAS de los pacientes que continuaron siendo diabéticos a los tres meses tras la cirugía bariátrica no se encontraron diferencias significativas en función del tipo de cirugía (Figura R-53).



**FIGURA R-53.** Niveles de expresión génica de IL-6 en el TAS en función del tipo de cirugía al que fueron sometidos y de si lograron remisión de la DM.

**Tabla R-11.** Niveles de expresión génica en el tejido adiposo visceral (TAV) y en el subcutáneo (TAS) en función del tipo de cirugía bariátrica y de la remisión de la DM a los 3 meses de la cirugía bariátrica.

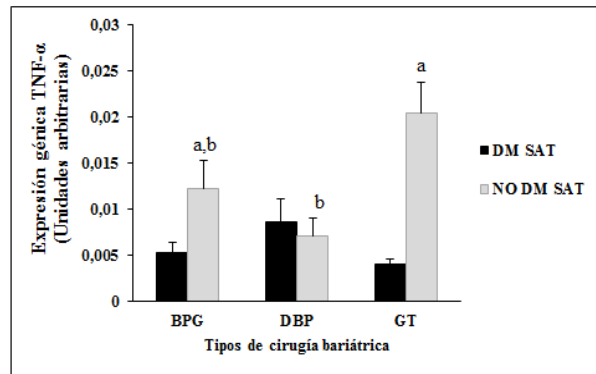
		DM			NO DM		
		BPG	DBP	GT	BPG	DBP	GT
IL6	TAV	0,1108±0,0718	0,0749±0,0828	0,2584±0,3863	0,2479±0,2363	0,2969±0,4166	0,3840±0,2897
	TAS	0,2260±0,1653	0,0709±0,0771	0,2901±0,3712	0,1416±0,1265 <sup>b</sup>	0,1502±0,1279 <sup>b</sup>	0,6317±0,3833 <sup>a</sup>
TNF-α	TAV	0,0125±0,0068	0,0701±0,1080	0,0357±0,0516	0,0245±0,0237	0,0144±0,0110	0,0089±0,0051
	TAS	0,0053±0,0029	0,0086±0,0063	0,0039±0,0015	0,0122±0,0060 <sup>a,b</sup>	0,0070±0,0039 <sup>b</sup>	0,0203±0,0058 <sup>a</sup>
CD11B	TAV	0,1127±0,0546	0,1038±0,0647	0,1873±0,1071	0,1868±0,1015	0,1144±0,0960	0,1127±0,0985
	TAS	0,0682±0,0303 <sup>e</sup>	0,1356±0,0690 <sup>d</sup>	0,0784±0,0269 <sup>e</sup>	0,2185±0,1928	0,1295±0,0498	0,1470±0,1047
FASN	TAV	0,2235±0,2352	0,2510±0,1683	0,3910±0,3198	0,1910±0,1684	0,1484±0,1770	0,3029±0,2534
	TAS	0,1124±0,0603	0,1174±0,0864	0,1947±0,1335	0,1570±0,0452	0,2046±0,1153	0,2844±0,2739
BCL2	TAV	0,2865±0,1946	0,2477±0,2097	0,2098±0,1136	0,1759±0,0828 <sup>a,b</sup>	0,1240±0,0895 <sup>b</sup>	0,3004±0,1387 <sup>a</sup>
	TAS	0,2007±0,1507	0,1766±0,1007	0,2011±0,0922	0,1731±0,1276	0,1759±0,0987	0,2061±0,6668
CASP3	TAV	0,0533±0,0227	0,0457±0,0200	0,0915±0,0912	0,0689±0,0542	0,0382±0,0195	0,0538±0,0250
	TAS	0,035±0,0141	0,0416±0,0155	0,0353±0,0176	0,0368±0,0160	0,0322±0,0170	0,0636±0,0295
PPARγ	TAV	1,5952±1,9550	0,7846±0,3301	1,0556±1,0932	0,8496±0,7587	0,4915±0,2806	0,8445±0,4510
	TAS	0,7437±0,4739	0,6263±0,3644	0,6861±0,2993	0,7265±0,2794	0,6090±0,4425	0,6982±0,2024

Los datos están expresados como media ± DE.

Distintas letras indican diferencias significativas entre los tres tipos de cirugía bariátrica en función de si se les resuelve (a.b) o no la diabetes (d.e); (p<0.05).

#### 4.11.2. TNF- $\alpha$

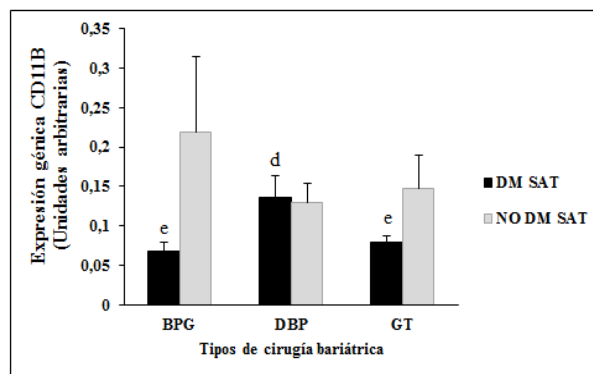
La expresión génica de TNF- $\alpha$  en el TAS de los pacientes que lograron remisión de la DM fue mayor en aquellos sometidos a GT respecto a los sometidos a DBP (GT:  $0,0203 \pm 0,0058$ , DBP:  $0,0070 \pm 0,0039$ , BP:  $0,0122 \pm 0,0060$ ) ( $p < 0,05$ ) (Figura R-54).



**FIGURA R-54.** Niveles de expresión génica de TNF- $\alpha$  en el TAS en función del tipo de cirugía al que fueron sometidos y de la resolución de la DM.

#### 4.11.3. CD11B

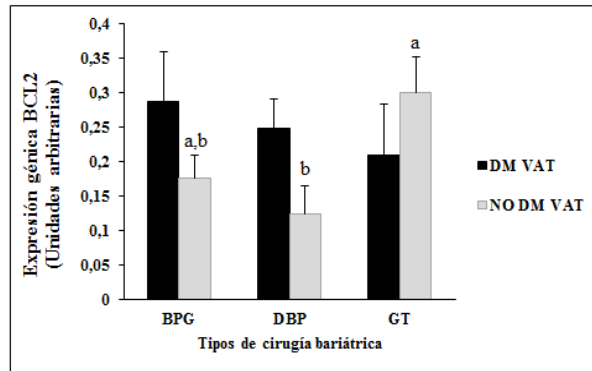
A diferencia del resto de los genes, en el TAS de los pacientes que siguieron siendo diabéticos a los 3 meses de la cirugía bariátrica, los niveles de expresión génica de CD11B fueron significativamente mayores en los sometidos a DBP (DBP:  $0,1356 \pm 0,0690$  vs. BPG:  $0,0682 \pm 0,0303$  y GT:  $0,0784 \pm 0,0269$ ) ( $p < 0,05$ ) (Figura R-55).



**FIGURA R-55.** Nivel de expresión génica de CD11b en el TAS en función del tipo de cirugía al que fueron sometidos y de la remisión de la DM.

#### 4.11.4. BCL2

En el TAV de los pacientes en los que remitió la DM, la expresión génica de BCL2 fue significativamente mayor en los pacientes sometidos a GT (GT:  $0,3004 \pm 0,1387$ , DBP:  $0,1240 \pm 0,0895$  vs. BPG:  $0,1759 \pm 0,0828$ ) ( $p < 0,05$ ) (Figura R-56).



**FIGURA R-56.** Niveles de expresión génica de BCL2 en el TAV en función del tipo de cirugía y de la remisión de la DM.

## 4.12. Nivel de expresión génica basal en función de la remisión de la DM

En la Tabla R-12 se muestra el nivel de expresión génica en el TAV y TAS en función de la remisión de la DM a los 3 meses de la cirugía bariátrica.

**Tabla R-12.** Nivel de expresión génica basal en el TAV y TAS en función de la remisión de la DM a los 3 meses de la cirugía.

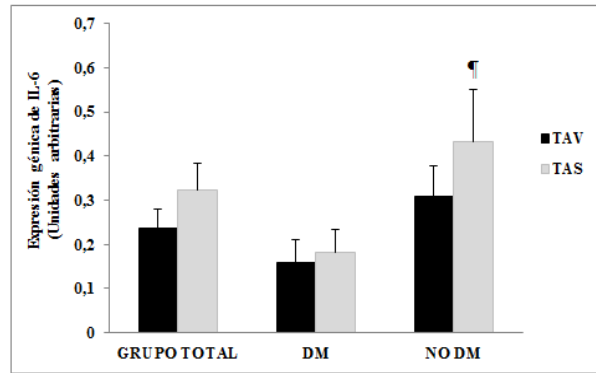
		GRUPO TOTAL	Resolución o no de la DM a los 3 meses	
			DM	NO DM
IL6	TAV	0,2355±0,3147	0,1595±0,2414	0,3079±0,2982
	TAS	0,3240±0,3834	0,1820±0,2335	0,4317±0,4555 <sup>¶</sup>
TNF-α	TAV	0,0272±0,0503	0,0376±0,0681	0,0150±0,0156
	TAS	0,0084±0,0059	0,0060±0,0043	0,0118±0,0074*
CD11B	TAV	0,1437±0,0965	0,1475±0,0924	0,1343±0,0979
	TAS	0,1149±0,0846	0,0943±0,0513	0,1603±0,1174 <sup>†</sup>
FASN	TAV	0,2549±0,2888	0,2808±0,2539	0,2153±0,2041
	TAS	0,1675±0,1398	0,1392±0,0990	0,2142±0,1866
BCL2	TAV	0,2206±0,1590	0,2375±0,1769	0,2040±0,1280
	TAS	0,2031±0,1132	0,1948±0,1089	0,1792±0,0925
CASP3	TAV	0,0584±0,0500	0,0625±0,0586	0,0531±0,0359
	TAS	0,0415±0,0198	0,0389±0,0165	0,0458±0,0256
PPARγ	TAV	0,8906±0,9537	1,0923±1,2711	0,7266±0,5286
	TAS	0,6820±0,3115	0,6772±0,3601	0,6586±0,2880

Los datos están expresados como media ± DE.

Diferencias significativas en los niveles de expresión génica entre los pacientes DM que se les resuelve la DM o no a los 3 meses tras la cirugía bariátrica: <sup>¶</sup>p=0.089; \*p=0.025; <sup>†</sup>p=0.056.

### 4.12.1. IL-6

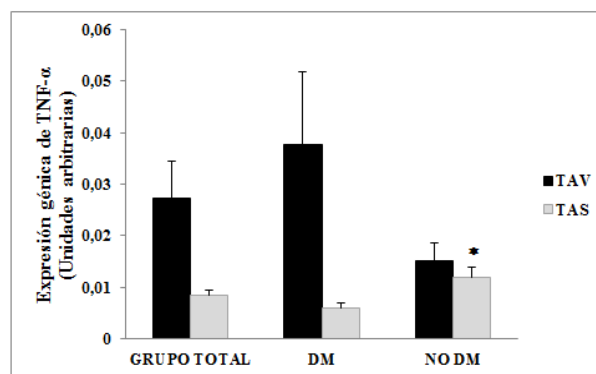
La expresión génica de IL-6 en el TAS fue significativamente mayor en los pacientes con remisión de DM frente a los que siguieron siendo diabéticos (NO DM: 0,4317±0,4555 vs. DM: 0,1820±0,2335) (p=0,036) (Figura R-57). En el TAV no hubo diferencias en la expresión de IL-6 (Figura R-57).



**FIGURA R- 57.** Niveles de expresión génica de IL-6 en el TAV y TAS en función de la remisión o no de la DM.

#### 4.12.2. TNF- $\alpha$

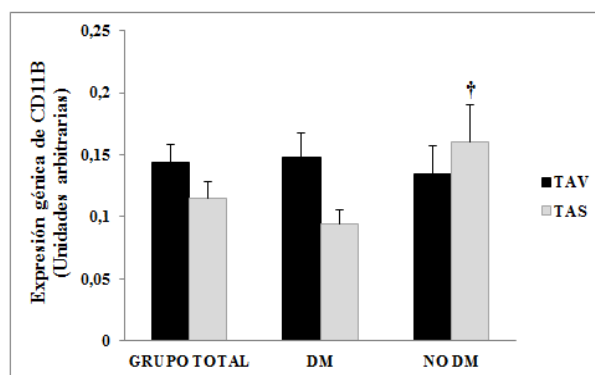
La expresión génica de TNF- $\alpha$  en el TAS fue significativamente mayor en los pacientes con remisión de la DM (NO DM:  $0,0118 \pm 0,0074$  vs. DM:  $0,0060 \pm 0,0043$ ) ( $p=0,001$ ) (Figura R-58). En el TAV no hubo diferencias significativas en la expresión de TNF- $\alpha$  (Figura R-58).



**FIGURA R-58.** Niveles de expresión génica de TNF- $\alpha$  en TAV y TAS en función de la remisión o no de la DM.

#### 4.12.3. CD11B

La expresión génica de CD11B en TAS fue significativamente mayor en los pacientes con remisión de la DM frente a los que siguieron siendo diabéticos (NO DM:  $0,1603 \pm 0,1174$  vs. DM:  $0,0943 \pm 0,0513$ ) ( $p=0,048$ ) (Figura R-60). No hubo diferencias significativas en la expresión de CD11B en el TAV.



**FIGURA R-59.** Nivel de expresión génica de CD11B en TAV y TAS en función de la remisión o no de la DM.

### 4.13. Asociación entre los niveles de expresión génica y las variables basales del estudio

Se han encontrado distintas correlaciones significativas entre los niveles de expresión génica, tanto en TAV como en TAS, con las variables basales antropométricas, bioquímicas, de inflamación y péptidos reguladores. En la Tabla R-13 se muestran sólo las correlaciones significativas encontradas.

**Tabla R-13.** Correlaciones bivariadas entre los niveles de expresión génica y las variables basales analizadas.

	IL6 TAS	TNF $\alpha$ TAV	CD11B TAS	CD11B TAV	FASN TAV	PPAR $\gamma$ TAV	PPAR $\gamma$ TAS
<b>Peso</b>	-0,402 (0,011)	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns	0,362 (0,020)
<b>IMC</b>	-0,366 (0,022)	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns	0,317 (0,044)
<b>Cintura</b>	-0,383 (0,023)	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns
<b>Cadera</b>	-0,539 (0,001)	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns
<b>Glucosa</b>	-0,377 (0,017)	0,450 (0,002)	0,517 (<0,001)	Ns	Ns	Ns	Ns
<b>HOMA-IR</b>	Ns	Ns	0,357 (0,024)	0,444 (0,003)	Ns	Ns	Ns
<b>AGL</b>	Ns	0,438 (0,022)	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns
<b>Leptina</b>	Ns	Ns	-0,415 (0,035)	Ns	0,387 (0,042)	0,406 (0,032)	Ns

#### 4.14. Asociaciones entre los niveles de expresión génica y las variables analizadas a los tres meses tras la cirugía bariátrica.

En la Tabla R-14 podemos observar las distintas correlaciones significativas encontradas entre los niveles de expresión génica, tanto en TAV como en TAS, con las variables antropométricas, bioquímicas, de inflamación y péptidos reguladores analizados tras tres meses de la cirugía bariátrica.

**Tabla R-14.** Correlaciones bivariadas entre los niveles de expresión génica y las variables analizadas a los tres meses de la cirugía bariátrica.

	IL-6 TAS	CD11B TAS	FASN TAV	FASN SAT	BCL2 TAV	BCL2 TAS	CASP3 TAV	PPAR $\gamma$ TAV
<b>Peso</b>	Ns	Ns	Ns	0,331 (0,042)	Ns	Ns	Ns	Ns
<b>IMC</b>	Ns	Ns	Ns	0,347 (0,035)		Ns	Ns	Ns
<b>Cadera</b>	-0,346 (0,036)	Ns	Ns		-0,429 (0,004)	Ns	Ns	Ns
<b>Glucosa</b>	Ns	-0,400 (0,014)	Ns	Ns	0,342 (0,027)	Ns	Ns	Ns
<b>Ácido úrico</b>	Ns		Ns	Ns	0,450 (0,003)	Ns	0,361 (0,020)	0,575 ( $<0,001$ )
<b>Colesterol</b>	Ns	-0,374 (0,025)	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns
<b>Triglicéridos</b>	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns	0,361 (0,021)	Ns
<b>HDL-c</b>	Ns	Ns	0,363 (0,020)	Ns	Ns	0,336 (0,042)	Ns	Ns
<b>AGL</b>	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns	0,445 (0,049)
<b>Adiponectina</b>	Ns	Ns	0,424 (0,006)	0,465 (0,004)	Ns	Ns	Ns	Ns
<b>PCR</b>	-0,376 (0,026)	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns

#### 4.15. Asociación entre los niveles de expresión génica y los porcentajes de cambio ( $\Delta$ ) de las variables analizadas

Se ha analizado la asociación entre los niveles de expresión génica de los distintos genes y el porcentaje de cambio ( $\Delta$ ) de las diferentes variables antropométricas, bioquímicas, de inflamación y péptidos reguladores a los tres meses tras la cirugía bariátrica. Estas asociaciones fueron ajustadas por el tipo de cirugía bariátrica. En la Tabla R-15 se pueden observar las correlaciones significativas encontradas. No se encontraron otras correlaciones significativas ni en el TAS ni en el TAV.

**Tabla R-15.** Correlaciones bivariadas entre los niveles de expresión génica y los porcentajes de cambio de las diferentes variables analizadas a los 3 meses de la cirugía.

	IL-6 TAS	TNF- $\alpha$ TAS	CD11B TAS	FASN TAS	CASP3 TAS
$\Delta$ -Cintura	0,387 (0,035)	Ns	Ns	Ns	0,350 (0,049)
$\Delta$ -HOMA-IR	Ns	Ns	0,391 (0,027)	Ns	Ns
$\Delta$ -Colesterol	Ns	Ns	Ns	-0,358 (0,038)	Ns
$\Delta$ -PCR	0,411 (0,017)	0,446 (0,012)	Ns	Ns	Ns
$\Delta$ -Adiponectina	-0,464 0,007	Ns	Ns	Ns	Ns

#### **4.16. Análisis de regresión logística en función de la resolución o no de la DM a los tres meses tras la cirugía bariátrica**

Se realizaron diferentes modelos de regresión logística para ver que variables se asociaban con la resolución o no de la DM a los tres meses de la cirugía bariátrica. De todas las realizadas, se ha podido comprobar como la variable que se asoció con la resolución o no de la DM después de 3 meses de la cirugía bariátrica (no=0, si=1) fueron los niveles de expresión génica de TNF- $\alpha$  en SAT ( $B=-294,8$ ,  $p=0,014$ ) (Cox-Snell  $R^2=0,324$ ), después de ajustar el modelo por el sexo, la edad, aquellas variables basales en las que había diferencias entre los sujetos que experimentaban o no resolución de la DM (triglicéridos, adiponectina y los niveles de expresión génica de IL-6 y CD11B en TAS) y el tipo de cirugía bariátrica.

## 5. DISCUSIÓN

## 5.1. Situación basal

Todos los pacientes incluidos en nuestro estudio eran obesos mórbidos con diabetes mellitus tipo 2, los cuales fueron divididos en tres grupos en función al tipo de cirugía bariátrica al que fueron sometidos y en función de si presentaban o no remisión de DM a los tres meses de la intervención. Como hemos podido comprobar, en función del tipo de cirugía bariátrica realizada sólo existían diferencias significativas en parámetros antropométricos como son el peso, el IMC, la cintura y la cadera. En concreto, los pacientes sometidos a DBP eran los que tenían mayor IMC, cintura y cadera. La DBP es la técnica quirúrgica malabsortiva más empleada en la actualidad. Al ser una técnica con mayor morbimortalidad que otras, los expertos recomiendan su indicación sobre todo en pacientes con mayor IMC y, especialmente, en pacientes superobesos ( $\text{IMC} > 50 \text{kg/m}^2$ ), en los que la pérdida de peso y la resolución de comorbilidades alcanza diferencias significativas frente a otras técnicas como el BPG (*Prachand et al, 2010, Topart et al, 2013*). Por otra parte, no había diferencias significativas en ninguno de los parámetros bioquímicos estudiados en función del tipo de cirugía al que fueron sometidos, a excepción del nivel de AGL, que era significativamente más bajo en el grupo de GT y más alto en el grupo de BPG. Altos niveles de estos AGL se encuentran asociados a una mayor obesidad y a la diabetes (*Soriguer et al, 2009*).

Tampoco se encontraron diferencias fenotípicas basalmente en el grupo de pacientes que luego alcanzaron remisión de la DM a los tres meses respecto a los pacientes que seguían siendo diabéticos, ya que no hubo diferencias en peso, IMC, cintura ni cadera. En los parámetros bioquímicos analizados no se encontraron diferencias, excepto en los niveles de TG basales, que eran significativamente más altos en los pacientes que seguían siendo diabéticos a los tres meses de la cirugía. La hipertrigliceridemia se considera un factor de riesgo cardiovascular emergente. Algunos autores defienden que la hipertrigliceridemia postprandial parece estar más relacionada con el riesgo cardiovascular que la hipertrigliceridemia en ayunas (*Kannel et al, 2009*). En un trabajo de nuestro grupo se ha puesto de manifiesto que la hipertrigliceridemia postprandial predice la mejoría de la IR, aún más que los clásicos parámetros antropométricos,

hormonales o inflamatorios (*Tinahones et al, 2013*). Además, recientemente se está comprobando como una mayor producción de triglicéridos en ayunas se encuentra asociado a la presencia de diabetes y a un peor pronóstico del riesgo cardiovascular. Entre otras cosas, se ha podido comprobar como los sujetos con obesidad mórbida y DM presentan una mayor secreción intestinal de lipoproteínas ricas en triglicéridos en ayunas (*Soriguer et al, 2010*).

Además, hemos encontrado que los pacientes que presentaban remisión temprana de la DM, tenían niveles de adiponectina significativamente más altos basalmente. La adiponectina es una citoquina con acción insulinosensibilizadora que se expresa sobre todo en TAS y actúa a nivel de hígado, músculo esquelético y células endoteliales. Algunos estudios han observado que se produce un aumento de la adiponectina tras el BPG y la DBP, y que su aumento es inversamente proporcional al descenso de la masa grasa, prediciendo la mejora de la sensibilidad a la insulina (*Cummings, 2009*).

Por último, los parámetros de inflamación y los péptidos reguladores no presentaron niveles basales diferentes en el grupo de pacientes que obtuvieron remisión de DM frente a los que siguieron siendo diabéticos.

## **5.2. Evolución de la DM tras la cirugía bariátrica**

En la segunda parte de nuestro estudio, hemos analizado los cambios en las variables antropométricas, bioquímicas, de inflamación y de los péptidos reguladores a los tres meses de la cirugía bariátrica.

A los tres meses de la intervención, los pacientes con remisión precoz de la DM no diferían antropométricamente de los pacientes que seguían siendo diabéticos. Tampoco había diferencias en los parámetros bioquímicos. Sin embargo, si encontramos diferencias estadísticamente significativas en la PCR, ya que ésta estaba más elevada en los pacientes que seguían siendo diabéticos. De acuerdo con la evidencia existente, la inflamación del tejido adiposo parece ser el nexo de unión entre la obesidad y el desarrollo de complicaciones cardiometabólicas. Se ha comprobado

que en obesos mórbidos con resistencia a la insulina, el TAV está significativamente más infiltrado por macrófagos proinflamatorios que en aquellos que no tienen IR (*Barbarroja et al, 2010*).

Además, hemos comprobado que independientemente de la técnica quirúrgica empleada, en todos los pacientes los parámetros antropométricos evolucionan favorablemente, aunque los sometidos a BPG son los que tienen un mayor descenso del IMC a los tres meses de la cirugía. Sin embargo, en las series publicadas se describe una mayor pérdida de peso con la DBP (*Consenso SEEDO-SECO, 2004*).

A nivel del metabolismo lipídico, los pacientes sometidos a DBP presentaban un descenso significativo del HDL-c y LDL-c frente al grupo de GT, en los que ambas lipoproteínas aumentaban ligeramente a los tres meses de la intervención. Asimismo, el cambio que se produce en los niveles de TG es significativamente distinto en función del tipo de cirugía, aumentando en los sometidos a DBP y disminuyendo especialmente con el BPG. Los cambios en los lípidos séricos podrían ser explicados por el mayor componente malabsortivo de la DBP, especialmente de los lípidos. En cuanto a los AGL, mientras que en el grupo de GT se observa un aumento significativo, en el grupo sometido a BPG se muestra un descenso de dichos AGL. Al igual que en nuestro estudio, otros autores han demostrado un efecto deletéreo de la DBP sobre el metabolismo lipídico, así como el aumento de AGL inicial en la GT. Esto podría ser el resultado de dos fenómenos. Por un lado, se postula que la exclusión del duodeno y el efecto estimulador de hormonas gastrointestinales que se produce tras la DBP y el BPG, produce cambios que pueden afectar al metabolismo lipídico, cosa que no ocurriría con la GT, en la cual no se produce cambio anatómico del intestino. Por otro lado, la mayor pérdida de peso con el BPG y la DBP puede estar asociada a unos menores niveles de AGL en sangre (*Garrido-Sánchez et al, 2012*).

A nivel del metabolismo hidrocarbonado, hemos observado una disminución de glucemia basal, insulinemia y del HOMA-IR en las tres técnicas quirúrgicas estudiadas, aunque no se han alcanzado significación estadística entre ellas. El mayor descenso en la insulinemia en ayunas se produjo en los pacientes con remisión precoz de DM. El BPG es el que ha producido un descenso del HOMA-IR y de la insulinemia más

importante. En este sentido, muchos estudios han observado tasas de resolución de DM superiores tras BPG frente a GT (*Chouillard et al, 2011*).

### **5.3. Relación entre la expresión de genes relacionados con la inflamación, lipogénesis y apoptosis del tejido adiposo con la evolución metabólica tras la cirugía bariátrica**

En nuestro estudio se demuestra por primera vez que los pacientes con obesidad mórbida y DM que mantienen el tratamiento con metformina a los tres meses de la cirugía, son aquellos que tenían una menor expresión de mRNA de genes implicados en la inflamación en TAS antes de la intervención.

Hemos analizado biopsias pareadas de TAV y TAS de los pacientes intervenidos de cirugía bariátrica para estudiar si existe un patrón de expresión específica en cada uno de dichos tejidos que se asocie a la evolución de la DM tras la cirugía. En concreto hemos analizado distintos marcadores lipídicos, de inflamación, apoptosis y de infiltración de macrófagos. Hemos comprobado como nuestros pacientes presentaban diferencias significativas basales en el TAS en función de la remisión o no de DM a los tres meses de la cirugía. De esta forma, encontramos que los pacientes que tras la intervención lograban remisión de DM, son los que tenían al inicio mayor expresión de IL-6, TNF $\alpha$  y CD11b. Hay evidencias de que la inflamación crónica del tejido adiposo se asocia con insulinoresistencia (*Schenk et al, 2008*). Sin embargo, no todos los depósitos grasos son iguales. Se ha demostrado que el TAV es más patogénico que el TAS y contribuye más en la génesis de insulinoresistencia (*Gastaldelli et al, 2002*). Nuestros resultados muestran que la expresión de marcadores inflamatorios es mayor en el TAV, lo que nos sugiere que el TAV puede estar contribuyendo de forma más importante que el TAS a la inflamación crónica de bajo grado asociada a la obesidad (*Walker et al, 2014*). Por otra parte, no hemos encontrado diferencias significativas ni en el TAV ni el TAS en la expresión de marcadores de adipogénesis como FASN o PPAR $\gamma$ , ni en marcadores de apoptosis como CASP3. Otros estudios han demostrado un aumento en la expresión de genes proapoptóticos en sujetos con sobrepeso y

obesidad, tanto en TAV como TAS (*Tinahones et al, 2013*), lo cual podría implicar a estas moléculas en la remisión de la DM. De igual manera, previamente se había mostrado como la lipogénesis *de novo* podría estar implicada en la mejora de las variables antropométricas de los obesos mórbidos tras la cirugía (*Garrido-Sánchez L et al, 2012*). Sin embargo, en el presente estudio no hemos encontrado indicios de que la posible implicación de la expresión de marcadores de apoptosis y de lipogénesis en la resolución de la DM.

Dada la importante asociación entre obesidad, insulinoresistencia y DM, numerosos expertos han centrado su atención en el tejido adiposo. Sin embargo, se desconoce el mecanismo exacto por el cual la DM se asocia a la obesidad. Es conocida la existencia de una importante variabilidad interindividual en la capacidad de expansión del tejido adiposo subcutáneo en humanos, y ésta parece ser clave, ya que parece ejercer un papel protector por su capacidad para almacenar el exceso de calorías de la dieta (*Corvera et al, 2014*). Esta característica del tejido adiposo subcutáneo podría ser clave en el desarrollo de la DM. Sin embargo, por otro lado hemos podido comprobar que la inflamación del TAS no está asociada con el aumento de marcadores de inflamación en suero, ya que los pacientes con obesidad mórbida que seguían siendo diabéticos a los tres meses de la cirugía presentaban un mayor nivel de PCR antes y después de la cirugía que los pacientes con remisión de DM, y sin embargo, tenían una menor expresión de marcadores inflamatorios en TAS. Esto nos está sugiriendo que no es el tejido adiposo subcutáneo el principal responsable de la presencia de la inflamación crónica de bajo grado que se observa en la obesidad. Además, en nuestro estudio hemos comprobado como la expresión de TNF- $\alpha$  se encuentra más elevado en el TAV que en el TAS, lo cual nos puede indicar que el TAV contribuye de forma más importante a la inflamación, y por consiguiente a la génesis de la resistencia a la insulina.

Dada la alta prevalencia de DM en los pacientes con obesidad, numerosas líneas de investigación tratan de identificar los mediadores moleculares que intervienen en el desarrollo de la resistencia a la insulina que precede a la DM. Sin embargo, se desconoce el mecanismo exacto que une a estas dos enfermedades tan prevalentes. En los últimos años, se ha producido un viraje de una visión fisiopatológica

glucocéntrica a una lipocéntrica, en la que la disfunción del adipocito da lugar a la secreción de moléculas proinflamatorias como el TNF- $\alpha$ . Éste es conocido por sus efectos negativos sobre el metabolismo glucémico y lipídico, interfiriendo en la utilización de la glucosa, así como en la correcta oxidación de ácidos grasos. El TNF- $\alpha$  es reconocido como un actor principal en el desarrollo de resistencia a la insulina asociada a la obesidad (*Hotamisligil, 1999*). Sin embargo, en este estudio hemos encontrado que los pacientes con remisión precoz de la DM tenían una mayor expresión basal de TNF- $\alpha$  en el TAS que los que no presentan remisión precoz. Además, en la literatura existe controversia sobre el papel del TNF- $\alpha$  producido en el TAS, ya que algunos autores defienden que en humanos esta molécula se expresa de forma débil a este tejido adiposo, y que su expresión no siempre varía con la obesidad (*Koistinen et al, 2000*). A diferencia de nuestros resultados, otros estudios han observado que la expresión de TNF- $\alpha$  es similar en el TAS y en el TAV (*Dusserre et al, 2000*).

La resistencia a la insulina induce al adipocito a secretar una serie de moléculas quimioatrayentes que promueven la infiltración de macrófagos en el tejido adiposo. Como hemos comentado anteriormente, el TAV parece contribuir de forma más importante a la inflamación presente en los obesos mórbidos que el TAS. A este respecto, hemos encontrado una mayor expresión de CD11B, un marcador de infiltración de macrófagos, en el TAV. Esto está en concordancia con otros estudios que demuestran que la infiltración de macrófagos ocurre mayormente en los depósitos de grasa visceral y en menor proporción en los subcutáneos (*Barbarroja et al 2010, Harman-Boehm et al, 2007*), estando asociada esta infiltración con la presencia de resistencia a la insulina.

La hipertrofia y la hiperplasia del tejido adiposo parecen generar cierto grado de hipoxia que desencadena en inflamación y en un incremento del estrés oxidativo. En estas condiciones, los macrófagos pasan de un estado antiinflamatorio a un estado proinflamatorio. Esta conversión está inducida por las citoquinas segregadas por el propio adipocito así como por la IL-6. Sin embargo, en nuestros pacientes no hemos

encontrado diferencias significativas en la expresión de IL-6 entre el TAV y el TAS, lo cual puede sugerirnos que la contribución de la IL-6 de ambos tejidos al estado de insulinoresistencia es similar. En esta línea, otros investigadores han encontrado que la expresión de IL-6 es significativamente superior en el TAV de los obesos con insulinoresistencia. Aunque se reconoce que la producción de IL-6 está incrementada en la obesidad, su papel modulador de la sensibilidad a la insulina es poco conocido en el tejido adiposo y en otros tejidos como el hígado y músculo esquelético (*Fève et al, 2009*). La presencia de IL-6, junto con algunos factores nucleares parece predecir la presencia de complicaciones metabólicas asociadas a la obesidad (*Barbarroja et al, 2010*).

El mecanismo fisiopatológico por el cual se produce remisión de la DM tras la cirugía de la obesidad no se conoce aún con exactitud (*Rubino et al, 2010*). Fenotípicamente, antes de ser intervenidos de cirugía bariátrica no parece haber diferencias entre los pacientes que experimentan una remisión de la DM y los que no. Nuestros pacientes no presentaban diferencias antropométricas ni analíticas significativas distintas ni basalmente ni a los tres meses después de la cirugía, excepto en dos parámetros. Uno de ellos eran los niveles de triglicéridos, los cuales eran significativamente más altos en el grupo de pacientes que siguieron siendo diabéticos tras la intervención. El otro parámetro diferencial era la PCR, ya que ésta estaba significativamente más alta en los que siguieron siendo diabéticos.

El resultado principal de nuestro estudio es que el perfil inflamatorio del TAS está asociado con la evolución de la DM tras la cirugía bariátrica. Hemos podido observar que la expresión de IL-6, TNF- $\alpha$  y CD11B era significativamente más alta en el TAS de aquellos obesos mórbidos que experimentaron remisión de la DM. Aquellos que seguían siendo diabéticos a los tres meses de la cirugía tenían unos niveles más bajos de expresión de marcadores de inflamación en TAS. Más aun, cuando ajustamos en un modelo de regresión logística, era la expresión de TNF- $\alpha$  en el TAS el que se asociaba con la mejoría de la DM tras la cirugía bariátrica. En este sentido, la expresión de TNF- $\alpha$  del TAS podría usarse como marcador indirecto de mejoría o remisión de DM tras la cirugía bariátrica. Por lo tanto, el TAS parece jugar un papel esencial en la evolución de los pacientes con obesidad mórbida tras la cirugía bariátrica. En un reciente estudio se

ha demostrado que tres meses después de un bypass gástrico el aumento de la sensibilidad a la insulina está asociado al aumento de la actividad de AMPK y el descenso del estrés oxidativo en el TAS (Xu et al, 2015).

A partir de nuestros resultados podemos hipotetizar que cuando los marcadores de inflamación están elevados en el TAS, la cirugía bariátrica puede inducir un descenso en la inflamación, mejorando de esta forma la resistencia a la insulina. Sin embargo, si el TAS no está inflamado antes de la intervención, quiere decir que la inflamación no está modificando la insulinoresistencia de estos pacientes, con lo cual la DM de estos pacientes estará menos condicionada por los resultados de la cirugía bariátrica.

Nuestros hallazgos pueden tener diversas implicaciones. En primer lugar, distintos perfiles inflamatorios del TAS pueden indicar diferentes mecanismos de desarrollo de la DM en los obesos mórbidos. En segundo lugar, pacientes con características fenotípicas similares pueden tener perfiles de expresión génica diversos. En nuestro estudio hemos incluido una población de pacientes con obesidad mórbida y DM con características antropométricas similares, que han mostrado tener distintos perfiles de expresión de marcadores de inflamación del tejido adiposo. Esto parece estar relacionado con la probabilidad de remisión precoz de la DM tras la cirugía bariátrica.

La capacidad de predecir qué pacientes se beneficiarían más de la cirugía bariátrica podría tener grandes implicaciones en la práctica clínica. La evaluación del riesgo-beneficio es esencial en toda intervención médica y garantiza la calidad asistencial, más aún de cara al complejo paciente con obesidad mórbida. El tratamiento quirúrgico de la obesidad ha demostrado disminuir la mortalidad global de los pacientes con obesidad (Sjöström et al, 2007). La cirugía bariátrica supone la remisión de DM en un alto porcentaje de pacientes pero existe un grupo no desdeñable de DM2 que no mejoran o recidivan tras la intervención. Por ello, la identificación de marcadores clínicos o analíticos prequirúrgicos que permitan identificar a aquellos pacientes que se pueden beneficiar más de la cirugía bariátrica es de gran importancia.

En conclusión, nuestro estudio muestra que aquellos pacientes que experimentan una remisión precoz de la DM tras la cirugía bariátrica son los que tienen un peor perfil

inflamatorio en el TAS. Desconocemos cuál es el mecanismo exacto que origina estos dos fenotipos metabólicos, pero puede ser que la etiología de la DM en estos dos grupos de pacientes sea distinta, condicionando diferentes respuestas a la intervención quirúrgica. Por otra parte, nuestros resultados coinciden con la literatura publicada al respecto, demostrando que el TAV contribuye de forma más importante al estado proinflamatorio observado en la obesidad. Por tanto, se necesitan más estudios que nos ayuden a comprender con exactitud el papel del tejido adiposo en la remisión de la DM tras la cirugía bariátrica.

## 6. CONCLUSIONES

- Los obesos mórbidos con DM en los cuales se resuelve dicha DM a los tres meses de ser sometidos a cirugía bariátrica no presentan unas características antropométricas significativamente distintas de aquellos obesos mórbidos con DM en los cuales no se resuelve dicha DM a los tres meses de ser sometidos a cirugía bariátrica.
- Una mayor hipertrigliceridemia basal, así como un más bajo nivel de adiponectina basal, podrían ser marcadores de una peor evolución de la DM tras la cirugía bariátrica.
- Existe una relación entre el estado proinflamatorio y la evolución de la DM tras la cirugía bariátrica, ya que el nivel de PCR permanece significativamente más elevado en aquellos pacientes que siguen precisando tratamiento con metformina tras la cirugía.
- Las tres técnicas quirúrgicas estudiadas han demostrado que producen una mejoría antropométrica de los pacientes obesos mórbidos con DM.
- La inflamación presente en el tejido adiposo subcutáneo no está asociada al aumento de marcadores de inflamación sistémica, ya que los pacientes que tienen unos niveles más altos de expresión de marcadores proinflamatorios en el subcutáneo (IL-6, TNF $\alpha$ , CD11B) son los que tienen menores niveles séricos de PCR, tanto antes como a los tres meses de la cirugía bariátrica.
- La expresión basal de genes relacionados con la adipogénesis (FASN y PPAR $\gamma$ ) y con el control de la apoptosis (BCL2 y CASP3) no parece ser marcadores de la evolución de la DM tras la cirugía bariátrica.
- El tejido adiposo visceral podría estar contribuyendo más que el subcutáneo a la inflamación que se observa en la obesidad al tener una mayor expresión de genes proinflamatorios.

- Un peor perfil inflamatorio del tejido adiposo subcutáneo, y en concreto una mayor expresión de TNF- $\alpha$ , está asociado a una mejor evolución de la DM en los obesos mórbidos tras la cirugía bariátrica.
- La expresión de TNF- $\alpha$  del tejido adiposo subcutáneo podría usarse como marcador indirecto de mejoría o remisión de la DM tras la cirugía bariátrica.
- La existencia de distintos perfiles inflamatorios en el tejido adiposo subcutáneo podría indicar diferentes mecanismos de desarrollo y resolución de la DM en los obesos mórbidos.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

**-A-**

Adams ST, Salhab M, Hussain ZI, Miller GV, Leveson SH. Preoperatively determinable factors predictive of diabetes mellitus remission following Roux-en-Y gastric bypass: a review of the literature. *Acta Diabetol.* 2013; 50: 475-478.

Akkary E. Bariatric Surgery Evolution from the Malabsorptive to the Hormonal Era. *Obes Surg.* 2012; 22: 827-831.

Aranceta J, Pérez Rodrigo C, Foz Sala M, Mantilla T, Serra Majem L, Moreno B, Moreneo S, Millán J; Grupo Colaborativo para el estudio DORICA fase 2. Tables of coronary risk evaluation adapted to the spanish population: the DORICA Study *Med Clin (Barc).* 2004 Nov 20; 123(18): 686-91.

Arterburn DE, Bogart A, Sherwood NE et al. A Multisite Study of Long-term Remission and Relapse of Type 2 Diabetes Mellitus Following Gastric Bypass. *Obes Surg.* 2013; 23: 93-102.

**-B-**

Barbarroja N, López-Pedreira R, Mayas MD, García-Fuentes E, Garrido-Sánchez L, Macías-González M, El Bekay R, Vidal-Puig A, Tinahones FJ. The obese healthy paradox: is inflammation the answer?. *Biochem J.* 2010; 430: 141-149.

Bhaskaran K, Douglas I, Forbes H, dos-Santos-Silva I, Leon DA, Smeeth L. Body-mass index and risk of 22 specific cancers: a population-based cohort study of 5.24 million UK adults. *Lancet.* 2014; 384: 755-65.  
Beydoun MA, Beydoun HA, Wang Y. Obesity and central adiposity as risk factors for incident dementia and its subtypes: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2008 May; 9(3): 204-18.

Biggs ML, Mukamal KJ, Luchsinger JA, Ix JH, Carnethon MR, Newman AB, De Boer IH. Association Between Adiposity in Midlife and Older Age and Risk of Diabetes in Older Adults. *JAMA.* 2010 June 23; 303 (24): 2504-2512.

Buchwald H, Oien DM. Metabolic/bariatric surgery worldwide 2008. *Obes Surg* 2009; 19:1605-11.

Buchwald H, Estok R, Fahrenbach K, Banel D, Sledge I. Trends in mortality in bariatric surgery. A systematic review and meta-analysis. *Surgery.* 2007; 142(4): 621-635.

Brethauer SA. Sleeve Gastrectomy. *Surg Clin N Am.* 2011; 91: 1265-1279.

Brethauer SA, Hammel JP, Schauer PR. Systematic review of sleeve gastrectomy as staging and primary bariatric procedure. *Surg Obes Relat Dis.* 2009; 5: 469-75.

Beckman L, Beckman T, Earthman C. Changes in gastrointestinal hormones and leptin after Roux-en-Y gastric bypass procedure: a review. *J Am Diet Assoc.* 2010; 110: 571-84.

Bell JA, Kivimaki M, Hamer M. Metabolically healthy obesity and risk of incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Obes Rev.* 2014; 15: 504-515.

Bohdjalian A, Langer FB, Shakeri-Leidenmühler S, Gfrerer L, Ludvik B, Zacheri J, Prager G. Sleeve Gastrectomy as Sole and Definitive Bariatric Procedure: 5-year Result for Weight Loss and Ghrelin. *Obes Surg.* 2010; 20: 535-540.

## Biomarcadores en tejido adiposo asociados a la temprana resolución de diabetes tipo 2 en pacientes sometidos a cirugía bariátrica

---

Brethauer SA, Kothari S, Ranjan S, Williams B, English WJ, Brengman M, Kurian M, Hutter M, Stegemann L, Kallies K, Nguyen NT, Ponce J, Morton JM. Systematic review on reoperative bariatric surgery American Society for Metabolic and bariatric surgery revision Task force. *Surg Obes Relat Dis*. 2014; 10: 952-972.

Buchwald H. Consensus Conference Statement. Bariatric surgery for morbid obesity: Health implications for patients, health professionals, and third-party payers. *Surg Obes Relat Dis*. 2005; 1: 371-381.

Buchwald H, Estok R, Fahrback K, Banel D, Jensen M, Pories WJ, Bantle JP, Sledge I. Weight and Type 2 Diabetes after Bariatric Surgery: Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Med*. 2009; 122: 248-256.

Buse JB, Caprio S, Cefalu WT et al. How Do we define Cure of Diabetes?. *Diabetes Care*. 2009; 32 (11): 2133-35.

Busetto L, Dixon J, De Luca M, Shikora S, Pories W, Angrisani L. Bariatric Surgery in Class I Obesity. A Position Statement from the International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO). 2014; 24: 487-519.

### -C-

Chikungwo SM, Wolfe LG, Dodson P et al. Analysis of factors associated with durable remission of diabetes after Roux en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis*. 2010; 6: 254-259.

Church TS, Cheng YJ, Earnest CP, et al. Exercise capacity and body composition as predictors of mortality among men with diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27: 83-8.

Clegg A, Colquitt J, Sidhu M, Royle P, Walter A. Clinical and cost effectiveness of surgery for morbid obesity: a systematic review and economic evaluation. *Int J Obes*. 2003; 27: 1167-77.

Cummings DE, Shannon MH. Ghrelin and Gastric Bypass: Is there a Hormonal Contribution to Surgical Weight Loss?. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003

Cummings DE. Endocrine mechanisms mediating remission of diabetes after gastric bypass surgery. *Int J Obes*. 2009; 33: 533-540.

Courcoulas A, Yanovski S, Bonds D, Eggerman TL, Horlick M, Staten MA, Arterburn DE. Long-term Outcomes of Bariatric Surgery. A National Institutes of Health Symposium. *JAMA Surg*. 2014; 149 (12): 1323-1329.

### -D-

Damcott CM, Sack P, Shuldiner AR. The genetics of obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2003; 32: 761-786.

Deitel M, Greenstein RJ. Recommendations for reporting weight loss. *Obes Surg*. 2003; 13: 159-60.

DiGiorgi M, Ronsen D, Choi JJ, Milone L, Schrope B, Olivero-Rivera L, Restuccia N, Yuen S, Fisk M, Inabnet WB, Bessler M. Re-emergence of diabetes after gastric bypass in patients with mid- to long-term follow-up. *Surg Obes Relat Dis*. 2010; 6: 249-53.

Dusserre E, Moulin P, Vidal H. Differences in mRNA expression of the proteins secreted by the adipocytes in human subcutaneous and visceral adipose tissues. *Biochim Biophys Acta*. 2000 Jan 3; 1500(1): 88-96.

## -E-

Edholm D, Näslund I, Karlsson A F, Rask E, Sundbom M. Twelve-year results for revisional gastric bypass after failed restrictive surgery in 131 patients. *Surg Obes Relat Dis.* 2013 Jun 21. pii: S1550-7289(13)00193-7.

Emerging Risk Factors Collaboration, Wormenr D, Kaptoge S et al. Separate and combined associations of body mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. *Lancet.* 2011; 377: 1085.

Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas I, Corella D, Arós F, Gómez-Gracia E, Ruiz-Gutierrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventos RM, Serra-Majem L, Pintó X, Basora J, Muñoz MA, Sorlí JV, Martínez JA, Martínez-González MA for the PREDIMED Study Investigators. *N Engl J Med.* 2013; 368 (14): 1279-1290.

## -F-

Ferrannini E, Natali A, Bell P, Cavallo-Perin P, Lalic N, Mingrone G; European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). Insulin resistance and hypersecretion in obesity. *J Clin Invest.* 1997; 100(5): 1166-1173.

Field AE, Coakley EH, Must A, Spadano JL, Laird N, Dietz WH, Rimm E, Colditz GA. Impact of overweight on the risk of developing common chronic diseases during a 10-year period. *Arch Intern Med.* 2001; 161: 1581-6.

Fried M, Hainer V, Basdevant A, Buchwald H, Deitel M, Finer N, Greve JWM, Horber F, Marthus-Vliegen E, Scopinaro N, Steffen R, Tsigos C, Weiner R, Widhalm K. Inter-disciplinary European guidelines on surgery of severe obesity. *Int J Obesity.* 2007; 31: 569-577.

Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972; 18(6): 499-502.

Fruchart JC, Sacks F, Hermans MP, Assmann G, Brown Wv, Ceska R, et al. The residual risk reduction initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia. *Diab Vasc Dis Res.* 2008; 5: 319-35.

Fève B, Bastard JP. The role of interleukins in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2009 Jun;5(6):305-11. doi: 10.1038/nrendo.2009.62. Review.

## -G-

Garrido-Sánchez L, Vendrell J, Fernández-García D, Ceperuelo-Mallafré V, Chacón MR, Ocaña-Wilhelmi L, Alcaide J, Tinahones FJ, García-Fuentes E. De novo lipogenesis in adipose tissue is associated with course of morbid obesity after bariatric surgery. *PLoS ONE.* 2012; 7(2): e31280.doi: 10.1371/journal.pone.0031280.

Garrido-Sánchez L, Murri M, Rivas-Becerra J, Ocaña-Wilhelmi L, Cohen RV, García-Fuentes E, Tinahones FJ. Bypass of the duodenum improves insulin resistance much more rapidly than sleeve gastrectomy. *Surg Obes Relat Dis.* 2012; 8: 145-150.

## Biomarcadores en tejido adiposo asociados a la temprana resolución de diabetes tipo 2 en pacientes sometidos a cirugía bariátrica

---

Gastaldelli A, Miyazaki Y, Pettiti M, Matsuda M, Mahankali S, Santini E, Defronzo RA, and Ferrannini E. Metabolic Effects of Visceral Fat Accumulation in Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87(11): 5098-103.

Gill RS, Birch DW, Shi X, et al. Sleeve gastrectomy and type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Surg Obes Relat Dis.* 2010; 6: 707-13.

Giralt M, Villarroya F. White, Brown, Beige/Brite: Different Adipose Cells for Different Functions?. *Endocrinology.* 2013; 154: 2992-3000.

Global Burden of Metabolic Risk Factors for Chronic Diseases Collaboration (BMI Mediated Effects), Lu Y, Hajifathalian K, Ezzati M, Woodward M, Rimm EB, Danaei G. Metabolic mediators of the effects of body mass index, overweight and obesity on coronary heart disease and stroke: a pooled analysis of 97 prospective cohorts with 1.8 million participants. *Lancet.* 2014; 383(9921): 970-83.

Global status report on noncommunicable diseases 2010. WHO library. 2011. ISBN 978924068645. [http://who.int/nmh/publications/ncd\\_report\\_full\\_en.pdf](http://who.int/nmh/publications/ncd_report_full_en.pdf)

González Jiménez E. Genes and obesity: a cause and effect relationship. *Endocrinol Nutr* 2011; 58: 492-496.

Gregg EW, Cheng YJ, Cadwell BL, Imperatore G, Williams DE, Flegal KM, Narayan KM, Williamson DF. Secular trends in cardiovascular disease risk factors according to body mass index in US adults. *JAMA.* 2005; 293: 1868-74.

Gutiérrez-Fisac JL, Guallar-Castillón P, León-Muñoz LM, Graciani A, Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F. Prevalence of general and abdominal obesity in the adult population of Spain, 2008-2010: the ENRICA study. *Obes Rev.* 2012 Apr; 13(4): 388-392.

-H-

Hamza N, Abbas MH, Darwish A, Shafeek Z, New J, Ammori BJ. Predictors of remission of type 2 diabetes mellitus after laparoscopic gastric banding and bypass. *Surg Obes Relat Dis.* 2011; 7: 691-696.

Harman-Boehm I, Blüher M, Redel H, Sion-Vardy N, Ovadia S, Avinoach E, Shai I, Klötting N, Stumvoll M, Bashan N, Rudich A. Macrophage Infiltration into Omental Versus Subcutaneous Fat across Different Populations: Effect of Regional Adiposity and the Comorbidities of Obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(6): 2240-2247.

Hayes MT, Hunt LA, Foo J et al. A Model for Predicting the Resolution of Type 2 Diabetes in Severely Obese Subjects Following Roux-en Y Gastric Bypass Surgery. *Obes Surg.* 2011; 21: 910-916.

Hennan JK, Morgan GA, Swillo RE et al. Effect of tiplaxtinin (PAI-039), an orally bioavailable PAI-1 antagonist, in a rat model of thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2008; 6(9): 1558-1564.

Heymsfield SB, Greenberg AS; Fujioka k et al. Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults: a randomized, controlled dose-escalation trial. *JAMA.* 1999; 282(16): 1568-1575.

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.

Hotamisligil GS. The role of TNF $\alpha$  and TNF receptors in obesity and insulin resistance. *J Intern Med.* 1999 Jun; 245(6): 621-5.

Huang Z, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Stampfer MJ, Speizer FE, Colditz GA. Body weight, weight change, and risk for hypertension in women. *Ann Intern Med.* 1998; 128: 81-8.

Hu G, Tuomilehto J, Silventoinen K, Sarti C, Männistö S, Jousilahti P. Body mass index, waist circumference, and waist-hip ratio on the risk of total and type-specific stroke. *Arch Intern Med.* 2007; 167(13): 1420-7.

## -J-

James WPT, Rigby N, Leach R. The obesity epidemic, metabolic syndrome and future prevention strategies. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2004; 11: 3-8.

Jo J, Gavrilova O, Pack S, Jou W, Mullen S, Sumner AE, Cushman SW, Perival V. Hypertrophy and/or hyperplasia: Dynamics of Adipose Tissue Growth. *PLoS Comput Biol.* 2009; 5(3): e1000324. doi:10.1371/journal.pcbi.1000324.

Jordan J, Yumuk V, Schlaich M, Nilsson PM, Zahorska-Markiewicz B, Grassi G, Schmieder RE, Engeli S, Finer N. Joint statement of the European Association for the Study of Obesity and the European Society of Hypertension: obesity and difficult to treat arterial hypertension. *J Hypertens.* 2012 Jun; 30(6): 1047-1055.

## -K-

Kadera BE, Lum K, Grant J, Pryor A et al. Remission of type 2 diabetes after Roux en Y gastric bypass is associated with greater weight loss. *Surg Obes Relat Dis.* 2009; 5: 305-309.

Kanaya AM, Harris T, Goodpaster BH, Tylavsky F, Cummings SR. Adipocytokines attenuate the association between visceral adiposity and Diabetes in older adults. *Diabetes Care.* 2004 Jun; 27(6): 1375-1380.

Kannel WB, Vasan RS. Triglycerides as vascular risk factors: new epidemiologic insights. *Curr Opin Cardiol.* 2009; 24: 345-350.

Kelly T, Yang W, Cohn CS, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes (Lond).* 2008; 32: 1431-1437.

Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ, Larson MG, Kannel WB, Vasan RS. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med.* 2002; 347: 305-13.

Khan M, Joseph F. Adipose Tissue and Adipokines: The association with and Application of Adipokines in Obesity. Hindawi Publishing Corporation Scientifica. 2014. 328592. doi:10.1155/328592

Koistinen HA, Bastard JP, Dusserre E, Ebeling P, Zegari N, Andreelli F, Jardel C, Donner M, Meyer L, Moulin P, Hainque B, Riou JP, Laville M, Koivisto VA, Vidal H. Subcutaneous adipose tissue expression of tumour necrosis factor- $\alpha$  is not associated with whole body insulin resistance in obese nondiabetic or in type-2 diabetic subjects. *Eur J Clin Invest.* 2000; 30: 302-310.

## -L-

Lanthier N, Leclercq IA. Adipose tissues as endocrine target organs. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2014; 28: 545-58.

Lee P, Swarbrick MM, Ho KK. Brown adipose tissue in adult humans: a metabolic renaissance. *Endocr Rev.* 2013; 34: 413-438.

**-M-**

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.

McGavock JM, Ronald GV, Unger RH, Szczepanlak. Adiposity of the heart, Revisited. *Ann Intern Med*. 2006; 144: 517-24.

Marrugat J, Subirana I, Comín E, Cabezas C, Vila J, Elosua R, et al. Validity of an adaptation of the Framingham cardiovascular risk function: the VERIFICA study. *J Epidemiol Community Health*. 2007; 61: 40-7.

McKenney RL, Short DK. Tipping the balance: the Pathophysiology of Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus. *Surg Clin N Am*. 2011; 91: 1139-1148.

Mingrone G, Castagneto-Gissey. Mechanism of early improvement/resolution of type 2 diabetes after bariatric surgery. *Diabetes Metab*. 2009; 35: 518-523.

Moller DE. Potential role of TNF-alpha in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Trends Endocrinol Metab*. 2000; 11: 212-7.

Moreno-Indias Isabel, Cardona Fernando, Tinahones Francisco J, Queipo-Ortuño María-Isabel. Impact of the gut microbiota on the development of obesity and type 2 diabetes mellitus. *Front Microbiol*. 5:190. doi: 10.3389/fmicb.2014.00190

Moreno-Indias Isabel, Tinahones Francisco José. Impaired adipose tissue expandability and lipogenic capacities as ones of the main causes of metabolic disorders. *J Diabetes Res*. 2015;2015: 970375. doi: 10.1155/2015/970375. Epub 2015 Apr 2

Moshiri M, Osman S, Robinson TJ, Khandelwal S, Bhargava P, Rohrmann CA. Evolution of Bariatric Surgery: A Historical Perspective. *AJR*. 2013; 201: 40-43.

Murri M, García-Fuentes E, García-Almeida JM, Garrido-Sánchez L, Mayas MD, Bernal R, Tinahones FJ. Changes in oxidative stress and insulin resistance on morbidly obese patients after bariatric surgery. *Obes Surg*. 2010; 20: 363-368.

**-N-**

National Institute for Health and Clinical Excellence. Managing overweight and obesity in adults- lifestyle weight management services. *NICE Clin Guidelines*. 2014.Guidance.nice.org.uk/ph53

National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002 Dec 17; 106(25): 3143-421.

Nayaran KMV, Boyle JP, Thompson TJ, Sorensen SW, Williamson DF. Lifetime Risk for Diabetes Mellitus in the United States. *JAMA*. 2003; 290: 1884-90.

Neeland IJ, Turer AT, Ayers CR, Powell-Wiley TM, Vega GL, Farzaneh-Far R, Gundy SM, Khera A, McGuire DK, De Lemos JA. Dysfunctional Adiposity and the Risk of Prediabetes and Type 2 Diabetes in Obese Adults. *JAMA*. 2012 Sep 19; 308 (11): 1150-1159.

Nguyen NT, Masoomi H, Magno CP, Nguyen XMT, Laugenour K, Lane J. Trends in the use of bariatric surgery, 2003-2008. *Coll Surg*. 2011 ; 213: 261-266.

Nguyen NT, Magno CP, Lane KT, Hinojosa MW, Lane JS. Association of hypertension, diabetes, dyslipidemia and metabolic syndrome with obesity: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 to 2004. *J AM Coll Surg*. 2008; 207: 928-34.

-O-

Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of obesity in the United States, 2009-2010. *NCHS Data Brief* 2012, 1-8.

Olveira-Fuster G. *Manual de nutrición clínica y dietética*. 2ª edición. Díaz de Santos. 2007

Östlund MP, Marsk R, Rasmussen F, Lagergren J, Näslund E. Morbidity and mortality before and after bariatric surgery for morbid obesity compared with the general population. *Br J Surg*. 2011; 98: 811-16.

-P-

Padwal RS, Rucker D, Li SK, Curioni C, DCW Lau. Long-term pharmacotherapy for obesity and overweight. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 4. Art.No.: CD00494. DOI: 10.1002/14651858. CD004094.pub2.

Padwal RS, Pajewski NM, Allison DB, et al. Using the Edmonton obesity Staging system to predict mortality in a population representative cohort of people with overweight and obesity. *CMAJ*. 2011; 183: 1059-66.

Papaioannou A, Michaloudis D, Fraidakis O, Petrou A, Chaniotaki F, Kanoupakis E, Stamatiou G, Melissas J, Askitopoulou H. Effects of weight loss on QT interval in morbidly obese patients. *Obes Surg* 2003; 13:869

Patel S, Szomstein S, Rosenthal RJ. Reasons and outcomes of reoperative bariatric surgery for failed and complicated procedures (excluding adjustable gastric banding). *Obes Surg*. 2011; 21: 1209-1219.

Pérez Maraver M, Montanya Mias E. Técnicas para el estudio de la resistencia insulínica. Una valoración crítica. *Av Diabetol*. 2001; 17: 179-186.

Picot J, Jones J, Colquitt JL, Gospodarevskaya E, Loveman E, Baxter L, Clegg AJ. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of bariatric (weight loss) surgery for obesity: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* 2009; 13:41

Prachand VN, Ward M, Alverdy JC. Duodenal Switch Provides Superior Resolution of Metabolic Comorbidities Independent of Weight Loss in the Super-obese (BMI>50kg/m<sup>2</sup>) compared with Gastric Bypass. *J Gastrointest Surg*. 2010; 14: 211-220.

Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C, Tsiaousi E. The role of adiponectin in the pathogenesis and treatment of non alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Obes Metab*. 2010; 12(5): 365-383.

Pontiroli AE, Pizzocri P, Saibene A, Girola A, Koprivec D, Fragasso G. Left ventricular hypertrophy and QT interval in obesity and in hypertension. Effects of weight loss and of normalisation of blood pressure. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004; 28: 1118

Pounaras DJ, Aasheim ET, Søvik TT, Andrews R, Mahon D, Welbourn R, Olbers T, le Roux CW. Effect of the definition of type II diabetes remission in the evaluation of bariatric surgery for metabolic disorders. *Br J Surg.* 2012;99: 100-103.

**-R-**

Raghavendra SR, Subhash K. GIP and Bariatric Surgery. *Obes Surg.*2011; 21: 244-252.

Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA. The glucose fatty-acid cycle: its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* 1963;1: 785-9.

Rexrode KM, Hennekens CH, Willet WC, Colditz GA, Stampfer MJ, Rich-Edwards JW, Speizer FE, Manson JE. A prospective study of body mass index, weight change and risk of stroke in women. *JAMA.* 1997; 277(19): 1539-45.

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

Rubio MA. Tratamiento farmacológico de la obesidad en Europa: a la espera de la llegada del mirlo blanco. *Endocrinol Nutr.* 2014; 61(10): 501-504.

Rubio MA, Martínez 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.

**-S-**

Sans S, Fitzgerald AP, Royo D, Conroy R, Graham I. Calibrating the SCORE cardiovascular risk chart for use in Spain. *Rev Esp Cardiol.* 2007 May; 60(5): 476-85.

Schenk S, Saberi M, Olefsky JM. Insulin sensitivity: modulation by nutrients and inflammation. *J Clin Invest.* 2008; 118: 2992-3002.

Serra Majem L, Ribas Barba L, Aranceta Bartrina J, Pérez Rodrigo C, Saavedra Santana P, Peña Quintana L. Obesidad infantil y juvenil en España. Resultados del Estudio enkid (1998-2000). *Med Clin.* 2003; 121(19): 725-32.

Shulman GI. Ectopic Fat in Insulin Resistance, Dyslipidemia and Cardiometabolic Disease. *N Engl J Med.* 2014; 371: 1131-41.

Scopinaro N, Gianetta E, Adami GF, Friedman D, Traversa E, Marianri GM, et al. Biliopancreatic diversion for obesity at eighteen years. *Surgery.* 1996; 119: 261-268.

Sjöström L, Narbro K, Sjöstrom CD, Karason K, for the Swedish Obese Subjects Study. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. 2007. *N Engl J Med* 357: 741-752

Sjöström L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, Dahlgren S, Larsson B, Narbro K, Sjöström CD, Sullivan M, Wedel H; Swedish Obese Subjects Study Scientific Group. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med.* 2004; 351 (26): 2683-2693.

Skubleny D, Switzer NJ, Gill RS, Dykstra M, Shi X, Sagle MA, de Gara C, Birch DW, Karmali S. The impact of bariatric surgery on polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Obes Surg.* 2015; DOI 10.1007/s11695-015-1902-5

Soriguer F, García-Serrano S, Garrido-Sánchez L, Gutierrez-Repiso C, Rojo-Martínez G, Garcia-Escobar E, García-Arnés J, Gallego-Perales JL, Delgado V, García-Fuentes E. Jejunal wall triglyceride concentration of morbidly obese persons is lower in those with type 2 diabetes mellitus. *J Lipid Res.* 2010 Dec;51(12):3516-23

Soriguer F, García-Serrano S, García-Almeida JM, Garrido-Sánchez L, García-Arnés J, Tinahones FJ, Cardona I, Rivas-Marín J, Gallego-Perales JL, García-Fuentes E. Changes in the serum composition of free-fatty acids during an intravenous glucose tolerance test. *Obesity (Silver Spring).* 2009 Jan;17(1):10-5.

-T-

Thaler JP, Cummings DE. Minireview: Hormonal and Metabolic Mechanism of Diabetes Remission after Gastrointestinal Surgery. *Endocrinology.* 2009; 150 (6): 2518-2525.

The Look AHEAD Research Group. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2013; 369: 145-54.

Tinahones FJ, Queipo-Ortuño MI, Clemente-Postigo M, Fernandez-García D, Mingrone G, Cardona F. *Surg Obes Relat Dis.* 2013; 9: 213-220.

Tinahones FJ, Garrido-Sánchez L, Miranda M, García-Almeida JM, Macias-Gonzalez M, Ceperuelo V, Gluckmann E, Rivas-Marin J, Vendrell J, García-Fuentes E. Obesity and insulin resistance related changes in the expression of lipogenic and lipolytic genes in morbidly obese subjects. *Obes Surg.* 2010; 20: 1559-1567.

Tinahones FJ, Queipo-Ortuño MI, Clemente-Postigo M et al. Postprandial hypertriglyceridemia predicts improvement in insulin resistance in obese patients after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis.* 2013; 9: 213-220.

Topart P, Becouarn G, Ritz P. Weight loss is more sustained after biliopancreatic diversion with duodenal switch than Roux-en-Y gastric bypass in superobese patients. *Surg Obes Relat Dis.* 2013; 9: 526-530.

Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. Xenical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study. A randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care.* 2004; 27: 155-61.

Tice JA, Karliner L, Walsh J, Petersen A, Feldman M, MPhil. Gastric Banding or Bypass? A Systematic Review Comparing the Two Most Popular Bariatric Procedures. *Am J Med.* 2008; 121: 885-893.

-U-

Unger RH. Reinventing type 2 diabetes: pathogenesis, treatment and prevention. *JAMA* 2008; 299 (10): 1185-7.

-V-

Valdés S, García-Torres F, Maldonado-Araque C, Goday A, Calle-Pascual A, Soriguer F, Castaño L, Catalá M, Gomis R, Rojo-Martínez G. Prevalence of Obesity, Diabetes and Other Cardiovascular Risk Factors in Andalusia (Southern Spain). Comparison With National Prevalence Data. The [Di@bet.es](http://Di@bet.es) Study. *Rev Esp Cardiol.* 2014; 67(6): 442-448.

Biomarcadores en tejido adiposo asociados a la temprana resolución de diabetes tipo 2 en pacientes sometidos a cirugía bariátrica

---

Van Hee R. Biliopancreatic Diversion in the surgical treatment of Morbil Obesity. *World J Surg.* 2004; 28: 435-444.

Van Vliet-Ostaptchouk, Nuotio ML, Slagter SN, et al. The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies. *BMC Endocrine Disorders.* 2014; 14(9).

Vázquez LA; Pazos F, Berrazueta JR, Fernández-Escalante C, García-Unzueta MT, Freijanes J, Amado JA. Effects of changes in body weight and insulin resistance on inflammation and endothelial function in morbid obesity after bariatric surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 90(1): 316-322.

Vijgen GH, Bouvy ND, Teule GJ, Brans B, Hoeks J, Schrauwen P, van Marken Lichtenbelt WD. Increase in brown adipose tissue activity after weight loss in morbidly obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97: E1229-E1233.

**-W-**

Willett WC, Dietz WH, Colditz GA. Guidelines for healthy weight. *N Engl J Med.* 1999; 341: 427.

**-X-**

Xu XJ, Apovian C, Hess D, Carmine B, Saha A, Ruderman N. Improved insulin sensitivity 3 months after RYGB surgery is associated with increased subcutaneous adipose tissue AMPK activity and decreased oxidative stress. *Diabetes.* 2015 May 22. pii: db141765[Epub ahead of print]PubMedPMID: 26001396.

**-Y-**

Yuan M, Konstantopoulos N, Lee J, Hansen L, Li ZW, Karin M, Shoelson SE. Reversal of obesity and diet induced insulin resistance with salicylates or targeted disruption of ikkbeta. *Science* 2001; 293: 1673-7.

**-Z-**

Zang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature.* 1994; 372(6505): 425-432.

Zimmet P, Magliano D, Matsuzawa Y, Alberti G, Shaw J. The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition. *J Atheroscler Thromb.* 2005; 12(6): 295-300.