

Artículo de Revisión/Review Article

Efecto de la cirugía bariátrica sobre el metabolismo de lipoproteínas ricas en triglicéridos

Juan Patricio Nogueira 

Universidad Nacional de Formosa, Formosa, Argentina.

Universidad del Pacífico. Facultad de Odontología. Asunción, Paraguay

**Cómo referenciar este artículo/
How to reference this article**

Nogueira JP. Efecto de la cirugía bariátrica sobre el metabolismo de lipoproteínas ricas en triglicéridos. Rev. cient. cienc. salud 2019; 1(1):57-69

RESUMEN

La resistencia a la insulina, la diabetes tipo 2 y la obesidad, se caracterizan por un aumento en las lipoproteínas ricas en triglicéridos debido a la reducción del catabolismo de TRL de la circulación y al aumento de la producción hepática (apoB-100 que contiene VLDL) e intestinal (apoB-48 que contiene quilomicrones). La cirugía bariátrica es el único tratamiento actualmente que provoca a una pérdida de peso marcada y sostenida. Aquí, repasaremos los efectos de la cirugía bariátrica en los triglicéridos circulantes / TRL. La cirugía bariátrica conduce a una marcada reducción de triglicéridos en ayuno y posprandial. Los datos disponibles sugieren que la cirugía bariátrica reduce la producción de triglicéridos y TRL intestinal y hepático con una mayor depuración de las partículas hepáticas de TRL. Algunos estudios de cirugía bariátrica han reportado una correlación débil entre la pérdida de peso y las mejoras en triglicéridos / TRL, lo que sugiere que factores como GLP-1 más allá de la pérdida de peso pueden contribuir a los cambios marcados en TRL que ocurren posterior a la cirugía posbariátrica. También se necesitan estudios adicionales para comparar los efectos de diversos procedimientos de cirugía bariátrica en la cinética de TRL para dilucidar los mecanismos subyacentes.

Palabras clave: obesidad; cirugía bariátrica; resistencia a la insulina; triglicéridos; lipoproteínas

Effect of bariatric surgery on the metabolism of lipoproteins rich in triglycerides

ABSTRACT

Insulin resistance and type 2 diabetes, driven largely by obesity, are characterized by an increase in triglyceride-rich lipoproteins (TRLs) due to both reduced TRL clearance from the circulation and increased production by the liver (apoB-100 containing VLDLs) and intestine (apoB-48 containing chylomicrons). Bariatric surgery is the only treatment currently that leads to marked, sustained weight loss. Here, we will review the effects of bariatric surgery on circulating triglyceride/TRL. Bariatric surgery leads to a marked reduction in fasting and postprandial plasma triglyceride. Available data suggest that bariatric surgery reduces triglyceride and intestinal and hepatic TRL production with increased clearance of hepatic TRL particles. Some bariatric surgery studies have reported no/weak correlation between weight loss and improvements in triglyceride/TRL, suggesting that as factors like GLP-1 beyond weight loss may contribute to the marked changes in TRL that occur postbariatric surgery. Further studies are also needed to compare the effects of various bariatric surgery procedures on TRL kinetics and to elucidate underlying mechanisms.

Key words: obesity; bariatric surgery; insulin resistance; triglycerides; lipoproteins

INTRODUCCIÓN

La obesidad es una epidemia global que plantea un complejo problema sanitario. En EEUU a lo largo de cuatro décadas la prevalencia de la obesidad se duplicó en la población adulta, y se estima que para el año 2030 aproximadamente mil millones de personas padecerán esta enfermedad a nivel mundial^(1,2). Una dificultad que presenta la obesidad es que las herramientas clásicas han demostrado ser inefectivas para enfrentarla. Ni los cambios higiénico-dietéticos, ni las terapias farmacológicas fueron útiles para lograr pérdidas de peso importante y sustentable en el largo plazo. El estudio SOS (Swedish Obese Study) demostró en el seguimiento a 10 años en un grupo con dieta y tratamiento médico convencional, sin uso de fármacos, un incremento de peso del 1,6%⁽³⁾. La cirugía bariátrica, mientras tanto, resultó ser una alternativa mucho más efectiva[A]. Un metanálisis en el que se evaluaron 135.246 pacientes sometidos a este tipo de cirugías evidenció una reducción de peso promedio de 38,5 kg, una disminución del porcentaje de exceso de peso perdido del 55.9% y una completa resolución de DBT en el 78,1% de los pacientes⁽⁴⁾. Estos resultados desde el punto de vista médico son muy esperanzadores, ya que la obesidad es responsable anualmente de la muerte de tres millones de personas a nivel mundial. Las principales causas de morbilidad relacionadas con la misma son la diabetes tipo 2 (DBT), la dislipemia, la enfermedad cardiovascular (ECV), la hipertensión, la apnea obstructiva del sueño, varios tipos de cáncer y cuadros de depresión^(5,6). Además, algunos trabajos atribuyen a la obesidad ser un factor independiente de riesgo de muerte⁽⁷⁾.

Una de las primeras causales de mortalidad entre pacientes obesos es la ECV. Ello se debe a que la obesidad se encuentra estrechamente vinculada a estados de insulinoresistencia (IR), como la DBT o el Síndrome Metabólico (SM), los cuales presentan una dislipidemia típica caracterizada por presentar un aumento plasmático de triglicéridos (TG) y de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL), y una disminución de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL). Además, se observa la aparición de partículas de LDL pequeñas y densas (LDL_{pd}) y un significativo aumento de la hiperlipemia postprandial. Estas anomalías constituyen un perfil lipídico extremadamente aterogénico y se relacionan con el elevado riesgo cardiovascular residual de estos pacientes, aun cuando hayan alcanzado los objetivos del LDL en el tratamiento con estatinas^(8,9).

El aumento en la concentración plasmática de TG en ayunas es un factor de riesgo de ECV independiente. Posiblemente se deba a que el mismo es predictivo de un valor anormalmente elevado de TG en el estado postprandial. Esta hiperlipemia postprandial se asocia a la presencia de lipoproteínas ricas en triglicéridos (TRL) las cuales pueden ser de origen hepático (VLDL o TRL apoB100) o de origen intestinal (quilomicrones o TRL apoB48)⁽¹⁰⁾. Este aumento de la concentración de TRL puede deberse tanto a la sobreproducción de las mismas, a un defecto en su depuración plasmática o a una combinación entre ambas causas.

Pero el aspecto de mayor importancia desde el punto de vista aterogénico, es que como consecuencia de ese incremento en la cantidad de partículas de TRL y de las dificultades que enfrenta el sistema metabólico para su remoción, se produce la acumulación de una cantidad elevada de remanentes de TRL. Estas partículas residuales son predictores importantes de eventos cardiovasculares, ya que al ser mucho más pequeñas que las lipoproteínas originales, pueden ingresar con mayor facilidad en el espacio subendotelial y de ese modo desencadenar el proceso aterosclerótico⁽¹¹⁾. Es razonable suponer que el metabolismo de las lipoproteínas en el estado postprandial debe jugar un rol muy importante tanto en la patogénesis como en la evolución de la ECV, especialmente si se considera que ese es el estado en el que las personas pasan la mayor parte de su tiempo a lo largo de la vida. Pero, sin embargo, hasta la fecha es muy poco lo que se ha estudiado y la evidencia disponible sobre el mismo.

Si bien en los últimos años se han publicado una gran cantidad de trabajos que evaluaron los beneficios de la cirugía bariátrica sobre el perfil lipídico -especialmente

la reducción en los niveles de colesterol total, LDL y TG, como también el incremento del HDL- esas publicaciones generalmente analizan los parámetros lipídicos de pacientes en ayunas. La hiperlipemia postprandial rara vez ha sido analizada, y comparativamente es poco lo que sabemos acerca de cómo es afectada por este tipo de procedimientos. En esta revisión discutiremos resultados que apoyan la interpretación de que la cirugía bariátrica favorece la disminución de TG postprandiales y la aterogenicidad de los mismos, como también hallazgos que sostienen que por ese medio reducen el elevado riesgo cardiovascular que esos pacientes mantienen pese a estar tratados con estatinas incluso luego de haber alcanzando los objetivos terapéuticos de LDL. Además, revisaremos las hipótesis disponibles, a la luz de lo que la evidencia documentada permite, para intentar entender los mecanismos fisiológicos de estos procesos.

Obesidad, insulino resistencia y riesgo aterogénico

La Organización Mundial de la Salud define como sobrepeso a un índice de masa corporal (IMC) mayor a 25 kg/m², y como obesidad a un IMC mayor a 30 kg/m². A su vez, dentro de ese rango subcategoriza el grado de obesidad en tres clases (Tabla 1)⁽¹²⁾. De todos modos, más allá de su utilidad epidemiológica, el IMC es un pobre indicador desde el punto de vista clínico ya que no brinda información sobre la cantidad ni composición de la masa grasa del individuo. La circunferencia de cintura se asocia con la cantidad de grasa visceral y resulta ser un parámetro de mayor utilidad en ese sentido. Se considera que superar determinados valores de corte (101,6 cm en hombres y 89,9cm en mujeres) es un fuerte predictor de insulinoresistencia.

El estudio de Framingham muestra una asociación muy fuerte entre el nivel de TG y la concentración de tejido adiposo visceral y subcutáneo, tanto en hombres como mujeres, aunque queda en evidencia que la contribución de la grasa visceral es mucho mayor que la subcutánea⁽¹³⁾. Un mecanismo posible que ha sido propuesto para explicar esta asociación sostiene que el tejido adiposo visceral tiene una intensa actividad lipolítica que es pobremente inhibida por la insulina, y como resultado de esto se observa una gran producción de ácidos grasos libres (AGL). La mayor exposición del flujo de AGL que llegan al hígado a través de la circulación portal produce el incremento en la secreción de VLDL (TRL apoB100)^(14,15). Duez et al. Examinaron por primera vez la tasa de producción de TRL apoB48 en pacientes insulinoresistentes utilizando un protocolo de alimentación constante con leucina marcada radiactivamente ([D3]-L-leucina). En ese estudio los autores observaron que existe una correlación positiva entre la tasa de producción de quilomicrones y la concentración plasmática de insulina en ayunas. En casos de hiperinsulinemia la producción de TRL apoB48 es mayor que en individuos normales o con mayor sensibilidad a la insulina⁽¹⁶⁾. Otros estudios presentan evidencia indicando que en estados de insulinoresistencia los enterocitos, de manera análoga a las células hepáticas, también pueden utilizar sustratos endógenos para sintetizar TG "de novo"⁽¹⁷⁾. De este modo, en estados de insulinoresistencia se observa un incremento de las TRL por sobreproducción de las mismas, tanto de origen hepático como intestinal.

Una vez que ingresan en la circulación, estas TRL recién sintetizadas deben seguir una vía lipolítica común, que es compartida por todas las TRL (apoB100 y apoB48) produciendo una saturación competitiva de la enzima responsable de ese proceso, la lipoproteína lipasa (LPL). La LPL es responsable de la hidrólisis de los TG de las VLDL y de los Quilomicrones. Circula por el plasma y además se encuentra predominantemente en la superficie de las células endoteliales de los capilares del tejido adiposo, del músculo cardíaco y del músculo esquelético^(15,18,19).

La hipertrigliceridemia resultante también afecta el metabolismo y la composición de otras lipoproteínas. La sobreproducción hepática de VLDL activa a la enzima cholesteryl ester transfer protein (CETP) que produce un enriquecimiento de TG de las partículas de LDL y HDL. Estas lipoproteínas enriquecidas en TG a su vez son más susceptibles de ser atacadas por la lipasa hepática (LH), la que las hidroliza dando lugar a la formación de moléculas pequeñas y densas. Este mecanismo fisiopatológico

es el que explica la aparición de concentraciones anormalmente elevadas de partículas LDLpd, las que son altamente aterogénicas y responsables en gran medida del riesgo cardiovascular atribuido a la dislipemia relacionada con la IR.

Además, la producción de HDL más pequeñas a partir de la hidrólisis por parte de la LH aumenta el clearance de estas lipoproteínas y explica en buena parte la disminución que se encuentra en los niveles de HDL en los estados de hipertrigliceridemia asociados a IR⁽²⁰⁾. La disminución de HDL constituyendo un factor de riesgo cardiovascular independiente, debido a la capacidad de las partículas de HDL de eliminar el colesterol de las lesiones arteriales⁽²¹⁾. Debe señalarse finalmente que en los pacientes portadores de IR suele también estar alterada la capacidad antioxidante del colesterol HDL, por modificación de sus apolipoproteínas A-1 (apo A-1)⁽²²⁾.

La concentración plasmática de TG elevada no es aterogénica per se, aunque sí es un importante marcador de riesgo de ECV. Estudios recientes sugieren que la hipertrigliceridemia postprandial es un predictor más poderoso de incidentes cardiovasculares que el valor de TG en ayunas^(11,23). La razón de estos hallazgos radica en la presencia de una elevada concentración de remanentes de TRL. Experimentos in vitro en los que se trabajó con células endoteliales, monocitos y macrófagos, permitieron observar que los mismos al ser expuestos a la presencia de TRL, o sus remanentes, aumentaban la expresión de proteínas inflamatorias, moléculas de adhesión y factores de coagulación. Todos hallazgos compatibles con el rol aterogénico que se les atribuye.

Las TRL de origen hepático como las de origen intestinal, en su estructura molecular, contienen una cantidad variada de apoproteínas. Una de ellas es la apoproteína CIII (apoCIII), una glicoproteína de 79 aminoácidos que actúa como un inhibidor fisiológico de la LPL. El aumento en la concentración plasmática de apoCIII se asocia con la hipertrigliceridemia postprandial. Pero el rol aterogénico de apoCIII no solamente se debe a su participación en el catabolismo de las TRL, sino que va más allá. Un estudio reciente indica que la asociación de apoCIII con LDL contribuye a aumentar el riesgo cardiovascular (24,25). Las bases bioquímicas de esa asociación se encuentran a nivel molecular: la afinidad de LDL y VLDL por los proteoglicanos de la íntima arterial se ve incrementada con el contenido de apoCIII de la lipoproteína. De este modo se favorece la captura de las TRL en el espacio subendotelial, donde luego son modificadas por procesos enzimáticos y oxidativos lo que a su vez desencadena el proceso inflamatorio proaterogénico. Estudios realizados utilizando análisis proteómico han demostrado que las LDLpd de individuos portadores de IR tienen un contenido mayor de apoCIII y una mayor afinidad por proteoglicanos arteriales que las LDLpd de controles sanos⁽²⁶⁻²⁸⁾.

Kawakami et al⁽²⁹⁾ demostraron que la apoCIII contribuye por sí misma a desarrollar una respuesta inflamatoria aterogénica, ya que sola o unida a TRL es capaz de estimular en el endotelio la expresión de proteínas de adhesión celular (VCAM, ICAM) necesarias para permitir la fijación de monocitos. También se ha observado que cuando HDL se enriquece en su contenido de apoCIII, sus propiedades antiinflamatorias se reducen significativamente⁽³⁰⁾.

Los hallazgos discutidos anteriormente indican que la dislipidemia asociada a la IR, donde se observa un importante aumento en la concentración de apoCIII, al actuar sobre las HDL para reducir sus propiedades antiinflamatorias y sobre las LDLpd para favorecer su acumulación en la íntima, contribuye notablemente a incrementar su capacidad aterogénica.

Cirugía bariátrica: su relación con la hipertrigliceridemia postprandial

En la actualidad se dispone de varios procedimientos quirúrgicos para la realización de cirugías bariátricas. Los mismos fueron clasificados originalmente en base al mecanismo fisiológico mediante el cual se consideraba que ejercían sus efectos⁽³¹⁾. Así, en un primer momento las distintas técnicas fueron categorizadas

como restrictivas o malabsortivas. Dentro del primer grupo, luego de reducir el tamaño del estómago mediante un dispositivo, se consigue mayor saciedad con una menor ingesta alimentaria. En el segundo grupo se practica un by pass de ciertas porciones intestinales, lo que produce un fenómeno de mala absorción de nutrientes y la alteración en factores y hormonas del tracto gastrointestinal superior e inferior. Existe, además, una tercera categoría: las técnicas mixtas que involucran aspectos restrictivos como malabsortivos.

De todos modos, hoy se cuenta con suficiente evidencia para inferir que los mecanismos involucrados no son tan claros y unívocos, y por lo tanto esa clasificación no resultaría la más apropiada. Dentro de los procedimientos actualmente más utilizados, se destaca un procedimiento de tipo restrictivo, la manga gástrica ajustable, y el by pass gástrico en Y de Roux (RYGB), un procedimiento que se incluye dentro de la categoría de los mixtos. Los procedimientos restrictivos puros han caído en desuso^(32,33).

Si bien el de la cirugía bariátrica ha sido uno de los campos de la medicina en el que se ha desarrollado una intensa actividad en los últimos años⁽³⁴⁾, no obstante, son relativamente pocos los estudios disponibles a la fecha que se hayan enfocado en investigar los efectos de estas intervenciones quirúrgicas sobre el metabolismo de las TRL y la hipertrigliceridemia postprandial.

En un trabajo pionero publicado por Dixon y O'Brien en 2002 se analizó el perfil lipídico de un grupo de pacientes con obesidad severa sometidos a cirugía bariátrica y posterior seguimiento a lo largo de cuatro años⁽³⁵⁾. El estudio confirmó que en este tipo de pacientes la dislipidemia estaba fuertemente asociada con la obesidad central, la IR y la alteración del metabolismo de la glucosa. Se observó que la cirugía, además de producir una disminución de peso, también mejoraba los parámetros lipídicos (bajaba la concentración plasmática de TG en ayunas, mejoraba la relación colesterol/HDL y aumentaba la concentración de HDL). Los datos obtenidos mostraron resultados concordantes entre el metabolismo de la glucosa y el lipídico: valores altos de glucosa en ayunas fueron los mejores predictores de cambios en la concentración plasmática de TG en un año, sugiriendo así que la hipertrigliceridemia estaba fuertemente asociada a la IR y a la respuesta inadecuada a nivel de las células Beta pancreáticas.

En un estudio retrospectivo en el que se analizaron las historias clínicas de 95 pacientes con obesidad mórbida sometidos a un procedimiento de RYGB, Nguyen y col. pusieron en evidencia que la pérdida de peso mejoraba notablemente el perfil lipídico. De hecho, el 82% de los pacientes que estaban bajo tratamiento farmacológico hipolipemiente pudo abandonarlo después de un año de haber sido intervenidos quirúrgicamente⁽³⁶⁾.

Uno de los primeros trabajos que se concentró estrictamente en analizar la relación entre la cirugía bariátrica y el metabolismo de las TRL fue llevado a cabo por Padilla y col.⁽³⁷⁾. Sobre una población de pacientes obesos no diabéticos que fueron sometidos a este tipo de procedimientos, se efectuó un estudio cinético con isótopos radiactivos para investigar el metabolismo de las lipoproteínas. El objetivo fue comparar los resultados obtenidos entre el mes previo a la cirugía y luego de seis meses de haber sido realizada la misma. Los resultados pusieron en evidencia que la marcada pérdida de peso y la mejora en la sensibilidad a la insulina se asociaron de manera significativa con la reducción en la concentración plasmática de TRL apoB100 que se explicó por la disminución de la tasa de producción y aumento en el clearance de las lipoproteínas. También se observó una reducción muy marcada en la concentración de TRL apoB48, aunque la misma se relacionó de manera más contundente con la menor producción de partículas lipoproteicas que con un incremento catabólico. Otro estudio⁽³⁸⁾ comparó la modificación del perfil lipídico en un grupo de pacientes con obesidad mórbida (IMC 51,4 kg/m²) a tres meses de haber sido sometidos a una cirugía bariátrica de tipo restrictiva. Los resultados obtenidos no mostraron cambios estadísticamente significativos entre los distintos componentes del perfil lipídico, pero fueron particularmente significativos los hallazgos relacionados

con la concentración de TG en ayunas y de los remanentes del TRL, tanto hepáticos como intestinales (disminuciones del 20% para ambos aproximadamente). Cuando los autores analizaron los cambios en el área bajo la curva (AUC) y el incremento del área bajo la curva (iAUC) para las TRL remanentes (apoB100 y apoB48) los valores que se obtuvieron fueron indicativos de descensos significativos (20,4% y 38,5%, respectivamente). Estos resultados sugieren que en un seguimiento post quirúrgico relativamente breve como es un lapso de tres meses, se observa una reducción significativa de la concentración de TG en ayunas, y una mejora en la lipemia postprandial. Ambos hallazgos sugieren que luego del procedimiento quirúrgico se produce un cambio beneficioso en el metabolismo lipídico. El primer trabajo que publicamos de cinética postprandial de las TRL de origen intestinal y hepática en cirugía bariátrica mostramos una reducción de la producción de TRL-apoB48 y de TRL-apoB100 junto a un aumento del catabolismo de TRL- apoB100 con la técnica de manga gástrica, paradójicamente no encontramos el mismo efecto con el by-pass gástrico el cual no modificó ni la producción ni el catabolismo de las TRL de origen intestinal ni hepática a 6 meses de la cirugía⁽³⁹⁾.

Un aspecto que es particularmente interesante de señalar es que ni los cambios en el perfil lipídico en ayunas, ni tampoco los valores de remanentes de TRL encontrados en el estado postprandial luego del procedimiento quirúrgico se correlacionan de manera directa con la cantidad de peso corporal perdido. No se ha podido demostrar una relación clara entre el IMC y la concentración plasmática de TG, lo que seguramente se relaciona con la pobre capacidad de discriminar la composición porcentual de grasa que posee ese índice^(34, 40, 41). Está bien documentado que la mejora en el riesgo de ECV para pacientes sometidos a procedimientos de cirugía bariátrica es más importante que la pérdida de peso lograda en sí misma. Se han conseguido correcciones significativas por ejemplo en los valores de tensión arterial, concentración de insulina en ayunas o en el valor del HOMA-IR aún con reducciones de peso corporal más bien limitadas (5 -10%)^(33,38). En estados de IR se ha observado una menor pérdida de peso postquirúrgica, pero acompañada de una mayor mejoría de la dislipemia^(34,42). Geltner y sus colegas demostraron que la DBT o la IR pueden llevar a una respuesta lipídica postprandial alterada, contribuyendo de esa manera con el elevado riesgo cardiovascular que presentan esos pacientes⁽⁴³⁾. La cirugía bariátrica induce una marcada disminución de los niveles de insulina plasmática, antes que se produzcan cambios significativos en la concentración de glucosa. Así, la cirugía bariátrica sería responsable de una mejora significativa del índice HOMA-IR, lo cual explica la rápida mejora en la sensibilidad a la insulina que se observa en el periodo postquirúrgico.

Si el razonamiento que sostiene que el aumento de la concentración plasmática de TRL - y de los remanentes de las mismas- en esta población es el resultado (aunque sea en parte) de la disminución de la sensibilidad a la insulina es válido, entonces no es sorprendente que la disminución del peso corporal y la mejora en la secreción de insulina que sigue a la cirugía bariátrica se asocie con la disminución en la tasa de producción del TRL de origen hepático e intestinal. También es posible que la mejora en el perfil lipídico se relacione con una mayor eficiencia en el metabolismo de las lipoproteínas, vinculadas a un aumento en la actividad de la LPL y CETP. Futuras investigaciones experimentales deberían profundizar este aspecto.

Finalmente, también debe señalarse que una mejora en la acción de la insulina a nivel hepático producirá una disminución de la apoCIII que acompaña la secreción de VLDL. La explicación se debe al hecho de que el gen que codifica a la apoCIII se encuentra bajo el control de un elemento regulador que responde a la insulina en el hígado⁽²⁴⁾. Hemos publicado un artículo reciente sobre el efecto que tiene la cirugía bariátrica sobre el metabolismo de apoCIII, mostrando una redistribución de apoC-III desde la fracción de TRL a la fracción de HDL tanto con manga gástrica como by-pass gástrico, en análisis multivariado la apoCIII fue el predictor de la disminución de TG y del aumento de HDL a los 6 meses de la cirugía, a su vez el aumento de adiponectina se asoció positivamente con mayor aumento de HDL siendo un factor modulador del metabolismo de HDL en la cirugía bariátrica⁽⁴⁴⁾.

Cambio en la insulino resistencia como consecuencia de la cirugía bariátrica. Posibles mecanismos involucrados

La cirugía bariátrica corrige los valores anormales de TG postprandiales, porque mejora el metabolismo de las TRL. Los mecanismos involucrados deberían ser los mismos que participan en la normalización de los parámetros glucémicos que llevan a la importante tasa de remisión de la DBT. Rubino⁽⁴⁵⁾ postula tres mecanismos principales: restricción calórica, pérdida de peso y cambios hormonales inducidos directamente por los procedimientos quirúrgicos que dependen de sus propias características.

Restricción calórica

Los procedimientos habitualmente más utilizados en cirugía bariátrica, la manga gástrica y RYBG, incluyen en su técnica un importante componente restrictivo, lo cual contribuye a una disminución en la ingesta calórica. Para poder discriminar cuál es el aporte de la restricción calórica de otros factores involucrados en la cirugía bariátrica, se han realizado varios estudios. En uno de ellos se comparó la respuesta metabólica de un grupo de obesos sometidos a RYBG versus un grupo control relacionado por el IMC, a los que se les suministró una dieta isocalórica equivalente a la postquirúrgica. A los cuatro días se observó que los dos grupos tenían los mismos niveles de glucosa en sangre, pero mientras en el grupo de RYBG presentaba un importante aumento de glucagon like peptide-1 (GLP-1), el otro no. Los resultados sugieren que, si bien la disminución en la ingesta calórica contribuye al control glucémico, hay un claro factor intestinal presente. Todavía no se cuenta con resultados con la suficiente solidez experimental para arribar a una conclusión categórica al respecto.

Pérdida de peso

La obesidad es un factor de riesgo perfectamente documentado para el desarrollo de IR. Por lo tanto, un simple razonamiento indicaría que una disminución en el peso debería ser beneficiosa para lograr una mejora en las comorbilidades asociadas a la misma. La cirugía bariátrica produce pérdidas de peso mucho más significativas que las obtenidas por medios no quirúrgicos, tanto en la aplicación de técnicas restrictivas como mixtas. Se han informado resultados de reducciones de IMC de 10 -15 kg/m² y baja de peso de 30-50 kg⁽⁴⁶⁾. La pérdida de peso es el mecanismo predominante que explica muchos de los beneficios obtenidos por la cirugía bariátrica, especialmente la remisión de DBT. Pacientes sometidos a manga gástrica mostraron tasas de mejoría de la DBT a los dos años mucho mayores a las que obtenidas en el primero, lo que correlacionaba con la mayor pérdida de peso^(32,46). Por otro lado, numerosos estudios muestran que pacientes que fueron sometidos a RYBG presentan niveles normales de insulina a los pocos días del procedimiento, cuando los cambios de peso aún no han ocurrido⁽³²⁾. Estos hallazgos parecerían indicar que se pueden lograr resultados atribuibles a la baja de peso, pero existe un componente intestinal que indudablemente está presente.

Cambios hormonales (eje enteroinsular)

La homeostasis de la glucosa, así como el balance energético del organismo, están fuertemente regulados por el intestino, el cual puede considerarse con justicia como uno de los principales órganos endócrinos del cuerpo. Las incretinas son hormonas que presentan efecto insulínico. Estas hormonas son producidas en el tracto gastrointestinal y liberadas a la circulación sanguínea cuando ingresan nutrientes. Una vez liberadas, las incretinas actúan sobre las células pancreáticas estimulando el aumento de la secreción de insulina en respuesta a la glucosa. La secreción de insulina estimulada por la glucosa enteral es mayor que si la misma dosis de glucosa se administra por vía endovenosa. Ese efecto se denomina efecto incretina y fue descrito originalmente por Creutzfeldt y Ebert⁽⁴⁷⁾.

Las importantes diferencias desde el punto de vista anatómico que existe entre técnicas quirúrgicas de tipo restrictivo (donde el tracto gastrointestinal permanece intacto) y aquellas en las que mediante el bypass se excluyen porciones intestinales

explican las diferencias observadas en relación a la liberación de factores endócrinos y los diferentes resultados obtenidos en ese sentido entre las distintas técnicas empleadas. En la manga gástrica los cambios en la secreción de incretinas se deben exclusivamente a la pérdida de peso, y son menos pronunciados que los cambios observados en RYGB o en técnicas malabsortivas⁽⁴⁸⁻⁵³⁾.

GLP-1 La GLP-1 (glucagon like peptide-1) es una hormona secretada por las células L intestinales, mayormente ubicadas en el íleon y en el colon, como respuesta al ingreso de nutrientes. Actúa como potente señal de saciedad y es un secretagogo de la insulina. La respuesta postprandial de GLP-1 después de la cirugía bariátrica ha sido consistente en todos los estudios que se han hecho, en los que se ha observado un incremento de la misma en pruebas de tolerancia oral a la glucosa tanto en pacientes obesos como diabéticos. Mientras que en pacientes operados con técnica de RYGB se observan aumentos postprandiales de tres veces los valores basales, en aquellos pacientes sometidos a una cirugía de manga gástrica permanece en los mismos valores⁽⁵⁰⁾.

GIP La secretina GIP (gastric inhibitory peptide) también actúa aumentando la secreción de insulina, aunque es menos potente que la GLP-1. GIP es secretada en respuesta a la ingesta de carbohidratos y lípidos por las células K, localizadas predominantemente en el duodeno. Los estudios disponibles en relación a la variación en la concentración de esta hormona son muy escasos, y sus resultados discrepantes.

PYY El PYY (peptide YY) es una hormona cuya función fisiológica se relaciona con producir sensación de saciedad. Se dispone de evidencia experimental que indica que PYY puede disminuir la sensación de apetito en seres humanos y en roedores está relacionada con la regulación del peso corporal. Esta incretina es co-secretada con la GLP-1 por las células L del íleon en respuesta a la llegada de alimentos. Se ha reportado que su concentración se encuentra elevada unas 10 veces luego de una cirugía de RYGB en comparación al grupo control, en tanto que no se modifica en aquellos pacientes sometidos a procedimientos de manga gástrica.

Ghrelin La ghrelin es un péptido de 28 aminoácidos que es producido principalmente en la mucosa gástrica y su función es orexigénica. Los niveles circulantes de ghrelin se relacionan con la ingesta de alimentos. Aumentan antes de comer y disminuyen luego de hacerlo. La ghrelin inhibe la secreción de insulina, aunque no está claro aún si lo hace mediante mecanismos autócrinos o parácrinos. La pérdida de peso por medio de dieta o cirugías de tipo restrictiva se asocian con incrementos en la circulación plasmática de esta hormona, lo que induce a una mayor ingesta alimentaria. Por el contrario, luego de cirugías bariátricas y a pesar de las considerables cantidades de peso que se pierde, los valores de la concentración plasmática de esta hormona no se ven modificados, lo que tiene su implicancia en la homeostasis de la glucosa.

Las cirugías bariátricas, especialmente las malabsortivas y las mixtas, presentan una mejoría en el control glucémico mucho antes de que se consiga la pérdida de peso importante. Se han planteado dos teorías para tratar de explicar estos hallazgos^(47,52):

Teoría del intestino distal: las modificaciones inducidas por el bypass, al acortar el tránsito intestinal producen una llegada rápida de los alimentos al intestino distal, lo que genera una como respuesta una estimulación de las células L y una inmediata liberación de GLP-1 y PYY, mejorando la homeostasis glucémica al enriquecer la secreción de insulina glucosa-dependiente.

Teoría del intestino proximal: esta segunda hipótesis, propone que la exclusión del intestino proximal después del bypass evita que la llegada de alimentos a esa porción del tracto gastrointestinal actúe estimulando la liberación de un "péptido diabetogénico". En un trabajo experimental realizado por Rubino y cols. en ratas GK (ratas diabéticas pero no obesas) demostró con éxito esta hipótesis al inducir una remisión de DBT y luego revertir esos cambios al volver a permitir el paso normal de

los alimentos por ese segmento intestinal. Evidencia reciente, sostendría que el glucagón intestinal y el GIP desempeñarían en condiciones fisiológicas el rol de "péptido diabetogénico".

Conclusiones

La obesidad es uno de los principales factores de riesgo para desarrollar DBT, así como otras alteraciones relacionadas con estados de IR. Un componente importante de dicho riesgo puede atribuirse a la dislipidemia diabética, una agrupación de anomalías de los lípidos y las lipoproteínas plasmáticas que están interrelacionadas metabólicamente. Aunque la administración de estatinas disminuye los valores de LDL, el riesgo residual de padecer algún evento cardiovascular sigue siendo muy elevado en esa población.

La hipertrigliceridemia en ayunas es un importante marcador de riesgo porque se asocia a una elevada concentración de partículas de TRL, tanto de origen hepático como intestinal, en condiciones postprandiales. Esta anormal acumulación de lipoproteínas presenta un marcado carácter aterogénico, ya sea por la presencia de una elevada cantidad de remanentes de las VLDL o de quilomicrones, así como por el incremento en la concentración de apoCIII circulante y el carácter de factor de riesgo cardiovascular independiente que se le atribuye.

En este trabajo hemos discutido algunos resultados que indican que la cirugía bariátrica ha demostrado ser capaz de conseguir importantes mejoras del metabolismo de las TRL, disminuyendo la producción y/o mejorando el catabolismo de las mismas, y que este mejoramiento resulta mucho más pronunciado cuanto mayor es el cuadro de dislipidemia que padece el paciente. Los individuos sometidos a este tipo de procedimiento mejoraron significativamente su metabolismo lipídico postprandial, así como la sensibilidad a la insulina.

Los mecanismos propuestos para explicar estos hallazgos son la pérdida de peso, la restricción calórica y la acción de las incretinas, aunque todavía es mucho lo que se desconoce sobre estos aspectos.

La mejora observada en la dislipidemia (tanto en ayunas como postprandial) luego de la cirugía bariátrica puede contribuir a reducir la morbi-mortalidad asociada al riesgo cardiovascular residual, en la cual el objetivo a perseguir no debe ser solo el IMC sino también la IR.

Conflicto de intereses: El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Financiación: Financiación propia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ogden CL. Disparities in obesity prevalence in the United States: black women at risk. *Am J Clin Nutr*. 2009 Apr;89(4):1001-2. Doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.27592>
2. Kelly T, Yang W, Chen CS, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes (Lond)*. 2008 Sep;32(9):1431-7. Doi: [10.1038/ijo.2008.102](https://doi.org/10.1038/ijo.2008.102)
3. Sjöström L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med*. 2004 Dec 23;351(26):2683-93. Doi: [10.1056/NEJMoa035622](https://doi.org/10.1056/NEJMoa035622)
4. Buchwald H, Estok R, Fahrenbach K, Banel D, Jensen MD, Pories WJ, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med*. 2009 Mar;122(3):248-256.e5. Doi: [10.1016/j.amjmed.2008.09.041](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.09.041)
5. About obesity. London (UK): International Association for the Study of Obesity; 2002.
6. Yanovski, S. Z. Overweight, obesity, and health risk: National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity. *Rev.*

- Archives of Internal Medicine. 2000; 160(7): 898-904. Doi:[10.1001/archinte.160.7.898](https://doi.org/10.1001/archinte.160.7.898)
7. Fontaine KR, Redden DT, Wang C, Westfall AO, Allison DB. Years of life lost due to obesity. JAMA. 2003 Jan 8;289(2):187-93. Doi: [10.1001/jama.289.2.187](https://doi.org/10.1001/jama.289.2.187)
 8. Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Mohanty P, Garg R. Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation. Circulation. 2005 Mar 22;111(11):1448-54. Doi: [10.1161/01.CIR.0000158483.13093.9D](https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000158483.13093.9D)
 9. Knopp RH, d'Emden M, Smilde JG, Pocock SJ. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). Diabetes Care. 2006 Jul;29(7):1478-85. Doi: [10.2337/dc05-2415](https://doi.org/10.2337/dc05-2415)
 10. Twickler TB, Dallinga-Thie GM, Cohn JS, Chapman MJ. Elevated remnant-like particle cholesterol concentration a characteristic feature of the atherogenic lipoprotein phenotype. Circulation. 2004; 109(16): 1918-1925. Doi: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.000125278.58527.F3>
 11. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. JAMA. 2007 Jul 18;298(3):299-308. Doi: [10.1001/jama.298.3.299](https://doi.org/10.1001/jama.298.3.299)
 12. Obesity and overweight. Fact Sheet No 311. Geneva (Switzerland): World Health Organization; 2011.
 13. Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, Pou KM, Maurovich-Horvat P, Liu CY, et al. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. Circulation. 2007 Jul 3;116(1):39-48. Doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.106.675355](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.675355)
 14. Dunn FL. Hyperlipidemia in diabetes mellitus. Diabetes/metabolism reviews. 1990; 6(1):47-61. Doi: [10.1002/dmr.5610060103](https://doi.org/10.1002/dmr.5610060103)
 15. Couillard C, et al. Evidence for impaired lipolysis in abdominally obese men: postprandial study of apolipoprotein B-48-and B-100-containing lipoproteins. The American journal of clinical nutrition. 2002; 76(2): 311-318. Doi: [10.1093/ajcn/76.2.311](https://doi.org/10.1093/ajcn/76.2.311)
 16. Duez H, et al. Hyperinsulinemia is associated with increased production rate of intestinal apolipoprotein B-48-containing lipoproteins in humans. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2006; 26(6): 1357-1363. Doi: <https://doi.org/10.1161/01.ATV.000222015.76038.14>
 17. Shojaee-Moradie F, et al. Prandial hypertriglyceridemia in metabolic syndrome is due to an overproduction of both chylomicron and VLDL triacylglycerol. Rev. Diabetes. 2013; 62(12): 4063-4069. Doi:[10.2337/db13-0935](https://doi.org/10.2337/db13-0935)
 18. Rashid S, et al. Mechanisms of HDL lowering in insulin resistant, hypertriglyceridemic states: the combined effect of HDL triglyceride enrichment and elevated hepatic lipase activity. Rev. Clinical biochemistry. 2003; 36(6): 421-429. Doi: [10.1016/s0009-9120\(03\)00078-x](https://doi.org/10.1016/s0009-9120(03)00078-x)
 19. Mero N, et al. Postprandial metabolism of apolipoprotein B-48-and B-100-containing particles in type 2 diabetes mellitus: relations to angiographically verified severity of coronary artery disease. Rev. Atherosclerosis. 2000; 150(1): 167-177. Doi: [10.1016/s0021-9150\(99\)00364-0](https://doi.org/10.1016/s0021-9150(99)00364-0)
 20. Greene D J, Skeggs J W, Morton R E. Elevated triglyceride content diminishes the capacity of high density lipoprotein to deliver cholesteryl esters via the scavenger receptor class B type I (SR-BI). Journal of Biological Chemistry. 2001; 276(7): 4804-

4811. Doi: [10.1074/jbc.M008725200](https://doi.org/10.1074/jbc.M008725200)
21. Skeggs J W, Morton R E. LDL and HDL enriched in triglyceride promote abnormal cholesterol transport. *Journal of lipid research*. 2002; 43(8): 1264-1274. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12177170/>
 22. The Emerging Risk Factors Collaboration. Lipid-Related Markers and Cardiovascular Disease Prediction. *Rev. JAMA*. 2012; 307(23):2499-2506. Doi: [10.1001/jama.2012.6571](https://doi.org/10.1001/jama.2012.6571)
 23. Miller M, et al. Triglycerides and cardiovascular disease a scientific statement from the American Heart Association. *Rev. Circulation*, 2011; 123(20): 2292-2333. Doi: [10.1161/CIR.0b013e3182160726](https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e3182160726)
 24. Berroeta G C, Davidsson P. Contribución de la apolipoproteína CIII a la aterogenicidad de las dislipidemias. *Rev. Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*. 2012; 24(5): 252-260. Doi: [10.1016/j.arteri.2012.02.006](https://doi.org/10.1016/j.arteri.2012.02.006)
 25. Mendivil CO, Rimm EB, Furtado J, Chiuve SE, Sacks FM. Low density lipoproteins containing apolipoprotein C-III and the risk of coronary heart disease. *Rev. Circulation*. 2011; 124(19):2065-72. Doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.111.056986](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.056986)
 26. Ooi, E., et al. Apolipoprotein C-III: understanding an emerging cardiovascular risk factor. *Rev. Clinical science*. 2008; 114(10): 611-624. Doi: [10.1042/CS20070308](https://doi.org/10.1042/CS20070308)
 27. Caron S, Steals B. Apolipoprotein CIII A Link Between Hypertriglyceridemia and Vascular Dysfunction?. *Rev. Circulation research*. 2008; 103(12): 1348-1350. Doi: [10.1161/CIRCRESAHA.108.189860](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.108.189860)
 28. Davidsson P, Hulthe J, Fagerberg B, Olsson B, Hallberg C, Dahllof B, et al. A proteomic study of the apolipoproteins in LDL subclasses in patients with the metabolic syndrome and type 2 diabetes. *J Lipid Res*. 2005; 46(9):1999-2006. Doi: [10.1194/jlr.M500161-JLR200](https://doi.org/10.1194/jlr.M500161-JLR200)
 29. Kawakami A, Aikawa M, Alcaide P, Lusinskas FW, Libby P, Sacks FM. Apolipoprotein CIII induces expression of vascular cell adhesion molecule-1 in vascular endothelial cells and increases adhesion of monocytic cells. *Rev. Circulation*. 2006; 114:681-7. Doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.106.622514](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.622514)
 30. Kawakami A, Yoshida M. Apolipoprotein CIII links dyslipidemia with atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb*. 2009; 16(1):6-11. Doi: [10.5551/jat.e607](https://doi.org/10.5551/jat.e607)
 31. Steinbrook R. Surgery for severe obesity. *New England Journal of Medicine*. 2004; 350(11):1075-1078. Doi: [10.1056/NEJMp048029](https://doi.org/10.1056/NEJMp048029)
 32. Sabena N F, Grantcharov T. Biological effects of bariatric surgery on obesity-related comorbidities. *Canadian Journal of Surgery*. 2013; 56(1):47-57. Doi: [10.1503/cjs.036111](https://doi.org/10.1503/cjs.036111)
 33. Poirier P, et al. Bariatric surgery and cardiovascular risk factors a Scientific Statement from the American Heart Association. *Rev. Circulation*. 2011; 123(15): 1683-1701. Doi: [10.1161/CIR.0b013e3182149099](https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e3182149099)
 34. Guo X, et al. The effects of bariatric procedures versus medical therapy for obese patients with type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Rev. BioMed research international*. 2013. Doi: <https://doi.org/10.1155/2013/410609>
 35. Dixon, J B, O'Brien P E. Lipid Profile in the Severely Obese: Changes with Weight Loss after Lap Band Surgery. *Rev. Obesity research*. 2002; 10(9): 903-910. Doi: [10.1038/oby.2002.124](https://doi.org/10.1038/oby.2002.124)
 36. Nguyen NT, Varela E, Sabio A, Tran CL, Stamos M, Wilson SE. Resolution of hyperlipidemia after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *J Am Coll Surg*. 2006 Jul; 203(1):24-9. Doi: [10.1016/j.jamcollsurg.2006.03.019](https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2006.03.019)
 37. Padilla N, Maraninchi M, Béliard S,

- Berthet B, Nogueira JP, Wolff E, Nicolay A, Bégu A, Dubois N, Grangeot R, Mattei C, Vialettes B, Xiao C, Lewis GF, Valéro R. Effects of bariatric surgery on hepatic and intestinal lipoprotein particle metabolism in obese, nondiabetic humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014 Oct;34(10):2330-7. Doi: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.303849>
38. Waldmann E, Hüttl TP, Göke B et al. Effect of sleeve gastrectomy on postprandial lipoprotein metabolism in morbidly obese patients. *Lipids Health Dis* 12, 82 (2013). <https://doi.org/10.1186/1476-511X-12-82>
 39. Padilla N, Maraninchi M, Béliard S, Berthet B, Nogueira J-P, Wolff E, Nicolay A, Bégu A, Dubois N, Grangeot R, et al. Effects of bariatric surgery on hepatic and intestinal lipoprotein particle metabolism in obese, nondiabetic humans. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2014; 34(10), 2330-2337. Doi: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.303849>
 40. Lebovitz H E. Metabolic Surgery for Type 2 Diabetes with BMI< 35 kg/m2. *Rev. Obesity surgery.* 2013; 23(6): 800-808. Doi: [10.1007/s11695-013-0907-1](https://doi.org/10.1007/s11695-013-0907-1)
 41. Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, Sjöström CD, Karason K, Wedel H, et al. Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. *JAMA.* 2012 Jan 4;307(1):56-65. Doi: [10.1001/jama.2011.1914](https://doi.org/10.1001/jama.2011.1914)
 42. Sjöström L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial—a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *Journal of internal medicine.* 2013; 273(3): 219-234. Doi: [10.1111/joim.12012](https://doi.org/10.1111/joim.12012)
 43. Geltner C, Lechleitner M, Föger B, Ritsch A, Drexel H, Patsch JR. Insulin improves fasting and postprandial lipemia in type 2 diabetes. *Eur J Intern Med.* 2002 Jun;13(4):256-263. Doi: [10.1016/s0953-6205\(02\)00038-9](https://doi.org/10.1016/s0953-6205(02)00038-9)
 44. Maraninchi M, Padilla N, Béliard S, Berthet B, et al. Impact of bariatric surgery on apolipoprotein C-III levels and lipoprotein distribution in obese human subjects. *J. Clin. Lipidol.* 2017; 11(2): 495-506. Doi: [10.1016/j.jacl.2017.02.012](https://doi.org/10.1016/j.jacl.2017.02.012)
 45. Rubino F. Bariatric surgery: effects on glucose homeostasis. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 2006; 9(4):497-507. Doi: [10.1097/01.mco.0000232914.14978.c5](https://doi.org/10.1097/01.mco.0000232914.14978.c5)
 46. Buchwald H, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Rev. Jama.* 2004; 292(14): 1724-1737. Doi: [10.1001/jama.292.14.1724](https://doi.org/10.1001/jama.292.14.1724)
 47. Ponce J, et al. Effect of Lap-Band-induced weight loss on type 2 diabetes mellitus and hypertension. *Obesity surgery.* 2004; 14(10): 1335-1342. Doi: [10.1381/0960892042583932](https://doi.org/10.1381/0960892042583932)
 48. Ebert R, Creutzfeldt W. Gastrointestinal peptides and insulin secretion. *Diabetes/metabolism reviews.* 1987; 3(1): 1-26. Doi: [10.1002/dmr.5610030101](https://doi.org/10.1002/dmr.5610030101)
 49. Bose M, et al. Do Incretins play a role in the remission of type 2 diabetes after gastric bypass surgery: What are the evidence? *Obesity surgery.* 2009; 19(2): 217-229. Doi: [10.1007/s11695-008-9696-3](https://doi.org/10.1007/s11695-008-9696-3)
 50. Basso N, et al. First-phase insulin secretion, insulin sensitivity, ghrelin, GLP-1, and PYY changes 72 h after sleeve gastrectomy in obese diabetic patients: the gastric hypothesis. *Surgical endoscopy.* 2011; 25(11): 3540-3550- Doi: [10.1007/s00464-011-1755-5](https://doi.org/10.1007/s00464-011-1755-5)
 51. Karamanakos S N, et al. Weight loss, appetite suppression, and changes in fasting and postprandial ghrelin and peptide-YY levels after Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: a prospective, double blind study. *Annals of surgery.* 2008; 247(3): 401-407. Doi: [10.1097/SLA.0b013e318156f012](https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e318156f012)
 52. Scott W R, Batterham R L. Roux-en-Y gastric bypass and

- laparoscopic sleeve gastrectomy: understanding weight loss and improvements in type 2 diabetes after bariatric surgery. American Journal of Physiology- Regulatory, Integrative and Comparative Physiology. 2011; 301(1): 15-27. Doi: [10.1152/ajpregu.00038.2011](https://doi.org/10.1152/ajpregu.00038.2011)
53. Kashyap S R, et al. Bariatric surgery for type 2 diabetes: weighing the impact for obese patients. Cleveland Clinic journal of medicine. 2010; 77(7):468-476. Doi: [10.3949/ccjm.77a.09135](https://doi.org/10.3949/ccjm.77a.09135)
54. Hady H R, et al. Original paper Impact of laparoscopic sleeve gastrectomy on body mass index, ghrelin, insulin and lipid levels in 100 obese patients. 2012-7(4):251-59. Doi: [10.5114/wiitm.2011.28979](https://doi.org/10.5114/wiitm.2011.28979)
55. Vetter M L, et al. Comparison of bariatric surgical procedures for diabetes remission: efficacy and mechanisms. Diabetes Spectrum. 2012; 25(4):200-210. Doi: [10.2337/diaspect.25.4.200](https://doi.org/10.2337/diaspect.25.4.200)