



TEMA 2016: Cirugía bariátrica como opción de tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Fundamentos fisiopatológicos



Hospital San Juan de Dios. San José. Costa Rica. Fundado en 1845

**ISSN
2215-2741**

Recibido: 14/04/2016
Aceptado: 21/04/2016

Andrés Leitón Chaves¹
Victoria Vargas López²

¹Médico y Cirujano. Profesor Universidad Autónoma de Centroamérica, Escuela de Medicina.
andres13lc@hotmail.com

²Médico y Cirujano. Especialista en Cirugía General, Hospital San Rafael de Alajuela.
Victo_vl@yahoo.com

RESUMEN

Actualmente la diabetes mellitus tipo 2 alcanza niveles de epidemia a nivel mundial afectando a 285 millones en todo el mundo. La DM-2 es una enfermedad con una fisiopatología compleja que sigue día a día en continuo estudio, esta enfermedad representa una de las patologías que más desafian al médico a la hora del manejo, requiriendo de un constante control con regulación exhaustiva de la medicación, para evitar el progreso a sus graves secuelas. Hasta hace poco tiempo toda la investigación dedicada al tratamiento de esta patología estaba orientado a un manejo combinado entre cambios en estilos de vida y medicamentos con toda una gama de mecanismos de acción. Recientemente la cirugía de pérdida de peso se ha establecido como una

alternativa de tratamiento para pacientes obesos con diabetes tipo 2 y existen al momento múltiples publicaciones que evidencian su eficacia tanto a corto como a largo plazo. El objetivo de esta revisión es repasar los conceptos básicos para el entendimiento de la cirugía bariátrica, su historia, tipos de procedimientos, indicaciones y contraindicaciones y analizar publicaciones actualizadas que evidencien resultados positivos en el manejo de la diabetes con cirugía, así como exponer la evidencia más reciente sobre los efectos fisiopatológicos que explican los resultados publicados en cuanto al manejo quirúrgico de la diabetes, los cuales siguen en constante investigación pues incluyen múltiples mecanismos que no se explican únicamente por la pérdida de peso.



PALABRAS CLAVE

Bariátrica. Bypass. GLP-1. GIP. PYY. Insulina. Adipocinas.

ABSTRACT

Currently type 2 diabetes mellitus reached epidemic levels around the world affecting 285 million worldwide. DM-2 is a disease with a complex pathophysiology, which continues in constantly investigation, this disease represents one of the most challenging pathologies for medical treatment, requiring constant monitoring with comprehensive regulation of medication to prevent progression to serious sequelae. Until recently all the research dedicated to the treatment of this condition was aimed at a combination treatment between changes in lifestyles and medications with a variety of mechanisms of action. Recently, weight loss surgery has been established as an alternative treatment for obese patients with type 2 diabetes, nowadays there are many publications that demonstrate their effectiveness in both the short and long term. The aim of this article is to review the basic concepts of bariatric surgery, history, types of procedures, indications and contraindications and analyze updated publications that demonstrate positive results in diabetes management with surgery, as well as expose the latest evidence on the pathophysiological effects that explain the results published regarding the surgical management of diabetes, which are still ongoing research because they include multiple mechanisms that are not explained only by weight loss.

KEY WORDS

Bariatric. Bypass. GLP-1. GIP. PYY. Insulin. Adipokines.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) y la obesidad son graves problemas de salud pública. De los enfermos con DMT2 80% tiene sobrepeso u obesidad en un complejo síndrome metabólico-inflamatorio. Los programas y las campañas preventivos encaminados a favorecer una vida y dieta saludables no han tenido el impacto deseado y es sorprendente constatar que el

número de enfermos con DMT2 y obesidad se incrementa día con día; que estas dos enfermedades se cuentan, hoy en día, entre las principales causas de morbilidad y mortalidad. Tradicionalmente, el tratamiento de la DMT2 ha sido médico, pero a pesar de los avances terapéuticos y de los nuevos medicamentos desarrollados este tratamiento es para la mayoría de la población complejo, costoso y de por vida. A ello debemos agregar que la DMT2 no se cura, únicamente se controla, hechos todos que limitan la adherencia al tratamiento y el seguimiento puntual. Por lo anterior, en los últimos años se han investigado y analizado nuevas alternativas encaminadas al tratamiento de la DMT2 entre las que destaca, por su relevancia, la cirugía. El tratamiento quirúrgico de la obesidad se considera como la modificación de la anatomía del sistema digestivo para producir una reducción sola o asociada a grados variables de malabsorción intestinal reduciendo la masa corporal y mejorando las comorbilidades asociadas^{1,2}.

DISCUSIÓN

DATOS HISTÓRICOS DE LA CIRUGÍA DE OBESIDAD

El primer procedimiento bariátrico fue realizado en 1954 por Kremen, Linner y Nelson. Ellos realizaron un bypass yeyunoileal para excluir un segmento grande de intestino delgado. Esto disminuyó la capacidad de absorber la mayoría de los nutrientes consumidos. Los bypasses de esta naturaleza decayeron en popularidad porque los pacientes se quejaban de diarreas incontrolables y sufrían de deshidratación y desbalances hidroelectrolíticos. El bypass yeyunoileal fue revisado en 1996 para una desviación biliopancreática por Scopinaro y otros. La desviación biliopancreática produce su efecto de pérdida de peso principalmente por malabsorción, pero esto también incluye un pequeño aspecto restrictivo. La reconfiguración intestinal promueve la mala absorción de grasas y proteínas. Los pacientes con frecuencia pierden de forma mantenida una cantidad significativa de peso pero sufren de úlceras, flatos y heces de muy mal olor, malnutrición proteica y anemia por deficiencia de hierro. La malnutrición proteica es la complicación potencial más seria de la desviación biliopancreática y puede estar



asociada con hipoalbuminemia, anemia, edema, astenia y alopecia.

El desvío duodenal, presentado por primera vez por Hess y Hess en 1998, es una modificación de la desviación biliopancreática que reduce la severidad de la malnutrición proteica calórica, disminuye la incidencia de síndrome de dumping o vaciado rápido y previene úlceras. El bypass gástrico se ha convertido en el estándar de oro de la cirugía de pérdida de peso. Mason e Ito desarrollaron en 1967 los principios de la cirugía de bypass gástrico después de notar que las mujeres que se sometían a una gastrectomía parcial por enfermedad ulceropéptica con frecuencia estaban por debajo del peso y tenían dificultad para ganarlo. La gastroplastia vertical con banda fue reportada por primera vez en 1982 por Mason y creció en popularidad con el advenimiento de las engrapadoras mecánicas. Se pensó que era una alternativa más segura que el bypass gástrico. Fue la primera operación puramente restrictiva realizada para el tratamiento de la obesidad. Se crea una bolsa en la curvatura menor del estómago y se coloca una malla de polipropileno alrededor de la desembocadura de la bolsa. Hay muy pocas complicaciones en este procedimiento porque no se crea ninguna anastomosis. Hess y Hess¹³ describieron mucho después la primera gastroplastia vertical con banda laparoscópica. La gastroplastia vertical con banda ha decaído en popularidad debido a que los pacientes no son capaces de mantener la pérdida de peso.⁽³⁾

Manga gástrica: La manga gástrica que se practica actualmente es una modificación de la técnica de magenstrasse y mil. Fueron Baltasar y col. los primeros en proponer a la manga gástrica laparoscópica (MGL) como procedimiento bariátrico único, ya que observaron que en muchos casos no se necesitaba recurrir a una segunda fase quirúrgica porque se conseguía una disminución de peso importante utilizando MGL⁴.

PROCEDIMIENTOS UTILIZADOS PARA EL CONTROL DE LA DM-2

Se han desarrollado varias técnicas quirúrgicas para inducir la pérdida de peso, que en la actualidad se utilizan para el tratamiento de pacientes obesos con diabetes mellitus tipo 2. En

general, estos procedimientos pueden clasificarse como:

- a) *Únicamente restrictivas* (banda gástrica ajustable laparoscópica y su variante, la gastroplastia vertical con banda).
- b) *Principalmente restrictivas* (bypass gástrico en "y" de roux)
- c) *Principalmente malabsortivas* (derivación biliopancreática con cruce duodenal).

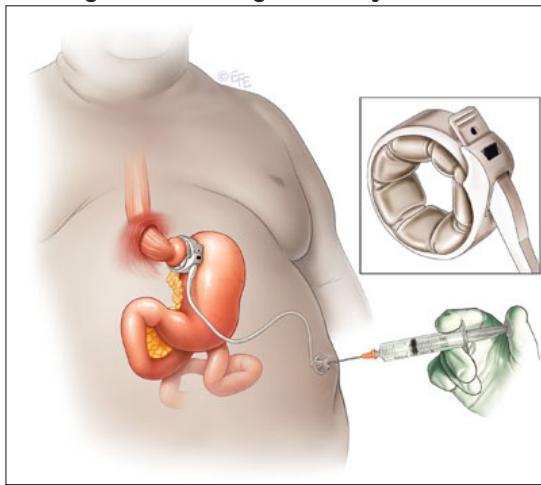
En el primer grupo, el mecanismo depende, sobre todo, de que la generación de señales efectivas de saciedad con pequeñas cantidades de alimentos ingeridos; en el segundo, un grado de restricción gástrica más el bypass del yeyuno con el duodeno superior puede dar lugar a importantes cambios hormonales de control de la glucemia, y en el tercero sólo los últimos 50 cm del intestino están disponibles para la absorción de los nutrientes y su mezcla con los jugos biliopancreáticos, lo que lleva a su mala absorción. Los procedimientos innovadores de cirugía bariátrica siguen siendo objeto de investigación. La manga gástrica o gastrectomía en manga es, sin duda, uno de los más avanzados procedimientos y en la actualidad se utiliza de rutina en algunos centros. El procedimiento da como resultado un tubo gástrico estrecho a través de la extirpación de la mayor parte del estómago. La operación no solo limita la ingestión de alimentos, sino también elimina la mayoría o quizás todas las células productoras de grelina de la mucosa gástrica.⁽¹⁾

Banda gástrica ajustable: La banda gástrica ajustable laparoscópica fue el primer procedimiento bariátrico en realizarse por vía laparoscópica. La idea detrás de esta cirugía es crear una pequeña bolsa en la parte superior del estómago con un estoma controlado y ajustable, sin grapado, limitando así la ingesta diaria de comida (procedimiento restrictivo). La prótesis de silicona se ajusta alrededor del estómago justo por debajo de la unión gastroesofágica, creando una bolsa de 15-20mL (bolsa virtual). El proceso de pérdida de peso a corto y largo plazo es debido a la restricción de la ingesta de alimento y a la saciedad temprana. En el estudio de más alta calidad, el exceso de peso corporal al primer año de la banda gástrica es de 48%. A este mismo tiempo los rangos de hipertensión, diabetes,



dislipidemia y apnea del sueño fueron 55%, 58%, 42% y 45% respectivamente. Los resultados detallados y comparativos de cada procedimiento se revisaran más adelante.

Figura 1. Banda gástrica ajustable



Fuente: http://www.ossanz.com.au/surgery_laparoscopic_banding.htm

Derivación biliopancreática: Scopinaro realizó la primera derivación biliopancreática en 1976 en Genova (Italia). Esta cirugía induce malabsorción controlada sin muchos de los potenciales efectos adversos causados por sobrecrecimiento bacteriano y malabsorción indiscriminada asociada al bypass Ileo-Yeyunal, el cual está hoy en día abandonado. Esta cirugía combina la remoción de 2/3 del estómago (gastrectomía distal) con un largo bypass intestinal (canal común de 50cm, segmento alimentario de 250cm). La cirugía incluye colecistectomía y biopsia de hígado. El procedimiento fue luego modificado por Hess con una variante llamada “switch duodenal”, en lugar de realizar una gastrectomía distal se propuso una manga gástrica a lo largo del axis vertical del estómago, preservando el píloro y el segmento inicial del duodeno, que luego se anastomosa a un segmento de ileon para crear el segmento alimentario. La “manga gástrica” disminuye el volumen del estómago y disminuye también la masa de células parietales, con el intento de disminuir la incidencia de úlceras en la anastomosis duodeno-ileal. Los pacientes que se someten a derivación biliopancreática o switch duodenal requieren seguimiento médico de cerca y monitorización regular de vitaminas liposolubles, vitamina B12, hierro y calcio.

Figura 2. A. Derivación biliopancreática. B. Switch duodenal

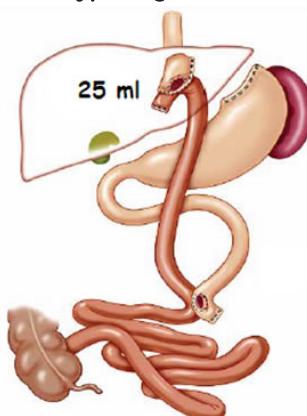


Fuente: <http://www.endocirugiaabariatrica.com/derivacion.php>

Bypass gástrico en Y de Roux: El bypass gástrico en Y de Roux es el procedimiento bariátrico/metabólico más realizado en E.U.A. El bypass gástrico estándar consiste en:

1. Creación de una pequeña bolsa gástrica (15-30mL) utilizando una grapadora quirúrgica endoscópica, acompañado de un bypass del remanente de estómago, duodeno y el primer tracto del yeyuno.
2. Reconstrucción del tracto gastrointestinal con la extremidad de Roux con un segmento biliar de 30-75cm y un extremo alimentario de unos 100-150cm de longitud.

Figura 3. Bypass gástrico en Y de Roux



Fuente: http://www.fernandomaluenda.cl/bypass_gastrico.html

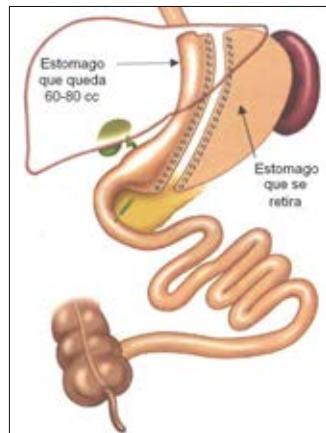
En un estudio de alta calidad la pérdida de exceso de peso fue de 76% a un año posterior al



bypass gástrico, al año el 46% de los pacientes lograron resolución de su hipertensión arterial. El bypass gástrico en Y de Roux previene la diabetes en un 99-100% de los pacientes con intolerancia a la glucosa y lleva a resolución clínica en 80-90% de los casos recién diagnosticados de DM tipo 2. Los rangos de resolución de dislipidemia y apnea del sueño son de alrededor de 65 y 75% a un año.

Manga gástrica: Con el objetivo de reducir la morbilidad y mortalidad operatoria en pacientes súper obesos de alto riesgo la derivación biliopancreática se dividió en dos etapas: manga gástrica laparoscópica como la primera etapa y una segunda consistiendo en una duodenointestinostomía y ileo-ileostomía. Los resultados obtenidos en términos de pérdida de peso y resolución de las comorbilidades posterior a la manga gástrica alentó y estimuló la difusión de esta cirugía, induciendo a muchos autores a proponerla como un procedimiento primario de cirugía bariátrica. De hecho la manga gástrica laparoscópica es un procedimiento técnicamente sencillo con un bajo rango de complicaciones y deficiencias nutricionales despreciables a largo plazo.

Figura 4. Manga gástrica o gastrectomía vertical



Fuente: <http://baptistecirugiacbariatrica.com/gastrectomia-vertical-o-en-manga/>

Silecchia et al. demostraron que la manga gástrica reduce el riesgo quirúrgico en pacientes súper obesos que se someten a una derivación biliopancreática en dos etapas, logrando una marcada pérdida de peso así como una reducción significativa de las comorbilidades asociadas a la obesidad. Rizello et al. reportaron una marcada y

temprana reducción en el índice HOMA-IR en pacientes diabéticos, además indicando una mejoría rápida y marcada en la sensibilidad a la insulina después de la manga gástrica, no relacionada a pérdida de peso.⁽⁵⁾

INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES DE LA CIRUGÍA BARIÁTRICA

Indicaciones para cirugía bariátrica: Pacientes en grupos de edad entre 18 y 60 años:

1. Con IMC $\geq 40 \text{ kg/m}^2$
2. Con IMC entre kg/m^2 con comorbilidades en las que se espera que la pérdida de peso quirúrgica va a mejorar el trastorno (trastornos metabólicos, enfermedad cardiorrespiratoria, enfermedad articular severa, problemas psicológicos severos relacionados a obesidad).
3. El criterio de IMC puede ser el IMC actual o uno previamente alcanzado de esta severidad. Nótese que:
 - a) La pérdida de peso como resultado de un tratamiento intensificado previo a la cirugía (pacientes que alcanzan un peso corporal por debajo del requerido para la cirugía) no es una contraindicación para la cirugía bariátrica planeada.
 - b) La cirugía bariátrica se indica en pacientes que muestran una pérdida de peso sustancial en un programa de tratamiento conservador pero que empiezan a ganar peso de nuevo, aunque la indicación mínima de peso requerido no se haya alcanzado todavía.

Para ser considerados para la cirugía, los pacientes deben haber fallado en perder peso o mantenerlo a largo plazo, a pesar de tratamiento médico exhaustivo quirúrgico o no quirúrgico.

3. Debe considerarse la posibilidad de reducir el límite de IMC en 2.5 para individuos con antecedentes genéticos de Asia, y al balance entre



factores genéticos y dietario/ambientales.

Contraindicaciones específicas para cirugía bariátrica:

1. Ausencia de un periodo identificable de tratamiento médico.
2. Paciente incapaz de participar en un seguimiento médico prolongado.
3. Desordenes psicóticos no estabilizados, depresión severa, desordenes de personalidad y de alimentación, a menos de que sea recomendado por un psiquiatra con experiencia en obesidad.
4. Abuso de alcohol y/o dependencias de drogas.
5. Enfermedades que amenazan la vida a corto plazo.
6. Paciente que no pueden hacerse cargo de sí mismos, y sin apoyo social o familiar que garanticen los cuidados.

Criterios específicos de exclusión de cirugía bariátrica para el tratamiento de la DM-2:

1. Diabetes secundaria
2. Anticuerpos positivos (anti-GAD o anti ICA) o péptido C <1ng/ml o que no responde a un test de comida mixta.⁽⁶⁾

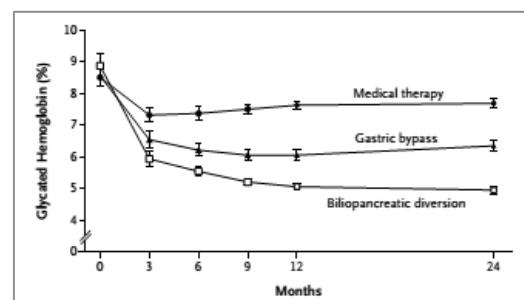
RESULTADOS EVIDENCIADOS

La terapia médica convencional de la diabetes tipo 2 logra únicamente de manera parcial un control de glicemia adecuado y una reducción del riesgo cardiovascular. El manejo de la diabetes es particularmente desafiantes en pacientes obesos. Con la notable excepción de los agonistas del receptor de péptido similar a glucagón tipo 1 (GLP-1) y los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), los agentes hipoglicémicos orales y la terapia con insulina pueden resultar en aumento de peso lo cual puede empeorar el manejo metabólico. Aunque originalmente se desarrolló únicamente como una terapia de reducción de peso, se ha reportado que la cirugía bariátrica mejora la diabetes tipo 2 y que reduce los rangos de enfermedad cardiovascular y la muerte. Además, estudios experimentales en roedores y humanos sugieren que algunos tipos de procedimientos bariátricos pueden mejorar el control de la diabetes a través de mecanismos más allá de la pérdida de peso. La Federación Internacional de Diabetes ha

recomendado considerar la cirugía bariátrica para el control de la diabetes tipo 2. Aunque falta evidencia clínica de nivel 1 que apoye la cirugía como un tratamiento alternativo.⁽⁷⁾

En 2012 Mingrone et al. realizan un ensayo controlado, unicéntrico, no ciego, randomizado con 60 pacientes entre los 30 y 60 años con un IMC de 35 o mayor, historia de diabetes de al menos 5 años y un nivel de A1C de 7.0% o más. Se les asignó de manera randomizada para recibir terapia médica convencional o someterse a un bypass gástrico o derivación biliopancreática. A dos años, la remisión de la diabetes ocurrió en ningún paciente del grupo de terapia médica versus 75% en el grupo de bypass gástrico y 95% en el grupo de derivación biliopancreática. A los dos años, el nivel de hemoglobina glicosilada media basal ($8.65 \pm 1.45\%$) disminuyó en todos los grupos, pero los pacientes en los dos grupos quirúrgicos tuvieron los mejores grados de disminución ($7.69 \pm 0.57\%$ en el grupo de terapia médica, 6.35 ± 1.42 en el grupo de bypass gástrico, y $4.95 \pm 0.49\%$ en el grupo de derivación biliopancreática).⁽⁷⁾

Figura 5. Niveles de hemoglobina glicosilada a dos años de seguimiento comparando manejo médico versus quirúrgico



Fuente: n engl j med 366;17 nejm.org april 26, 2012

En el artículo “*Can Diabetes Be Surgically Cured?*” del 2013, Brethauer et al. publican los resultados clínicos de 217 pacientes con DM2 sometidos a cirugía bariátrica en el Instituto Bariátrico y Metabólico de la Clínica Cleveland, entre el 2004 y el 2007 y que tuvieron al menos 5 años de seguimiento. La remisión completa se definió como una hemoglobina glicosilada (A1C) menor a 6% y glicemia en ayunas menor a 100mg/dL sin medicamentos antidiabéticos, se analizaron cambios en otras comorbilidades metabólicas incluyendo, hipertensión,

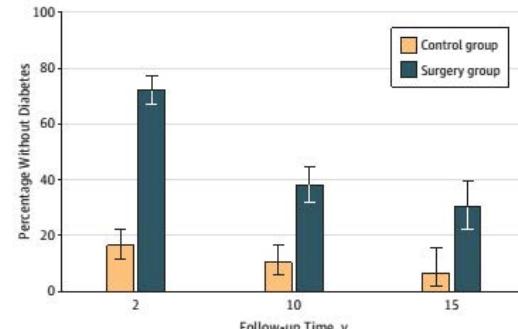


dislipidemia y nefropatía diabética. Los procedimientos quirúrgicos incluyeron Bypass gástrico en Y de Roux ($n=162$, 75%), banda gástrica ajustable laparoscópica ($n=32$, 15%) y manga gástrica laparoscópica ($n=23$, 10%). Sus resultados revelan pérdida de peso duradera en pacientes con diabetes tipo 2 con un rango total de remisión de DM2 (parcial y completa) de 50% con una mediana de seguimiento de 6 años después de la cirugía bariátrica. Demuestran que 24% de todos los pacientes y el 31% de los pacientes sometidos a bypass gástrico lograron remisión a largo plazo con una A1C menor a 6% y que 27% de los pacientes con bypass gástrico sostuvieron ese nivel de control glicémico sin medicamentos por más de 5 años. Este nivel de control glicémico a largo plazo representa una cura de acuerdo a un consenso de expertos de la ADA.⁽⁸⁾

Zhang et al. publican un metaanálisis en 2014 comparando la efectividad del bypass gástrico en Y de Roux y de la manga gástrica laparoscópica en el manejo de la obesidad y de la diabetes mellitus tipo 2 analizando estudios publicados con al menos dos años de seguimiento. Encuentran que el bypass gástrico tiene mejor eficacia en tratar la obesidad, mientras que no hubo diferencia significativa en los rangos de mejoría de DM2 comparado a la manga gástrica.⁽⁹⁾

En general la remisión a corto plazo de la diabetes ocurre en 60-90% de los pacientes. Estos rangos no pueden extrapolarse a resultados a largo plazo por lo que Sjöström et al. publican en 2015 un estudio cohorte prospectivo, conducido en 25 departamentos quirúrgicos y 480 centros de atención primaria en Suecia, llamado el estudio “Swedish Obese Subjects” (SOS), con el objetivo de determinar los rangos de remisión de diabetes posterior a cirugía bariátrica comparado con el tratamiento médico usual después de una mediana de 10 años y evaluar la asociación de la cirugía bariátrica con las complicaciones microvasculares y macrovasculares de la diabetes después de una mediana de 18 años. La remisión de la diabetes a dos años posterior a la cirugía fue de 16.4% en pacientes con control médico y de 72.3% en pacientes con cirugía bariátrica. A los 15 años los rangos de remisión de diabetes disminuyeron a 6.5% para pacientes con manejo médico y 30.4% para pacientes sometidos a cirugía bariátrica.

Figura 6. Prevalencia de remisión de la diabetes en pacientes quirúrgicos y los grupos de control



Fuente: JA M A June 11, 2014 Volume 311, Number 22

Con el seguimiento a largo plazo, la incidencia acumulativa de complicaciones microvasculares fue de 41.8 por cada 1000 personas en pacientes control y 20.6 por 1000 personas-año en el grupo quirúrgico. Se observaron complicaciones macrovasculares en 44.2 por 1000 personas-año en pacientes control y 31.7 por 1000 personas-año en el grupo quirúrgico. Concluyen además que la duración corta de la diabetes como línea de base se asocia a rangos mayores de remisión en pacientes manejados quirúrgicamente después de 2, 10 y 15 años de seguimiento.⁽¹⁰⁾

FUNDAMENTOS FISIOPATOLÓGICOS DEL MEJORAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS POSTERIOR A CIRUGÍA BARIÁTRICA

Los procedimientos netamente restrictivos, como la banda gástrica ajustable, muestran menores tasas de remisión de diabetes y presentan un efecto en el metabolismo de la glucosa relacionado y proporcional a la baja de peso. Sin embargo, procedimientos más complejos que alteran la anatomía y la función neuroendocrina como el bypass gástrico, presentan tasas de remisión superiores y que se producen precozmente en el período postoperatorio, incluso antes de que se produzca una baja de peso considerable, lo que sugiere la presencia de otros mecanismos, probablemente relacionados con alteraciones bioquímicas o endocrinas. Se han propuesto los siguientes mecanismos:



1. Restricción calórica: Es bien conocido que la restricción calórica significativa mejora la tolerancia a la glucosa en pacientes diabéticos. La cirugía bariátrica se ha asociado a profundos mejoramientos en la concentración de glucosa en ayunas y la acción de la insulina, los cuales ocurren frecuentemente en el postoperatorio temprano, antes de que ocurra pérdida de peso significativa. Los pacientes obesos que se someten ya sea a un bypass gástrico o a una dieta de 500 kcal/día pierden una cantidad de peso equivalente durante aproximadamente 3 semanas y exhiben mejorías similares en la sensibilidad a la insulina, secreción aguda de insulina, y en la acción de las células beta. Este mecanismo explica sólo en parte la remisión de diabetes, ya que a pesar de ser constante en todos los procedimientos bariátricos, con similares ingestas calóricas se produce una disminución en los niveles de glucosa plasmática más rápida y mucho más pronunciada en procedimientos que involucran un bypass intestinal en comparación con los procedimientos puramente restrictivos.

2. Secreción y respuesta a incretinas: Debido a la secreción inadecuada de insulina en la DM, el efecto incretina, el cual es la principal respuesta de insulina posterior a la ingesta de glucosa oral comparado con una dosis equivalente de glucosa intravenosa, se disminuye. El GLP-1 (*glucagon-like peptide 1*) es un péptido derivado del proglucagón producido por las células L a nivel de la mucosa del intestino distal, fundamentalmente ileon y colon. Actúa a través de una proteína G unida a un receptor que se ubica en tejidos distribuidos en todo el organismo, fundamentalmente islotes pancreáticos, intestino, cerebro, riñones, etc. El principal rol de este péptido es disminuir los niveles de glucosa plasmática postprandial a través del aumento de la secreción de insulina en la célula beta, la supresión del apetito, el retardo del vaciamiento gástrico y la inhibición de la secreción de glucagón. Además se han demostrado efectos tróficos a nivel de los islotes pancreáticos, favoreciendo su proliferación y la diferenciación de células beta e inhibiendo la apoptosis.

El GIP (*glucose-dependent insulinotropic polypeptide*) es un polipéptido que se produce a nivel de las células K, ubicadas principalmente en duodeno y yeyuno, en respuesta a la ingesta de alimentos ricos en carbohidratos o lípidos y

estimula la secreción de insulina inducida por glucosa a través de los mismos mecanismos que GLP-1, aunque desencadena un efecto mucho menos potente y no afecta el vaciamiento gástrico ni la sensación de saciedad. Además tiene un efecto insulinotrópico a través de la estimulación de la transcripción y traducción de genes proinsulina y favoreciendo la expresión de transportadores de glucosa y hexokinasa en la célula beta. Sin embargo, ambos péptidos tienen una vida media muy corta, debido a la acción de una enzima llamada DDP-IV, por lo que se necesita la identificación de análogos de incretinas resistentes a la acción de esta enzima para el tratamiento de la diabetes.

Los análogos de GLP-1 y los inhibidores de DPP-IV son usados actualmente como agentes antidiabéticos, recalculando la importancia del GLP-1 en la homeostasis de la glucosa. Múltiples estudios han demostrado que la secreción posprandial de GLP-1 es sustancial y duraderamente elevado después del bypass gástrico, pero no posterior a la banda gástrica ajustable o pérdida de peso inducida por dieta. El aumento posprandial de GLP-1 es claramente relacionado a la alteración de la anatomía gastrointestinal del bypass gástrico y se ha demostrado que es independiente de la pérdida de peso. Una recuperación temprana de la función de las células beta se ha asociado con la secreción exagerada de GLP-1 posterior al bypass gástrico pero la causalidad no ha sido determinada. Los reportes sobre los cambios en el GIP posterior a cirugía bariátrica han sido inconsistentes. En teoría, la exclusión del duodeno, donde la mayoría de células K productoras de GIP residen, llevaría a una disminución de la secreción de GIP después de un bypass gástrico. En lugar de eso, algunos estudios han encontrado aumentos en el GIP mientras en otros se nota falta de cambios o disminución. Es posible que las inconsistencias en los niveles de GIP posprandiales postoperatorios se deban a variaciones en la técnica quirúrgica, particularmente diferencias entre la longitud de las anastomosis del Roux, y el tiempo de las tomas de muestras de sangre.

3. Glucagón y peptido similar a glucagón 2: En varios estudios se ha notado un aumento en el glucagón estimulado por comida en el período posprandial temprano posterior a un bypass gástrico, esto argumenta en contra de la supresión de glucagón como un mecanismo de



mejoría de la homeostasis de la glucosa después de la cirugía bariátrica. Sin embargo, el glucagón en ayunas parece disminuir a un año después del bypass gástrico y puede explicar, potencialmente, explicar algunos de los beneficios a largo plazo del bypass gástrico en el metabolismo de la glucosa. El péptido similar a glucagón 2 (GLP-2) es un miembro de la familia de los enteroglucanos derivado del gen preproglucagón, el cual codifica también glicentina, glucagón, oxintomodulina, y GLP-1. El GLP-2 regula la motilidad gástrica, la secreción de ácido gástrico, el transporte intestinal de hexosa, la secreción de glucagón y aumenta el área de absorción y la función de barrera del epitelio intestinal por estimulación de la proliferación de las células de las criptas e inhibición de la apoptosis en el enterocito. Posterior a un bypass gástrico en ratas, niveles elevados de GLP-2 han sido asociados con un aumento en la proliferación de células de las criptas tan tempranamente como a los 23 días del posoperatorio, esto puede explicar lo bien tolerado que es el bypass gástrico y el grado relativamente mínimo de malabsorción de macronutrientes, pero el rol preciso, si es que lo hay, que puede jugar el GLP-2 en el mejoramiento de la homeostasis de la glucosa después de un bypass gástrico sigue por verse.

4. Cambios en hormonas involucradas en el apetito: El PYY (Péptido YY) es un polipéptido que al igual que el GLP-1 se secreta en las células L a nivel del intestino distal. Su función es fundamentalmente inhibitoria, incluyendo la secreción ácida del estómago, el vaciamiento gástrico, la velocidad de tránsito intestinal, la secreción exocrina del páncreas y de insulina. Además suprime el apetito y disminuye la ingesta de alimentos, favoreciendo la baja de peso en modelos animales y estimula la actividad de la insulina. Los niveles de PYY aumentan dramáticamente posterior a un bypass gástrico pero no posterior a la banda gástrica ajustable. La elevación pospandrial marcada de GLP-1 y PYY después de la cirugía bariátrica sugiere que las hormonas del intestino que median los cambios en el apetito, para mejorar la sensibilidad y la secreción de la insulina, pueden facilitar la disminución de alimento y de esta manera contribuir a la consecución y mantenimiento de un mejor control de la glicemia.

La Ghrelina es un péptido que se secreta principalmente a nivel del fondo gástrico y del intestino delgado proximal y actúa a nivel del hipotálamo, regulando el apetito. Además actúa a nivel de los islotes pancreáticos donde también se produce, inhibiendo la secreción de insulina. Además estimula el apetito y disminuye el gasto energético y el catabolismo de las grasas. Entre los mecanismos que regulan la secreción de ghrelina destaca el peso corporal, siendo inversamente proporcional, lo que sugiere que su principal rol es la regulación del peso corporal a largo plazo. Varios estudios han reportado disminuciones en los niveles de ghrelina en ayuno y pospandriales, posterior al bypass gástrico, mientras que otros han notado que no existen cambios o inclusive elevaciones en la ghrelina. Estos resultados aparentemente discrepantes pueden darse en parte por el intervalo posoperatorio, la cantidad de pérdida de peso, el tiempo de evaluación (ayunas versus asociado a comidas), y el uso de pruebas que miden la isoforma activa "octanoylated" de la ghrelina versus ghrelina total.

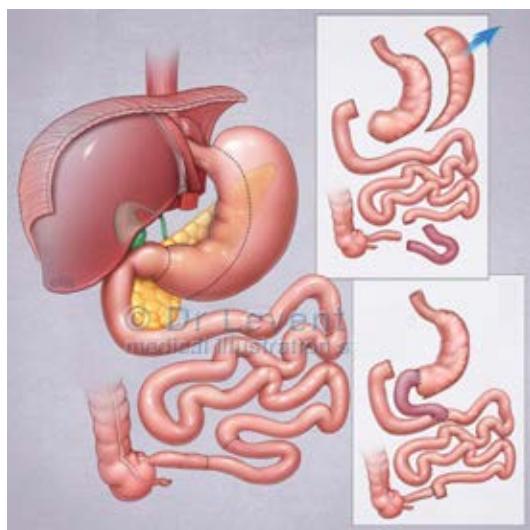
5. Cambios en la dirección y la tasa de flujo de nutrientes: Un mecanismo propuesto para el mejoramiento de la DM posterior a cirugía bariátrica es que la entrega rápida de nutrientes no absorbidos hacia el intestino distal activa el "freno ileal" que potencia la secreción de GLP-1 y PYY (hipótesis del intestino distal). Es la teoría más estudiada y probablemente la que está mejor sustentada por la evidencia disponible. Plantea que la llegada de nutrientes a segmentos más distales del intestino delgado debido al bypass del duodeno y del yeyuno proximal, determina un aumento en la secreción de los péptidos secretados en las células enteroendocrinas L de los segmentos más distales del intestino (GLP-1 y PYY). Esto se ha evidenciado en múltiples estudios experimentales, demostrando niveles elevados posteriormente a la realización de bypass gástrico.

Además se ha demostrado que en pacientes en que se realiza una interposición ileal, que ubica los segmentos de ileon ricos en células L en segmentos más proximales del intestino, también determinan una mayor sensibilidad a insulina, mejor control glicémico y niveles plasmáticos aumentados de GLP-1 y PYY, lo que refuerza el rol de la estimulación del intestino distal. Este efecto (mejoría en el metabolismo de la glucosa y elevación de GLP-1) también se ha observado



posterior a la realización de gastrectomía en manga, que si bien no considera modificaciones en la estructura del tránsito intestinal, aumenta la velocidad de vaciamiento gástrico, lo que probablemente estimula de igual manera segmentos más distales del intestino delgado. En humanos la interposición ileal asociada a gastrectomía se ha mostrado prometedora para el tratamiento de DM2 en pacientes con IMC de 21-34kg/m².

Figura 7. Interposición ileal con gastrectomía



Fuente: <http://www.leventefe.com.au/bariatric-surgery-procedures-which-one-is-ideal-for-me/>

La exclusión de nutrientes del intestino delgado proximal (hipótesis del intestino proximal) también se ha propuesto como restaurador de la euglicemia. Si bien el bypass gástrico favorece la exposición de nutrientes del intestino distal, produce además una exclusión de los segmentos más proximales del intestino delgado. La teoría del intestino proximal sugiere la existencia de hormonas aún desconocidas cuyo efecto sería antagonista a las incretinas y la insulina e incluso promoverían la resistencia a la insulina. Esta teoría se sustenta fundamentalmente en los resultados obtenidos con el bypass duodeno-yejunal; sin embargo, en estudios recientes este procedimiento no produce los mismos resultados en todos los modelos animales. Además los resultados obtenidos con la gastrectomía en manga, en que no se excluyen estos segmentos y se observan resultados similares al bypass gástrico, no apoyan esta teoría.

Terapias endoscópicas menos invasivas también han sido analizadas para el tratamiento de la DM. Utilizando un modelo de rata de la manga endoluminal (endoluminal sleeve [ELS]) para simular 2 componentes del bypass gástrico, bypass del intestino proximal y exposición temprana de nutrientes parcialmente digeridos al yeyuno, Aguirre et al demostraron que a pesar de la menor pérdida de peso que las ratas sometidas a bypass gástrico, las ratas con ELS lograron una mejoría comparable en la homeostasis de la glucosa. En humanos, se han demostrado reducciones en la HbA1c posterior a varios tipos de mangas endoluminales duodeno-yejunales. Se están realizando mayores investigaciones sobre la seguridad, eficacia y resultados a largo plazo.

6. Tejido adiposo y adipocinas: La pérdida de peso posterior a un bypass gástrico consiste en una significativa reducción de la grasa corporal, incluyendo 50-60% de reducción en el tejido adiposo visceral. La Adiponectina, una proteína de 244 aminoácidos secretada por el tejido adiposo blanco, es inversamente proporcional a la grasa corporal, IMC, índice cintura-cadera, insulina sérica y los niveles de glucosa, niveles bajos están muy relacionados con resistencia a la insulina y se sospecha que juega un rol en la patogénesis de la DM. Muchos estudios han mostrado un incremento en adiponectina después de un bypass gástrico, lo cual se correlaciona con mejoría en la resistencia a la insulina.

7. Ácidos biliares: los ácidos biliares además de servir como solubilizadores de grasas, también pueden activar factores de transcripción nuclear que regulan genes involucrados en el metabolismo de glucosa y colesterol. También se ha evidenciado que pueden activar TGR5, un receptor asociado a una proteína G cuya activación regula la secreción de GLP-1. Los ácidos biliares también actúan en el receptor X Farnesoide, estimulando la secreción del Factor de Crecimiento de Fibroblastos (FGF) 19 con la subsecuente inhibición de la gluconeogénesis hepática. En estudios prospectivos con humanos y animales, Puornaras et al concluyen que el bypass gástrico pero no la banda gástrica, lleva a una entrega más rápida de ácidos biliares al ileón terminal, lo cual causa un incremento en la concentración total de ácidos biliares, niveles plasmáticos de GLP-1, PYY y FGF 19.



8. Microbiota: Datos provenientes de estudios en ratones y estudios pequeños recientes en humanos han evidenciado que la microbiota intestinal puede que juegue un rol importante en el almacenamiento de energía y posiblemente en el desarrollo de la obesidad y sus complicaciones asociadas. La cirugía bariátrica, en particular, induce cambios ambientales, sistémicos y anatómicos que pueden impactar en la composición de la microbiota intestinal. Los estudios iniciales sugieren un cambio en la flora intestinal posterior a la cirugía hacia perfiles más similares a los de pacientes magros. Sin embargo, estas diferencias también se observan en pacientes obesos sometidos a dietas bajas en calorías con restricción de carbohidratos o grasas, por lo que no se sabe si los cambios observados posteriormente al bypass gástrico son secundarios a las modificaciones estructurales del intestino, cambios en niveles hormonales o simplemente secundario a la dieta posterior a la cirugía. Queda por esclarecerse si estos cambios en la microbiota contribuyen a mejorar la homeostasis de la glucosa.

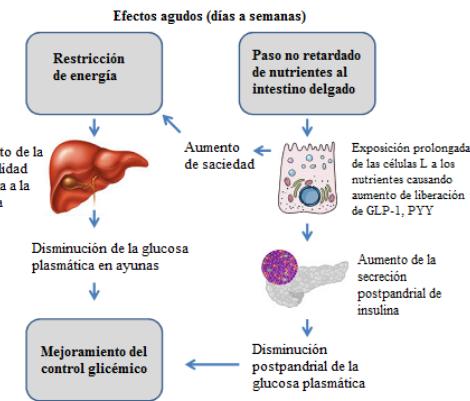
9. Genética:

El sistema de melanocortina es un componente integral en la regulación de la homeostasis de energía. La pérdida de una sola copia funcional del gen del receptor de melanocortina-4 (MC4R) es la mutación más común asociada con obesidad en humanos. Mirshahi et al encontraron que el alelo I251L era más propenso a perder peso durante las intervenciones quirúrgicas y dietéticas y tenía menos resistencia a la insulina. Los estudios publicados sobre el rol de MC4R en cirugía bariátrica, cuentan con pocos pacientes diabéticos, por lo que no está claro si el MC4R tiene un significado clínico en los resultados glicémicos. Más recientemente, la ablación fetal y adulta del factor de transcripción Foxo1 en progenitores enteroendocrinos de ratón han dado lugar al desarrollo de células intestinales con la capacidad de producir insulina biológicamente activa de una manera en respuesta a la glucosa. A diferencia de las células productoras de insulina derivadas de células madre embrionarias, las células productoras de insulina derivadas del intestino demostraron una plasticidad singular y una capacidad para regenerarse y producir insulina. Es posible que la cirugía bariátrica, mediante el cambio de las señales hormonales y de nutrientes, pueda influir de alguna manera en

la secreción de insulina en el intestino a través de alteraciones Foxo1.

10. Receptores de gusto del intestino: Los receptores del gusto acoplados a proteína G detectan los contenidos luminales del intestino y transmiten señales que regulan la expresión de transportadores de nutrientes y la absorción de nutrientes, así como la liberación de hormonas intestinales y neurotransmisores involucrados en la regulación de la homeostasis de la energía y la glucosa. Los receptores de sabor dulce, TAS1R2, se han visto alterados en la DM y pueden potencialmente aumentar el riesgo de hiperglucemia posprandial al incrementar la absorción de glucosa vía el co-transportador de Na⁺/glucosa SGLT1 durante la hiperglucemia. La descarga rápida de nutrientes sin digerir al intestino delgado distal posterior al bypass gástrico puede también afectar la regulación de los receptores del gusto o de los transportadores de glucosa en las células L, llevando a un aumento en la secreción de PYY y GLP-1.

Figura 8. Efectos agudos del bypass gástrico en el control de la glicemia



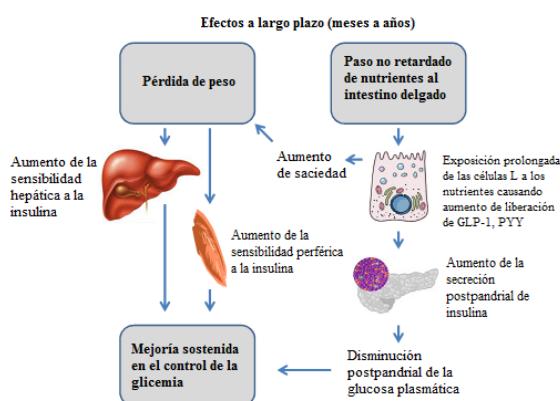
Fuente: Diabetología (2012) 55:1890–1901

11. Aclaramiento de insulina: La rápida disminución de la glucosa en ayunas y la insulina en ayunas posterior a un bypass gástrico sugiere que el mejoramiento temprano en la producción hepática de glucosa y la sensibilidad hepática a la insulina pueden explicar este cambio. Los aumentos plasmáticos de ácidos grasos libres en el posoperatorio temprano son seguidos por un aumento en su supresión que parece contribuir, más tarde, en mejorar la sensibilidad periférica a la insulina, como se ha demostrado en estudios con pacientes diabéticos 1 año después del bypass gástrico.



12. Aminoácidos: Los macronutrientes dietéticos funcionan como moléculas de señalización que afectan el comportamiento de alimentación, la eficiencia del combustible, las hormonas entéricas, la liberación y sensibilidad a la insulina. La obesidad y la DM son conocidos por alterar las concentraciones circulantes de muchos metabolitos. Los perfiles de metabolitos en pacientes diabéticos han demostrado que la pérdida de peso posterior al bypass gástrico, pero no equivalente a pérdida de peso inducida por dieta, se asocia con una disminución en las concentraciones plasmáticas en ayuno de aminoácidos de cadena ramificada y de sus metabolitos C3 y C5 y se correlacionan negativamente con la sensibilidad a la insulina.^(11,12)

Figura 9. Efectos a largo plazo del bypass gástrico en el control de la glicemia



Fuente: Diabetología (2012) 55:1890–1901

CONCLUSIÓN

El primer procedimiento bariátrico fue realizado en 1954 como una opción de tratamiento para la obesidad, desde ese momento la investigación ha sido continua, con una constante evolución en el desarrollo de nuevos procedimientos y en la mejoría de las técnicas quirúrgicas de las cirugías ya establecidas. La publicación de sus prometedores resultados hasta el momento lleva a nuevas direcciones en la manera de sobrellevar el manejo de la obesidad y sus principales complicaciones, incluyendo la diabetes mellitus tipo 2. Las evidencias en la mejoría de la DM2 con la cirugía bariátrica reflejan resultados muy positivos tanto a corto como largo plazo, siendo superior al manejo convencional y llegando a lograr inclusive la curación de la enfermedad. Estos resultados han sido comparados entre los

diferentes procedimientos que existen actualmente para el tratamiento de la diabetes tipo 2, siendo el bypass gástrico el que presenta los mejores resultados. Aunque los resultados de la cirugía bariátrica en el manejo de la DM2 se han expuesto en muchas publicaciones, los mecanismos fisiopatológicos siguen sin ser esclarecidos en su totalidad, se incluyen modificaciones claras en la ingesta calórica y en el metabolismo de la glucosa mediado principalmente por cambios en hormonas liberadas en segmentos intestinales específicos, así como mecanismos genéticos y mecánicos. Los fundamentos fisiopatológicos siguen en constante investigación y requieren de más estudios para su confirmación, sin embargo puede concluirse que la mejoría de la diabetes con cirugía bariátrica, involucra un proceso multifactorial y bastante complejo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Carrillo R Arias C Ferrusquía D Peralta A Carrillo J. *Tratamiento quirúrgico de la diabetes mellitus tipo 2*. Med Int Mex 2012; 28(1):38-46
2. Dolores M Pujante P López A Ibañez M Hernández A Hernández AB. *Review: Surgical Treatment of Type 2 Diabetes. Pharmacology & Pharmacy*. 2014; 5: 24-29
3. Strauch B Herman C. *Modelado corporal después de la pérdida masiva de peso*. AMOLCA. Nueva York, EUA. 1ed. 2012
4. Pompa L Lepea M López G Torres J. *Manga gástrica laparoscópica*. Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM. 2014; 57(6): 17-26.
5. Rizzello M De Angelis F Cesare F Silecchia G. *Effect of Gastrointestinal Surgical Manipulation on Metabolic Syndrome: A Focus on Metabolic Surgery*. Gastroenterology Research and Practice. 2012; (2012): 1-10
6. Fried M Yumuk V Oppert J et al. *Interdisciplinary European Guidelines on Metabolic and Bariatric Surgery*. Obes Facts 2013; (6):449–468
7. Mingrone G Panunzi S De Gaetano A et al. *Bariatric Surgery versus Conventional Medical Therapy for Type 2 Diabetes*. N Engl J Med. 2012; (366):1577-1585.



8. Brethauer S Aminian A Romero H et al. *Can Diabetes Be Surgically Cured?*. Ann Surg. 2013 October; 258(4): 628–637.
9. Zhang C Yuan Y Qiu C Zhang W. *A Meta-analysis of 2-Year Effect After Surgery: Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass Versus Laparoscopic Sleeve Gastrectomy for Morbid Obesity and Diabetes Mellitus*. Obes Surg. 2014; 24(9): 1528-1535.
10. Sjöström L Peltonen M Jacobson P et al. *Association of Bariatric Surgery With Long-term Remission of Type 2 Diabetes and With Microvascular and Macrovascular Complications*. JAMA. 2014; 311(22):2297-2304.
11. Molina J Lanzarini E. *Fundamentos fisiopatológicos de la cirugía en diabetes mellitus tipo 2*. Rev Hosp Clín Univ Chile 2012; (23): 204- 212
12. Nguyen K Korner J. *The Sum of Many Parts: Potential Mechanisms for Improvement in Glucose Homeostasis After Bariatric Surgery*. Curr Diab Rep. 2014; 14(5): 481.

CONFLICTO DE INTERÉS Y/O AGRADECIMIENTOS

Los autores declaran que no existió ningún conflicto de interés en el presente reporte.