

Estrés quirúrgico durante el bypass gástrico en obesos mórbidos

Joaquín Rivero Déniz

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tesisenxarxa.net) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tesisenred.net) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tesisenxarxa.net) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

**Estrés quirúrgico durante el
bypass gástrico en obesos
mórbidos**

Tesis Doctoral

Joaquín Rivero Déniz



UNIVERSITAT DE BARCELONA



Estrés quirúrgico durante el bypass gástrico en obesos mórbidos

Memoria presentada por Joaquín Rivero Déniz, Licenciado en Medicina y Cirugía, para optar al grado de **Doctor por la Universidad de Barcelona**. Programa de Doctorado en Investigación Biomédica Básica (Bienio 00/02 al 05/07)

Tesis Doctoral realizada en el Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la Facultad de Biología de la Universidad de Barcelona, bajo la dirección de la Dra. Julia Peinado Onsurbe

Doctorando:
Joaquín Rivero Déniz

Directora de la tesis:
Dra. Julia Peinado Onsurbe
Profesora Agregada
Dpto. Bioquímica y Biología
Molecular.
Facultad de Biología

Barcelona, Julio de 2010

Sólo podemos ver parte del futuro, pero lo suficiente como para darnos cuenta de que queda mucho por hacer.

Alan Mathison Turing

A mis padres por su sacrificio.

A mi madre por todo.

A mis hermanos.

A la Dra. Julia Peinado por recordarme que existe el altruismo.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Julia Peinado por su dirección, por su infinita paciencia y por todo el tiempo que me dedicó, porque siempre creyó en mí y sin la que hubiese sido imposible hacer esta tesis.

Al Dr. Juan Antonio Baena por haberme dado la posibilidad de hacer la tesis.

A todas las personas que han puesto su esfuerzo en la recogida de muestras y en la realización de las valoraciones hospitalarias: el Dr. José Manuel Fort, Dr. Roberto Catalán, Dr. Albert Lecube, Dr. Víctor Vargas, compañeros Residentes de Cirugía, Enfermeras/os, Técnicos, Auxiliares y todos aquellos que hicieron posible este proyecto.

A Roser Ferrer y Eva Pardina por su ayuda con las valoraciones y por formar parte de todo este trabajo, gracias por vuestro tiempo y dedicación, a todos aquellos (Rafael Llamas y Marta Cubells) que iniciaron este trabajo en el grupo de LPL y ya no están en él.

Al grupo de LPL del Departamento de Bioquímica de la Facultad de Biología que me ha acogido como uno más del grupo (a pesar de que se olviden de mí para ir a comer).

A la Dra. Maribel García por su apoyo y su energía.

A mis compañeros de trabajo por aguantarme cada día.

A mis amigos por preocuparse por mí.

ÍNDICE GENERAL

1. DEDICATORIAS Y AGRADECIMIENTOS	7
2. ÍNDICE	11
3. LISTA DE TABLAS Y FIGURAS	15
4. LISTA DE ABREVIATURAS	16
5. INTRODUCCIÓN	21
• OBESIDAD	21
○ Introducción	21
○ Epidemiología	22
○ Antropometría	24
○ Impacto de las comorbilidades asociadas a la obesidad mórbida	25
• PRINCIPALES COMORBILIDADES ASOCIADAS A LA OBESIDAD MÓRBIDA	25
○ Diabetes Mellitus tipo 2 y Resistencia Insulínica	25
○ Hipertensión	27
○ Dislipemia	28
○ Cardiopatías	29
○ Importancia de la distribución de la grasa corporal	30
○ Síndrome Metabólico	31
▪ <i>Definición de Síndrome Metabólico:</i>	31
▪ <i>Síndrome metabólico: estado proinflamatorio</i>	34
▪ <i>Síndrome metabólico: estado procoagulante</i>	37
○ Obesidad y metabolismo lipídico	40
○ Obesidad y factores de saciedad	41
○ Esteatosis hepática no alcohólica (EHNA)	45
• OTRAS COMORBILIDADES ASOCIADAS A LA OBESIDAD MÓRBIDA	48
○ Colelitiasis	48
○ Enfermedades del Aparato Genitourinario	48
○ Enfermedades Neoplásicas	49
○ Enfermedades Neurológicas	50
○ Alteraciones Psicosociales	50
○ Enfermedad Osteoarticular	51
○ Hiperuricemia	51
○ Nefrolitiasis	51
○ Reflujo Gastroesofágico	51

○ Síndrome de Apnea Obstruktiva del Sueño (SAOS)	52
○ Síndrome de hipoventilación-obesidad (SHO).....	53
• ESTRATEGIAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD MÓRBIDA	53
○ Cambio en los hábitos alimentarios	54
○ Actividad física	55
○ Modificación conductual y/o tratamiento psicológico	56
○ Tratamiento farmacológico.....	56
○ Tratamiento quirúrgico	56
○ Efecto de la pérdida de peso en la obesidad	59
• COMPLICACIONES DEL BYPASS GÁSTRICO EN Y DE ROUX	62
○ Sangrado.....	62
○ Dehiscencia de sutura.....	62
○ Infección de herida.....	63
○ Tromboembolismo	63
○ Estenosis de la anastomosis.....	63
○ Úlceras marginales	63
○ Obstrucción intestinal.....	64
○ Colelitiasis	64
○ Déficits nutricionales	64
• ESTRÉS	65
○ Concepto de estrés	65
○ Características de los estímulos estresantes.....	67
○ Respuesta a los estímulos estresantes	69
○ Respuesta comportamental:	69
○ Respuesta neuroendocrina:	69
○ Respuesta fisiológica y metabólica:	70
6. OBJETIVO	73
7. PACIENTES Y MÉTODOS	77
• PACIENTES	79
○ SELECCIÓN DE PACIENTES	79
○ MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS	80
▪ IMC	81
▪ Porcentaje de Grasa corporal	81
▪ Grasa total	81
▪ Grasa subcutánea	82

▪	Grasa visceral	82
○	DISEÑO EXPERIMENTAL Y OBTENCIÓN DE MUESTRAS.....	82
▪	Requisitos de los pacientes	82
▪	Protocolo quirúrgico	83
•	MÉTODOS.....	88
○	Determinaciones	88
▪	Glucosa	88
▪	Insulina.....	88
▪	HOMA-IR.....	88
▪	Colesterol total	89
▪	Colesterol HDL.....	89
▪	Colesterol LDL	89
▪	Triacilglicéridos.	90
▪	NEFA.....	90
▪	Grelina.....	91
▪	Leptina	91
▪	PCR.....	91
▪	PAI-1	92
▪	TTPA.....	92
▪	Tiempo de Quick	93
▪	Plaquetas	94
▪	Fibrinógeno	95
▪	ACTH	95
▪	Cortisol	95
▪	AST	96
▪	ALT.....	96
○	Métodos Estadísticos y Soporte Informático.....	96
8.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	99
•	PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS.....	101
○	Peso Corporal, IMC y Exceso de Peso.....	101
○	Grasa Corporal	104
•	RESISTENCIA INSULÍNICA.....	107
○	Glucosa, Insulina y HOMA-IR	107
•	DISLIPEMIA:.....	111
○	Colesterol Total, cHDL, cLDL, TG y NEFA:	111

• FACTORES DE LA SACIEDAD:.....	114
○ Grelina.....	114
○ Leptina	116
• INFLAMACIÓN	118
○ PCR.....	118
• COAGULACIÓN	120
○ PAI-1	120
○ Tiempo de Quick y TTPA	122
○ Plaquetas	124
○ Fibrinógeno	126
• FACTORES DE ESTRÉS	127
○ ACTH y Cortisol	127
• ENZIMAS HEPÁTICOS	129
○ AST y ALT	129
• RESUMEN DE RESULTADOS.....	131
9. CONCLUSIÓN	133
10. BIBLIOGRAFÍA	137
11. APÉNDICES	193

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1	Clasificación de la obesidad según la SEEDO 2007.
Tabla 2	Identificación clínica ATP-III del síndrome metabólico.
Tabla 3	Criterios de la OMS para la identificación del síndrome metabólico.
Tabla 4	Criterios del síndrome metabólico según IFD.
Tabla 5	Alteraciones de la hemostasia en el síndrome metabólico.
Tabla 6	Principales beneficios de la realización de actividad física en relación con la acumulación adiposa y las comorbilidades asociadas.
Tabla 7	Definición del Programa Nacional de Educación en Colesterol (NCET-ATP-III) (National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III) 2004.
Tabla 8	Tipo de muestras y periodos de extracción utilizados.
Tabla 9	Correlación entre Insulina y HOMA-IR con peso corporal, exceso de peso e IMC.
Tabla 10	Correlación entre el TTPA y los parámetros antropométricos.
Tabla 11	Correlaciones de la ACTH y el cortisol.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1	Relación entre el IMC y la mortalidad cardiovascular, por cáncer y global.
Figura 2	Protocolo quirúrgico
Figura 3	Bypass gástrico en Y de Roux
Figura 4	Imagen quirúrgica del bypass gástrico
Figura 5	Peso corporal
Figura 6	Exceso de peso
Figura 7	IMC
Figura 8	Grasa total
Figura 9	Grasa subcutánea
Figura 10	Grasa visceral
Figura 11	Glucosa
Figura 12	Insulina
Figura 13	HOMA-IR
Figura 14	TG
Figura 15	CT
Figura 16	IDL y LDL
Figura 17	HDL
Figura 18	NEFA
Figura 19	Resumen de lípidos en el obeso y a un mes de la cirugía
Figura 20	Grelina
Figura 21	Leptina
Figura 22	PCR
Figura 23	PAI-1
Figura 24	Tiempo de Quick
Figura 25	TTPA
Figura 26	Recuento de plaquetas y VPM
Figura 27	Fibrinógeno
Figura 28	ACTH
Figura 29	Cortisol
Figura 30	AST y ALT

TABLA DE ABREVIATURAS

ABCA1	ATP-binding cassette transporter A1
AcilCoA	Acilcoenzima A
ACTH	Hormona adrenocorticotropa
ADP	Adenosín difosfato
AgRP	Péptido relacionado con Agouti
ALT	Alanina aminotransferasa
ANOVA	Análisis de varianza
apoA1	Apolipoproteína A1
apoB	Apolipoproteína B
AST	Aspartato aminotransferasa
ATPasa	Adenosín trifosfatasa
ATPIII	Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III)
BOB-POP	Pletismografía por intercambio de aire
CART	Transcriptor regulador de cocaína y anfetamina
CBG	Transcortina o proteína unidora de cortisol
CEPT	Proteína transferidora de ésteres de colesterol
cHDL	Colesterol de lipoproteínas de alta densidad
cLDL	Colesterol de lipoproteínas de baja densidad
CoA	Coenzima A
CPAP	Dispositivo de presión aérea positiva continua
CREBP	cAMP response element binding protein
CRH	Hormona liberadora de corticotropina
DEXA	Densitometría de doble fotón dual
DM2	Diabetes Mellitus tipo II
DO	Densidad óptica
DOPA	Dihidroxifenilalanina
ECV	Enfermedad cardiovascular
EHNA	Esteatosis hepática no alcohólica
ELISA	Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas
GIP	Polipéptido inhibidor gástrico
GLP-1	Péptido similar al glucagón 1
GOT	Transaminasa glutámico-oxalacética
GPT	Transaminasa glutámico-pirúvica
HDL	Lipoproteínas de alta densidad
HL	Lipasa hepática
HOMA	Homeostasis Assessment Model
HPA	Eje hipotálamo-hipófisis-corticoadrenal
HSL	Lipasa sensible a hormonas
HTA	Hipertensión arterial
IAF	Depósitos de grasa intraabdominal
IFD	International Federation of Diabetes
IGF-I	Factor de crecimiento similar a la insulina 1
IL	Interleucina

IMC	Índice de Masa Corporal
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
LPL	Lipoproteína lipasa
LRb	Receptores de leptina b
MC4R	Receptor de melanocortina-4
MCH	Hormona concentradora de melanina
mm Hg	Milímetros de mercurio
mRNA	Ácido ribonucleótido mensajero
NADH	Nicotinamida adenina dinucleótido (forma reducida)
NCEP	The National Colesterol Education Program
NEFA	Ácidos grasos no esterificados
NP	Normopeso
NPY	Neuropéptido Y
OMS	Organización Mundial de la Salud
PA	Presión arterial
PAI-1	Péptido inhibidor del activador del plasminógeno 1
PCR	Proteína C Reactiva
Plaq.	Plaquetas
POMC	Pro-opio melanocortina
RGE	Reflujo gastro-esofágico
RI	Resistencia Insulínica
SAOS	Síndrome de apnea obstructiva del sueño
sdLDL	Lipoproteínas de baja densidad pequeñas y densas
SEM	Error estándar de estimación la media
SHO	Síndrome de hipoventilación obesidad
SMA	Sistema eferente simpático-méduloadrenal
SQF	Depósitos de grasa subcutánea
SREBP-1	Sterol regulatory element binding protein 1
TAC	Tomografía axial computerizada
TEGD	Tránsito esófago-gastro-duodenal
TG	Triglicéridos
TNF-α	Factor de necrosis tumoral α
Val.Ref.	Valor de referencia
VLCD	Dieta de muy bajo contenido calórico
VDL	Lipoproteínas de muy baja densidad
VPM	Volumen plaquetario medio
vs	Versus
vWF	Factor de von Willebrand
α-MSH	Hormona estimuladora de melanocitos α

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

Obesidad

A partir de la década de los años ochenta, la obesidad se ha venido configurando como un importante problema de salud en la mayor parte de los países desarrollados. El patrón alimentario predominante se caracteriza por la presencia de alimentos refinados y elaborados, aporte bajo de legumbres y consumo muy bajo de frutas y verduras. El resultado es una dieta sobreabundante, con aporte alto de proteínas y, sobre todo, con un contenido elevado en grasas y azúcares refinados, al mismo tiempo que bajo en fibra y, en muchos casos, una densidad de micronutrientes inadecuada (1, 2).

Paralelamente, el gasto energético ha disminuido como consecuencia de las comodidades de la sociedad actual y de un estilo de vida predominantemente sedentario (3). El resultado es un continuado balance energético positivo en un número importante de ciudadanos que se ha plasmado en cifras crecientes de individuos con sobrepeso y obesidad desde edades tempranas (4).

La obesidad no es sólo un problema estético, principalmente es un problema de salud por sus implicaciones en la aparición de factores de riesgo para las enfermedades crónicas de mayor prevalencia y mortalidad en nuestro entorno, como son las enfermedades cardiovasculares y algunos tipos de cáncer (1, 5, 6). Tiene también importantes repercusiones psicológicas, sociales, económicas y ergonómicas que afectan de manera notable a la esperanza y la calidad de vida de las personas obesas, especialmente, cuando se trata de sujetos con obesidad mórbida (7).

Desde el punto de vista de la salud pública, todas estas implicaciones colaterales, en cuanto a comorbilidad asociada y mortalidad derivada, el importante gasto sanitario que conllevan (8), junto a las crecientes cifras de prevalencia, hacen que se considere a la obesidad como uno de los problemas de salud pública más importantes en la actualidad. Se estima que el coste económico de la obesidad en los países desarrollados es de un 2 a un 7% del gasto sanitario, lo que

representa un gasto muy significativo de los medios económicos dedicados a la sanidad en un país (9).

La cirugía bariátrica se sitúa en el primer plano de la actualidad en el tratamiento de la obesidad mórbida y como una de las estrategias terapéuticas más satisfactorias (10, 11), como lo postulan guías para el tratamiento de la obesidad, publicadas por instituciones como el National Health and Medical Research Council de Australia (12), el National Institutes of Health (NIH) de EUA (13) o el National Institute for Clinical Excellence (NICE) en el Reino Unido (14).

Epidemiología

Desde hace algunos años se alcanzó el consenso científico que permite definir la obesidad en función del valor del índice de masa corporal (IMC), entendido como el cociente entre el peso en kg y la talla en metros al cuadrado. Valores de este índice iguales o superiores a 30 Kg/m² se tipifican como obesidad (1, 15) (Tabla 1).

Tabla 1.- Clasificación de la obesidad

CLASIFICACIÓN DE LA OBESIDAD SEEDO 2007 (16)	
Peso insuficiente	<18.5
Normopeso	18.5-24.9
Sobrepeso grado I	25-26.9
Sobrepeso grado II (preobesidad)	27-29.9
Obesidad tipo I	30-34.9
Obesidad tipo II	35-39.9
Obesidad tipo III (mórbida)	40-49.9
Obesidad tipo IV (extrema)	>50

La obesidad se asocia a una serie de comorbilidades, enfermedades que mejoran o se curan con la pérdida sustancial de peso, entre las que destacan: la enfermedad coronaria, la hiperlipidemia, la diabetes mellitus tipo 2, la hipertensión arterial, los trastornos del sueño y la osteoartropatía de extremidades de carga (17, 18). El riesgo de

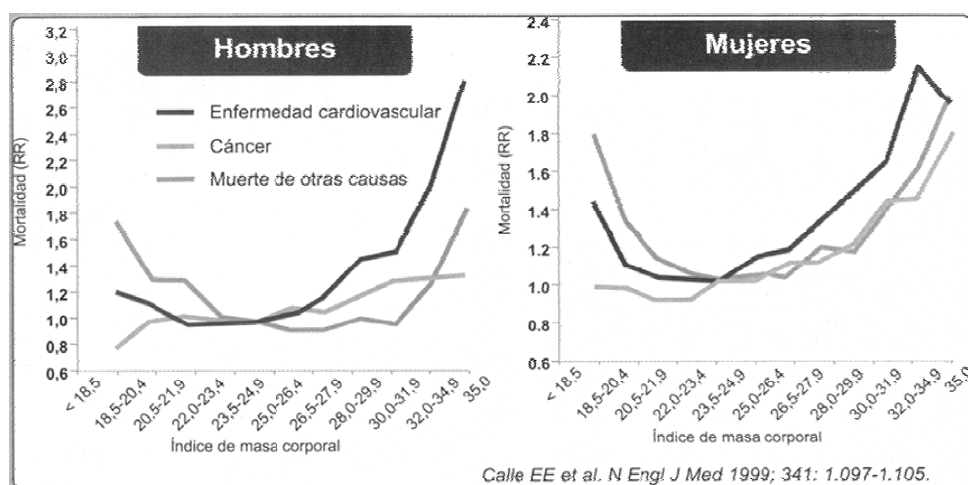
mortalidad aumenta en un 50% con un IMC de 30 respecto al normopeso y se duplica a partir de 35, siguiendo desde entonces una relación lineal, en U o en J (Figura 1)(19-21). En un estudio se observó que la mortalidad en varones obesos mórbidos con edades comprendidas entre 25 y 34 años era 12 veces superior que en los varones sanos de la misma edad (22).

La obesidad mórbida es una enfermedad crónica incurable, aunque controlable, y de tendencia epidémica en los países industrializados, dónde alcanza una prevalencia entre el 0.63% en España (adultos entre 25 y 60 años) y el 4.9% en EUA (23). En general, es 2-3 veces superior en mujeres y tiende a aumentar con la edad, sobre todo en las mujeres.

La obesidad mórbida se define como un IMC ≥ 40 o un IMC ≥ 35 en presencia de comorbilidades importantes (24). Los datos más recientes permiten estimar que afecta en torno al 20% de la población obesa en EUA (23, 25), cifra considerablemente superior a la estimada en España, dónde representan el 4% de las personas obesas.

De acuerdo con los datos de la Internacional Obesity Task Force (IOTF), son muy pocos los países en Europa que expresan tasas de prevalencia de obesidad por debajo del 10%.

Figura 1.- Relación entre el IMC y la mortalidad cardiovascular, por cáncer y global.



Antropometría

La obesidad es una enfermedad crónica que se caracteriza por un aumento de la masa grasa y en consecuencia por un aumento de peso. Existe, pues, un aumento de las reservas energéticas del organismo en forma de grasa. El término crónico se le aplica debido a que forma parte del grupo de enfermedades que no podemos curar con el arsenal terapéutico del que se dispone en la actualidad.

Desde un punto de vista antropométrico, que es el habitualmente utilizado en clínica, se considera obesa a una persona con un índice de masa corporal (IMC) igual o superior a 30 Kg/m² (26). En la actualidad, el empleo de la impedanciometría multifrecuencia tiene un interés complementario a la valoración antropométrica para la estimación de la composición corporal y grado de adiposidad. En función del porcentaje graso corporal, se define como sujetos obesos aquellos que presentan porcentajes por encima del 25% en los hombres y del 33% en las mujeres. Los valores comprendidos entre 21 y 25% en los hombres y entre 31 y 33% en las mujeres se consideran límites. Los valores normales son del orden del 12 al 20% en varones y del 20 al 30% en mujeres (27).

Existen otras técnicas más precisas para medir la grasa corporal, pero su coste y complejidad limitan su utilización generalizada (27). Así el DEXA (densitometría de doble fotón dual), que actualmente se ha situado como técnica a la vez de referencia y de uso clínico para cuantificar tejido graso y las variaciones del mismo en el seguimiento longitudinal (28-30), ofrece limitaciones en el paciente con IMC superior a 40 debido al tamaño de la superficie de exploración. El uso de la impedanciometría bioeléctrica es muy frecuente en obesos, pero se han publicado pocas ecuaciones predictivas específicas para esta población, constituyendo un factor limitante en su uso, si bien es verdad que con la colocación de cuatro electrodos a nivel de la superficie abdominal ha demostrado la potencial utilidad en el análisis de la distribución regional de la grasa en pacientes con IMC superior a 35 (31). Se utilizan también técnicas de imagen, siendo la resonancia magnética y la tomografía computerizada las técnicas de referencia para determinar la distribución regional de la grasa

en humanos, especialmente, en la obesidad (32, 33). La pletismografía por intercambio de aire (BOD-POD) es una nueva técnica que surge como alternativa a los métodos de medida tradicionales, pero cuya complejidad y coste dificulta su utilización en clínica, este método ha sido validado en pacientes con obesidad mórbida (34-36).

Impacto de las comorbilidades asociadas a la obesidad mórbida

Actualmente, la evidencia epidemiológica y experimental disponible permite identificar la obesidad como un importante factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades crónicas de gran prevalencia en países desarrollados, como la hipertensión arterial (HTA), dislipemia y diabetes mellitus tipo 2 (37-39).

Otras enfermedades que están incrementadas por el exceso de grasa corporal son: la cardiopatía isquémica, el accidente cerebro vascular, el síndrome de hipoventilación y apnea obstructiva del sueño, la esteatohepatitis no alcohólica, la colelitiasis, la osteoartrosis y la infertilidad. Así mismo, existen estudios recientes que asocian la obesidad mórbida con un mayor riesgo de desarrollar diversos tipos de cáncer (40), enfermedad esofágica por reflujo, nefrolitiasis y enfermedad de Alzheimer.

PRINCIPALES COMORBILIDADES ASOCIADAS A LA OBESIDAD MÓRBIDA

Diabetes Mellitus tipo 2 y Resistencia Insulínica

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se asocia estrechamente con la obesidad en ambos sexos y en todos los grupos étnicos. Más del 80% de los casos de DM2 se puede atribuir a la obesidad. El riesgo de DM2 se incrementa con el grado y la duración de la obesidad y con la distribución, de predominio central, de la grasa corporal. La obesidad, encontrada en el 60-90% de los pacientes con DM2, es considerada el factor de riesgo fundamental para el desarrollo de dicha diabetes.

En la obesidad existe una situación de resistencia a la insulina, la cual produce como mecanismo compensador una hiperinsulinemia que, inicialmente, es capaz de mantener los niveles de glucemia en ayunas y

postprandiales en límites normales. A medida que la resistencia a la insulina aumenta, aparece elevación de la glucemia en ayunas e hiperglucemia postprandial debido a que las células β ya no son capaces de compensar el defecto en la captación de la glucosa por los tejidos periféricos. Progresivamente, estos mecanismos adaptativos son insuficientes y aparece la diabetes mellitus tipo 2.

Independientemente del grado de obesidad, la distribución central de la grasa corporal también es un factor de riesgo para el desarrollo de DM2. Un perímetro de cintura mayor de 102 cm se acompaña de un incremento de 3,5 veces en la incidencia de diabetes a los cinco años de realizada la medida, una vez descartada la influencia del IMC (41).

El incremento de obesidad infantil se ha visto acompañado por un aumento en la prevalencia de intolerancia a la glucosa y DM2 en la infancia. El riesgo de desarrollar diabetes puede reducirse con la pérdida de peso.

Los mecanismos implicados en el desarrollo de DM2 en individuos obesos susceptibles no son bien conocidos. La obesidad se asocia a un aumento de la resistencia a la insulina, desarrollándose la diabetes tipo 2 cuando la célula beta pancreática no puede satisfacer las demandas impuestas por este incremento de la insulinoresistencia. Sin embargo, el IMC únicamente explica un tercio de la variación total en la sensibilidad a la insulina, siendo mucho más fuerte su correlación con la obesidad troncular o de tipo androide, especialmente el acúmulo de grasa visceral. Los mecanismos propuestos para explicar cómo el exceso de tejido adiposo intraabdominal provoca resistencia a la insulina se basan en el aumento de la secreción de citoquinas, como el TNF- α (42) y la resistina (43) o por la disminución de la adiponectina (44). Así mismo, se ha descrito un incremento de los ácidos grasos no esterificados (NEFA) a partir de la lipólisis de los triglicéridos del tejido adiposo visceral, que se acumularían de manera patológica en tejidos sensibles a la insulina (45). Además, los ácidos grasos, a nivel hepático, serían oxidados estimulando la producción de glucosa a partir del piruvato, inhibirían la extracción hepática de insulina y la utilización de glucosa por el músculo esquelético (46). La combinación de una mayor producción hepática de glucosa y una

disminución de su captación periférica favorecerían un estado de resistencia a la insulina que, a su vez, determinaría la hiperglucemia.

Hipertensión

Numerosos autores han demostrado que la sobrealimentación se asocia a un aumento del tono simpático y del nivel de noradrenalina, mientras que el ayuno produciría los efectos contrarios (47). Además, en los sujetos obesos puede haber un aumento de los niveles basales de noradrenalina y de la respuesta de esta hormona a la bipedestación (48). Se sabe que la noradrenalina no es únicamente una sustancia presora, sino que también incrementa la reabsorción tubular de sodio, probablemente, a través de la activación de los receptores β -adrenérgicos del aparato yuxtglomerular (49).

La hiperinsulinemia puede ejercer numerosos efectos que contribuyen al incremento de la presión arterial:

- Efecto antinatriurético, parece que se produce por un aumento de la reabsorción tubular distal de sodio (50). La hipertensión de la obesidad cursa con hipervolemia y el efecto de la hiperinsulinemia podría contribuir a ello.
- Incremento de la respuesta del sistema nervioso simpático, Rowe (51) demostró que la infusión de insulina elevaba los niveles de noradrenalina.
- *In vitro*, la insulina es un estimulador potente de la proliferación del endotelio vascular y de la musculatura lisa, por lo que puede conducir a una hipertrofia de la pared vascular (52).
- Alteración del transporte iónico de membrana, la insulina estimula la bomba $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPasa}$ y regula la bomba $\text{Ca}^{2+} - \text{ATPasa}$.

Así la pérdida de peso se asocia con descensos en los valores de presión arterial (53), de manera, que por cada kilo de peso perdido la presión arterial sistólica y diastólica descienden aproximadamente 1 mm Hg (54). Además, la obesidad, dificulta el control de la presión arterial por fármacos antihipertensivos (55, 56).

Dislipemia

La dislipemia del síndrome metabólico se caracteriza por hipertrigliceridemia, niveles bajos de colesterol de HDL (HDL-C) e incremento de partículas pequeñas y densas de LDL (sdLDL) además de una combinación de superproducción de VLDL, de apolipoproteína B-100 (apoB), disminución del catabolismo de partículas que contienen apoB y aumento del catabolismo de HDL. El de LDL está normal o ligeramente elevado.

El mecanismo subyacente que puede explicar muchas de las alteraciones del síndrome metabólico es la resistencia a la insulina en los adipocitos, que produce un aumento de la liberación de ácidos grasos de los mismos (57-59). Esto provoca un aumento del flujo de ácidos grasos libres hacia el hígado, donde serán reesterificados y empaquetados como TG en las VLDL.

El incremento de VLDL en la circulación se asocia con una reducción del cHDL, en gran parte, porque la proteína transferidora de ésteres de colesterol (CETP, que intercambia lípidos del núcleo entre estas dos lipoproteínas) está incrementada en actividad y masa en el síndrome metabólico (60).

La Resistencia Insulínica (RI) puede causar la desestabilización de la proteína ABCA1 (ATP-binding cassette transporter A1) que media en el flujo de colesterol desde las células periféricas hacia las apoA para la formación de partículas maduras de HDL (61, 62).

El incremento de las sdLDL está principalmente determinado por las concentraciones séricas de triglicéridos, aumentados en el síndrome metabólico, lo que produce VLDL ricas en TG (VLDL1), que al ser hidrolizados por la lipoproteína lipasa (LPL) da lugar a las sdLDL cuya apoB sufre un cambio de conformación (194). Estas sdLDL tienen baja afinidad por los receptores de LDL, prolongando su estancia en la circulación, que finalmente son oxidadas e introducidas en los macrófagos que desarrollan las placas ateromatosas y pueden ser tóxicos para el endotelio (63).

Recientes estudios han relacionado niveles elevados de apoB, como predictor de enfermedad cardiovascular, mejor de lo que lo hace el

cLDL (64). Así, un valor elevado de apoB o de la ratio apoB/apoA-I predicen mejor el riesgo coronario y el de infarto de miocardio (65).

Por otra parte, la RI tiene también otros efectos sobre el metabolismo hepático de las lipoproteínas: primero, disminuye la expresión del receptor de LDL (66) y segundo, incrementa la síntesis de colesterol hepático y la secreción de VLDL (67). Estos efectos incrementan la competición entre quilomicrones y VLDL remanentes por los receptores hepáticos, disminuyendo la captación de quilomicrones remanentes por esta vía (68).

Cardiopatías

Existe un gran soporte epidemiológico que demuestra la asociación entre la obesidad y la enfermedad coronaria (69-71).

Numerosos estudios han demostrado una asociación lineal entre la obesidad y la enfermedad coronaria en los análisis univariados, pero esta relación ha sido más débil en los análisis multivariados que incluyen lípidos, diabetes e hipertensión (71, 72).

Por otro lado, la obesidad es un factor independiente no sólo de enfermedad coronaria sino también de cualquier causa de muerte y los datos del Framingham Heart Study (73) apoyan este hecho.

Existen numerosos estudios longitudinales, con largos períodos de seguimiento, que indican que la obesidad es un factor de riesgo independiente de mortalidad por cualquier causa y por enfermedad cardiovascular tanto en varones como en mujeres. El hecho de que no todos los estudios confirmen estos hallazgos puede ser debido a que las muestras de población utilizadas en los mismos sean pequeñas o no tengan un período de seguimiento suficientemente prolongado.

En el estudio Framingham se encontró que el riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca fue del doble en los individuos obesos (74). De manera que aproximadamente el 11% de los casos de insuficiencia cardíaca en varones y el 18% en mujeres puede atribuirse a la obesidad.

En la obesidad mórbida existen unas alteraciones específicas del electrocardiograma que reflejan alteraciones morfológicas específicas del corazón (75):

- Los ejes de las ondas P, QRS y T están desviados hacia la izquierda.
- Voltajes bajos del complejo QRS.
- Evidencias de hipertrofia del ventrículo izquierdo.

Además los obesos tienen mayor probabilidad de desarrollar fibrilación auricular, que parece guardar relación con el grado de dilatación de la aurícula izquierda.

Por último la obesidad está asociada con un aumento del volumen del corazón que da como resultado un aumento del volumen telediastólico y de la presión de llenado. Esto, junto con la hipertensión arterial lleva a la aparición de hipertrofia del ventrículo izquierdo (76), que se asocia a insuficiencia cardíaca, arritmias ventriculares y muerte por infarto agudo de miocardio, así como muerte súbita.

Importancia de la distribución de la grasa corporal

La acumulación de grasa a nivel central puede asociarse con un número importante de comorbilidades (hipertensión arterial, hiperuricemia, diabetes mellitus tipo II, hígado graso, SAOS, etc.) que, a través de diferentes mecanismos, va a ocasionar alteración endotelial vascular.

La actividad metabólica de la grasa intraabdominal causa liberación de ácidos grasos libres que drenan directamente al hígado a través del sistema venoso portal, dificultando el metabolismo intrahepático de la insulina, disminuyendo su eliminación hepática y potenciando la hiperinsulinemia y la resistencia insulínica (RI); por el contrario, el metabolismo de la grasa glútea y femoral tiene un efecto mucho menos adverso sobre la función hepática (77, 78). Por otro lado, los ácidos grasos libres estimulan la gluconeogénesis hepática, dando lugar a hiperglucemia basal que, de forma directa, va a potenciar la secreción de insulina. La grasa visceral libera también citoquinas al medio (TNF- α , interleuquinas) que son potentes estimuladores de proteínas proinflamatorias (proteína C reactiva, amiloide A, etc.) que, junto a una

disminución de adiponectina, produce daño endotelial, incrementando, por tanto, el riesgo cardiovascular.

Varios estudios poblacionales demuestran que la obesidad androide representa un factor de riesgo cardiovascular mucho más grave que la obesidad periférica. En el Honolulu Heart Study se observó que la enfermedad coronaria se correlacionó débilmente con el IMC, pero fuertemente con la obesidad abdominal (78).

Síndrome Metabólico

Definición de Síndrome Metabólico:

Desde el punto de vista clínico, esta asociación fue establecida por primera vez por Wellborn *et al.* en 1966 (79), quienes observaron que los sujetos no obesos con hipertensión arterial esencial y/o arteriopatía periférica presentaban niveles de insulina anormalmente elevados.

La asociación clínica de esta constelación de factores de riesgo, que se considera secundaria a la existencia de resistencia insulínica, fue descrita por Reaven, en 1988, siendo denominada “síndrome X” o síndrome hipertensivo-metabólico (80).

En los estudios iniciales no incluyeron a la obesidad; sin embargo, posteriormente, dado el papel etiopatogénico central que tiene, fue integrada en dicho síndrome. Así, han aparecido otras denominaciones como el síndrome GHO (Glucosa intolerance, Hipertensión and Obesity) (81), o “el cuarteto de la muerte”, descrito por Kaplan (77).

Actualmente, el denominado síndrome metabólico incluye una constelación de factores de riesgos metabólicos que consisten en:

- Obesidad visceral.
- Dislipemia aterogénica (elevación sérica de TG, apoB, aumento de LDL, descenso de HDL).
- Elevación de la presión arterial.
- Elevación de la glucosa asociada a resistencia a la insulina.
- Estado protrombótico.
- Estado proinflamatorio.

Sin embargo, muchos de estos factores metabólicos de riesgo deben ser identificados mediante pruebas especiales, difícilmente disponibles en la práctica clínica. Por dicho motivo y con el objetivo de simplificar la definición de síndrome metabólico se han hecho distintas propuestas.

La Organización Mundial de la Salud (OMS), en 1998, postuló la definición de síndrome metabólico o síndrome de resistencia a la insulina (82)(Tabla 2).

Tabla 2.- Criterios de la OMS para la identificación del síndrome metabólico.

Factor de Riesgo	Definición
<i>Obesidad abdominal, perímetro de la cintura:</i>	
Varones	>102 cm
Mujeres	>88 cm
Triglicéridos	≥150 mg/dL
<i>HDL-colesterol:</i>	
Varones	<40 mg/dL
Mujeres	<50 mg/dL
Presión arterial	≥130/≥85 mmHg
Glucemia en ayunas	≥110 mg/dL

Tres de los cinco factores anteriores son suficientes para el diagnóstico de síndrome metabólico.

En esta definición, la presencia de resistencia a la insulina es necesaria para el diagnóstico del síndrome metabólico. La resistencia a la insulina viene definida por la identificación de una de estas situaciones: diabetes mellitus tipo II, intolerancia a la glucosa, glucosa en ayunas alterada o glucosa en ayunas normal (<110mg/dL) pero con baja sensibilidad a la insulina estimada en condiciones euglucémicas hiperinsulinémicas.

En el año 2001, The Nacional Colesterol Education Program (NCEP-ATPIII) sugirió otra definición de síndrome metabólico (83)(Tabla 3).

Tabla 3.- Identificación clínica ATP-III del síndrome metabólico.

<p>Resistencia a la insulina, identificada por uno de los siguientes factores:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DM2 • Alteración de la glucosa en ayunas • Intolerancia hidrocarbonada • Glucosa en ayunas normal (<110 mg/dL, captación de glucosa disminuida)
<p>Más dos de los siguientes factores:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Medicación antihipertensiva y/o PA (presión arterial) ≥ 140 mmHg o ≥ 90 mmHg • Triglicéridos plasmáticos ≥ 150 mg/dL • HDL-Colesterol <35 mg/dL en hombres o <39 mg/dL en mujeres • IMC >30 kg/m² y/o cociente cintura/cadera >0.9 en hombres y >0.85 en mujeres • Excreción urinaria de albúmina ≥ 20 μg/minuto o albúmina/creatinina ≥ 30mg/g

De manera que sólo son necesarios tres de los cinco factores. Se reconoce a la obesidad visceral o abdominal como el factor que más contribuye al síndrome metabólico.

Recientemente, los expertos de la International Federation of Diabetes (IFD) han postulado unos nuevos criterios de síndrome metabólico (Tabla 4) dónde la obesidad central desempeña el papel fundamental, definida por un perímetro abdominal en las mujeres >80 cm y en varones >94 cm (84-86).

La prevalencia de síndrome metabólico es muy elevada en la población general. La identificación de pacientes con síndrome metabólico es importante por dos hechos fundamentales: en primer lugar, porque

predispone a DM2 y, en segundo lugar, porque predispone a enfermedad cardiovascular.

Tabla 4.- Criterios del síndrome metabólico según IFD.

Presencia de obesidad central: <ul style="list-style-type: none">• ≥ 94 cm en varones• ≥ 80 cm en mujeres
+2 de los 4 siguientes factores: <ul style="list-style-type: none">• TG ≥ 150 mg/dL, o tratamiento específico para esta entidad• HDL-C < 40 mg/dL en varones y < 50 mg/dL en mujeres, o tratamiento específico para esta entidad• PA $\geq 130/85$ mmHg o tratamiento previo antihipertensivo• Glucemia en ayunas alterada > 100 mg/dL o tratamiento específico previo para diabetes tipo II

La estimación cuantitativa de la RI ha surgido de la necesidad de describir estados clínicos o poblacionales y cuantificar respuestas a intervenciones. Así han surgido varios modelos de resistencia a la insulina.

Uno de los más ampliamente extendidos es el “Homeostasis Assessment Model (HOMA)”, que es un modelo matemático que permite evaluar la sensibilidad a la insulina y la función de las células β del páncreas (expresadas como un porcentaje de la normalidad), obtenido a partir de concentraciones en ayunas de glucosa e insulina/c-péptido en plasma (87). Ya que la secreción de insulina es pulsátil, la muestra óptima debería ser la media de tres resultados con intervalos de 5 minutos, aunque muchos investigadores usan una única muestra basal para estudios epidemiológicos. El HOMA es un método apropiado para medir cambios de la RI en el tiempo, y ha probado ser un método adecuado para el cálculo de la RI ya que la obtención de la muestra es simple y los resultados no requieren cálculos complejos (88). La clasificación dentro del grupo de resistencia a la insulina la haremos cuando el HOMA-IR sea ≥ 3.8 mU/L.

Síndrome metabólico: estado proinflamatorio

Muchos estudios poblacionales han indicado que los biomarcadores inflamatorios predicen un riesgo incrementado de enfermedad cardiovascular (ECV) (89-92). Así, niveles elevados de proteína C reactiva (PCR) confieren un riesgo alto de ECV, incluyendo enfermedad arterial coronaria, infarto, muerte súbita, y enfermedad vascular periférica (93-95).

El síndrome metabólico es un factor de alto riesgo para ECV, y numerosos estudios han confirmado que los niveles de PCR están elevados en pacientes con síndrome metabólico (96-101). Se ha descrito también una asociación estadísticamente significativa entre los niveles de PCR y el número de factores del síndrome metabólico, teniendo la asociación más estrecha con el IMC (97, 101).

En otros estudios se ha encontrado que la obesidad, particularmente del tejido adiposo visceral, es un promotor de bajo grado de inflamación crónica que contribuye al síndrome metabólico (102). Lemieux *et al.* (103) mostraron, mediante báscula hidrostática y medida de la acumulación de tejido adiposo abdominal en hombres, que la obesidad y la adiposidad abdominal tienen la relación más estrecha entre los niveles de PCR elevados en plasma y la ateromatosis dislipémica del síndrome metabólico. Varios estudios también han mostrado que el síndrome metabólico y los niveles de PCR predicen la diabetes (104-107).

El tejido adiposo fue originalmente considerado un lugar de almacén del exceso de energía en forma de triglicéridos, pero muchos estudios actuales indican que es un sistema hormonalmente activo y secreta una serie de moléculas derivadas de los adipocitos biológicamente activas, como la IL-6, TNF- α , PAI-1, leptina y adiponectina. La expansión del tejido adiposo en la obesidad se asocia un incremento del flujo de células blancas mononucleares (108), provocando una grasa “disfuncional”, caracterizada por alteraciones en la excreción de dichas adipoquinas.

La adiponectina se ha visto que suprime la expresión de moléculas de adhesión por las células endoteliales, la acumulación de lípidos, el

TNF- α liberado por los monocitos y la proliferación de células del músculo liso vascular, reduciendo lesiones ateroscleróticas vasculares *in vivo*. Así, la evidencia sugiere que la hipoadiponectinemia está asociada con el síndrome metabólico (109-111).

Las citoquinas, particularmente la IL-1, TNF- α y la IL-6 son los principales inductores de la respuesta de fase aguda (112, 113). Muchas líneas de evidencia indican que la IL-6 es el mediador central de la respuesta inflamatoria (114). Los niveles de IL-6 en plasma están significativamente incrementados en murinos y humanos con RI y obesidad, prediciendo los niveles de IL-6 de forma independiente futuros problemas por ECV (115).

La IL-6 es una importante molécula de señalización del adipocito. Es liberada desde la grasa visceral y subcutánea por la activación del sistema nervioso simpático (por ejemplo por el estrés). Aproximadamente del 25 al 30% de la IL-6 sistémica está derivada del tejido adiposo (115-118). La grasa visceral libera aproximadamente dos o tres veces más IL-6 que la subcutánea (119). El drenaje venoso de la grasa visceral entra por el sistema venoso portal y envía IL-6 adicional al hígado, con incremento de la producción de PCR/fibrinógeno. La IL-6 y el flujo de ácidos grasos libres son los transmisores patógenos de los efectos de la obesidad; mientras que los ácidos grasos libres, junto con los corticosteroides, amplifican la RI y juegan un papel en la patogénesis del síndrome metabólico (118).

Así la obesidad central se asocia con un estado inflamatorio crónico que puede ser debido a la RI y a la disfunción endotelial. El TNF- α y la IL-6 se expresan en el tejido adiposo (120), siendo la grasa visceral responsable de más producción de TNF- α que la subcutánea (119). Estas citoquinas inhiben la señalización de la insulina (121), producen lipólisis y esto lleva al fenotipo lipoproteico aterogénico (122-125) e induce disfunción endotelial (125).

Muchos estudios han visto que los niveles de TNF- α son un importante regulador de la sensibilidad insulínica (126). En humanos, el mRNA y la proteína del TNF- α se correlacionan positivamente con la

adiposidad corporal y disminuye en sujetos obesos con pérdida de peso (127). Así se ha visto que el TNF- α se sobreexpresa en el tejido adiposo y muscular en obesos comparados con individuos delgados (121, 128, 129).

En resumen, el síndrome metabólico presenta un estado proinflamatorio caracterizado por:

- \uparrow PCR
- \downarrow Adiponectina
- \uparrow Citoquinas proinflamatorias (IL-6 y TNF- α)
- \uparrow Amiloide A sérico
- \uparrow Leptina
- \downarrow IL-10

Síndrome metabólico: estado procoagulante

La alteración hemostática que ha sido asociada más estrechamente con la resistencia insulínica es la elevación del inhibidor-1 del activador del plasminógeno (PAI-1).

La disminución de la capacidad fibrinolítica es una manifestación común del síndrome metabólico. Niveles elevados de PAI-1, el principal inhibidor de la fibrinólisis, se han observado en muchos estudios clínicos y poblacionales de sujetos obesos, y se correlacionan con la obesidad abdominal en hombres y mujeres (130-133) y con otros componentes del síndrome metabólico, incluida la hiperinsulinemia, hipertensión, hipertrigliceridemia, disminución de HDL y partículas pequeñas de LDL (133-136). La mayor asociación se ha visto entre los niveles de PAI-1 y la insulina, obesidad y triglicéridos.

Varios factores de riesgo del síndrome metabólico pueden inducir la expresión y secreción del PAI-1 por hepatocitos y células endoteliales. Bajo condiciones experimentales, la expresión y secreción del PAI-1 puede ser inducida por la insulina, moléculas *pro-insulin like*, lipoproteínas enriquecidas con triglicéridos y LDL oxidado (137-140).

Así la inflamación crónica contribuye al incremento del PAI-1 (141); los niveles de PAI-1 están asociados con la acumulación de grasa visceral (142) y finalmente la resistencia insulínica se asocia con un aumento de la

lipólisis en el tejido adiposo que produce un incremento del flujo de ácidos grasos libres hacia el hígado (143) que inducen la expresión del gen del PAI-1 y consecuentemente la producción de PAI-1 (144). Además la disminución de la actividad plasmática del activador del plasminógeno tisular se relaciona con la RI en pacientes con síndrome metabólico (145).

El sistema renina-angiotensina contribuye a la regulación de la actividad fibrinolítica. Los individuos obesos tienen un nivel de angiotensinógeno mayor que los no obesos (146) y sus adipocitos lo secretan más (147). La expresión del gen del angiotensinógeno es mayor en la grasa del omento que en la subcutánea. El efecto estimulador del sistema renina-angiotensina en la fibrinólisis es mediado por los metabolitos activos angiotensina II, III y IV, que inducen la expresión y liberación de PAI-1 a través del receptor de la angiotensina (AT-1) en los adipocitos (148).

El factor VIII y el factor de von Willebrand (vWF) son factores de la coagulación relacionados con la adhesión plaquetaria y la formación del trombo. El factor VIII requiere al vWF para estabilizarse y ambas proteínas circulan como un complejo. El vWF es sintetizado principalmente por las células endoteliales y en menor medida por los megacariocitos. Niveles elevados de vWF son indicadores de disfunción endotelial y predictores de eventos cardiovasculares en pacientes con angina (149). En estudios poblacionales se ha encontrado relación entre niveles elevados de vWF con niveles elevados de insulina (134, 150). La asociación entre el vWF y el factor VIII coagulante y los niveles de insulina sugieren que la RI puede causar disfunción endotelial y la elevación de estas proteínas coagulantes pueden indicar daño endotelial inespecífico. Las vías inflamatorias del tejido adiposo también han sido implicadas en la asociación entre el vWF y la resistencia insulínica, así en adultos sanos, el TNF- α induce la liberación de vWF (99).

En el Cardiovascular Health Study de los EUA, los factores de la coagulación dependientes de vitamina K, como son el VIIc, IXc y Xc, se relacionan con los triglicéridos durante el ayuno (133). La actividad del factor VII se asoció con el peso corporal o el IMC en muchos estudios (151-153) y se correlacionó con los niveles en ayuno y postprandiales de

triglicéridos. *In vitro*, el factor VII se une a las lipoproteínas que contienen apoB, y estas interacciones son mayores con los remanentes de quilomicrones y VLDL (154, 155). Durante la lipólisis, los ácidos grasos libres generan una carga negativa en la superficie de las lipoproteínas que activan la vía intrínseca de la coagulación a través de la activación del factor XII (156).

Los individuos con síndrome metabólico y diabetes tipo II tienen incrementada la activación plaquetaria *in vivo*, reflejándose en el incremento de β -tromboglobulina y factor plaquetario 4 (157) y de agregados plaquetarios circulantes (158). Así las plaquetas de los individuos obesos con RI tienen reducida su sensibilidad a los efectos antiagregantes de la insulina (159).

Tabla 5.- Alteraciones de la hemostasia en el síndrome metabólico.

Alteraciones hemostáticas	Alteración
Disminución de la fibrinólisis	↑ PAI-1
Alteración de la coagulación	↑ Fibrinógeno ↑ vWF ↑ factor VIIIc
Factor VII (dependiente de vitamina K)	Hipertrigliceridemia

Los factores hemostáticos y fibrinolíticos presentan relación en varios grados con la obesidad, distribución de la grasa corporal y RI. Los mecanismos biológicos que llevan a esta asociación no están aún completamente claros. Los factores de la coagulación y el sistema fibrinolítico puede estar directamente relacionado con el síndrome de resistencia insulínica o ser consecuencia de una mayor enfermedad subyacente, como la activación de las células endoteliales o un bajo grado de inflamación crónico, ambos asociados con el proceso aterosclerótico. Si los factores hemostáticos y fibrinolíticos están directamente relacionados con la RI, mejorando estos factores la sensibilidad insulínica, puede disminuir el riesgo cardiovascular en pacientes con obesidad y DM2 (160).

Niveles elevados de fibrinógeno se asocian con RI en poblaciones con sobrepeso (120, 161-164). La cirugía bariátrica en pacientes obesos en los que se produce una importante pérdida de peso se asocia con reducciones significativas de los niveles del factor VII y del fibrinógeno, incrementándose la actividad fibrinolítica en el plasma (165, 166). Se observa también una marcada reducción de la actividad del PAI-1 después de 12 meses. Huisveld *et al.* (167) han encontrado una reducción de aproximadamente el 50% de la actividad del PAI-1 en sujetos que han perdido sobre 5 kg/m² del IMC durante la dieta. Así la pérdida de peso seguida de una reducción de la resistencia insulínica y las concentraciones de triglicéridos producen una reducción de los niveles del PAI-1 (168).

Además, la disfunción hepática, común en pacientes que sufren un bypass intestinal, puede contribuir a la reducción observada en el plasma del fibrinógeno y factor VII, que son de síntesis hepática. Sin embargo, estos cambios también se han visto en pacientes que han sufrido una reducción gástrica únicamente.

Obesidad y metabolismo lipídico

Los cambios lipídicos asociados con la obesidad son similares a los observados en pacientes con diabetes tipo II o resistencia insulínica (169). La RI por sí misma es un marcador del síndrome metabólico, y tiene un impacto profundo en el perfil lipídico visto en pacientes que sufren este síndrome (170). La presencia de RI se ha mostrado también como precedente del inicio de la dislipemia en muchos individuos obesos.

En la RI, una eficiencia reducida de la insulina para inhibir la producción de glucosa hepática y estimular el uso de glucosa en el músculo esquelético y tejido adiposo, permite una hiperglicemia y consecuentemente una hiperinsulinemia compensatoria (170). En la RI, la insulina no es capaz de inhibir la lipólisis de los TG en los depósitos grasos (171, 172). Como consecuencia, el flujo de ácidos grasos hacia el hígado se incrementa notablemente, y contribuye a aumentar el acúmulo de grasa en el hígado. Desafortunadamente, la RI provoca una disminución de la activación de la LPL en los vasos, contribuyendo al aumento de los

niveles de TG circulantes. Consecuentemente, en el estado de RI, la respuesta de la LPL y la lipasa sensible a hormonas (HSL) está disminuida y el resultado es un ineficiente manejo de la energía de la dieta que producirá una lipemia postprandial y un incremento de los NEFA (ácidos grasos libres no esterificados), como se ha visto tanto en la obesidad como en la hiperinsulinemia. Este incremento de los NEFA producirá un incremento del flujo de los mismos hacia los tejidos, como el hígado y los músculos, durante el estado postprandial. El hígado recibirá la mayor parte de este aumento de flujo, para mantener la homeostasis de los TG, mientras que la producción de VLDL se aumenta en el hígado, particularmente partículas grandes de VLDL1 (173), también observado este hecho en sujetos obesos (174). Cuando los NEFA plasmáticos son elevados en individuos normales, la secreción de VLDL se incrementa (175, 176). La formación y excreción de VLDL es entonces el paso limitante y los nuevamente sintetizados, pero no excretados, serán entonces almacenados como gotas de lípidos en el hígado, que finalmente desarrollará una esteatosis hepática no alcohólica (EHNA) (177).

Incluso cuando estos cambios en el metabolismo energético periférico causados por la RI no son suficientes para alterar el perfil lipídico e incrementar el contenido graso hepático, la hiperinsulinemia *per se* es también capaz de estimular la lipogénesis hepática *de novo* mediante la activación de la vía de la SREBP-1 (178). La hiperglicemia resultante de la RI puede también estimular la lipogénesis directamente mediante la activación de CREBP, que activa la transcripción de numerosos genes involucrados en la lipogénesis hepática *de novo* (179).

Obesidad y factores de saciedad

Se sabe que el hipotálamo juega un papel importante en la regulación de la saciedad y el gasto energético (180).

La grelina es producida por el estómago y estimula la liberación de hormona del crecimiento desde la pituitaria, pero se ha visto que también controla el apetito a corto plazo, ya que se libera en respuesta a la distensión gástrica con una función complementaria a la de la leptina

(181). La expresión más abundante de grelina se ha visto localizada particularmente en el *fundus* gástrico (182-186). La administración tanto central como periférica de grelina a roedores y a humanos produce un aumento del apetito y un incremento de la adiposidad (187-191). Las concentraciones plasmáticas de grelina son más bajas en obesos, si se compara con sujetos delgados (192, 193). Las concentraciones de grelina en pacientes obesos a los que se les ha realizado un bypass gástrico en Y de Roux, no oscila en relación con las comidas y son marcadamente inferiores, si se compara con sujetos delgados o con controles obesos, a pesar de la masiva pérdida de peso, esto posiblemente contribuya al efecto reductor de peso de la cirugía (194).

El núcleo arcuato tiene numerosos circuitos que lo unen con diferentes partes del hipotálamo: el hipotálamo lateral, que es importante en la ingesta y el hipotálamo ventromedial, que es importante en la saciedad (195). El núcleo arcuato contiene dos grupos diferentes de neuronas para ejercer estos efectos. El primer grupo coexpresa el neuropéptido Y (NPY) y el péptido relacionado agouti (AgRP) y tiene *inputs* estimuladores hacia el hipotálamo lateral e inhibidores hacia el ventromedial (196, 197). El segundo grupo coexpresa pro-opiomelanocortina (POMC) y el transcriptor regulador de cocaína y amfetamina (CART), y tiene *inputs* estimulantes hacia el hipotálamo ventromedial e inhibitorios hacia el lateral. Consecuentemente, las neuronas NPY/AgRP estimularán el apetito e inhibirán la saciedad, mientras que las neuronas POMC/CART estimularán la saciedad e inhibirán la ingesta. La leptina ejerce su acción en ambos grupos del núcleo arcuato, inhibiendo el grupo NPY/AgRP mientras estimula el grupo POMC/CART (198).

La glucosa y los ácidos grasos también tienen una influencia central en la saciedad y las vías metabólicas. Cuando se administra un inhibidor de la síntesis de ácidos grasos, tanto la ingesta como el peso corporal disminuye (199). Más recientemente se ha visto que los niveles centrales de glucosa juegan un papel en la dislipemia asociada a la obesidad; así, un incremento selectivo de glucosa en el hipotálamo es capaz de inhibir la secreción de VLDL por el hígado y, consecuentemente,

disminuir los niveles de TG en ratas. Estos efectos se pierden durante la obesidad inducida por la dieta, indicando el papel de la señalización de la glucosa en la etiología de la dislipemia asociada con el síndrome metabólico (200).

Cómo ya se ha comentado, un desequilibrio pequeño en el balance crónico entre ingesta energética y gasto energético puede desencadenar obesidad. La clonación del gen *ob* y la identificación de la proteína codificada, leptina, han permitido describir un sistema de señalización de la cantidad de reserva de energía grasa al cerebro. La leptina, una hormona secretada por las células grasas, actúa en roedores a través de receptores hipotalámicos inhibiendo la ingesta e incrementando la termogénesis. Se ha identificado un mecanismo regulador de *feedback* con tres pasos:

1. Un sensor (la producción de leptina por el tejido adiposo) monitoriza el tamaño del tejido adiposo.
2. El hipotálamo recibe e integra la intensidad de la señal de la leptina a través de receptores de leptina (LRb).
3. Sistemas efectores, incluyendo el sistema nervioso simpático, controla las dos determinantes principales del balance energético: ingesta y gasto energético.

Mientras este *feedback* regulador está bien establecido en roedores, hay muchas cuestiones no resueltas sobre su aplicación en la regulación del peso corporal en humanos. La ratio de producción de leptina está relacionada con la obesidad, pero en una gran proporción la variabilidad interindividual de la concentración de leptina en el plasma es independiente de la grasa corporal. El género es uno de los factores importantes que determinan el nivel de leptina en plasma, las mujeres tienen concentraciones de leptina marcadamente mayores que los hombres para la misma cantidad de grasa corporal.

Algunas de las adipoquinas más ampliamente estudiadas, como la leptina, adiponectina, resistina e interleuquina-6 (IL-6) muestran interacciones con el metabolismo lipídico y la RI.

La leptina fue una de las primeras adipoquinas descubiertas y descrito el impacto en el metabolismo energético y graso (201). La leptina es la proteína, codificada por el gen *ob*, el cual, cuando es deficiente, es responsable de la obesidad en los ratones *ob/ob* y juega un papel mayor en la ingesta de comida y homeostasis energética. La expresión del gen *Ob*, a través de su mRNA, está también regulada por los glucocorticoides, ya que la estimulación del sistema nervioso simpático produce su inhibición. Además, la leptina no es un factor de saciedad en humanos, porque cambios en la ingesta de comida no inducen a corto plazo incrementos en los niveles de leptina plasmáticos. Después de su unión con LRB en el hipotálamo, la leptina estimula una cascada de señalización específica que produce una inhibición de muchos neuropéptidos orexígenos, mientras estimula otros péptidos anorexígenos. Los neuropéptidos orexígenos que son inhibidos por la leptina son NPY (neuropéptido Y), MCH (hormona concentradora de melanina), orexina y AGRP (péptido relacionado con agouti). Los neuropéptidos anorexígenos que son estimulados por la leptina son la α -MSH (Hormona estimuladora de melanocitos α), que actúa con el MC4R (receptor de melanocortina-4), CART (transcriptor regulador de cocaína y anfetamina) y CRH (hormona liberadora de corticotropina).

Los humanos obesos tienen niveles elevados de leptina en plasma relacionados con el tamaño del tejido adiposo, pero esta señal elevada de la leptina no induce las respuestas esperadas (por ejemplo una reducción de la ingesta de comida y un incremento en el gasto energético). Esto sugiere que los obesos humanos son resistentes al efecto de la leptina endógena. Esta resistencia también se ha visto por la falta de efecto de inducir pérdida de peso en pacientes obesos al administrar leptina exógena. El mecanismo que puede explicar la resistencia a la leptina en humanos obesos incluye la limitación del sistema de transporte a través de la barrera hemato-encefálica de la leptina y la inhibición de las vías de señalización de la leptina en las neuronas hipotalámicas sensibles a la misma (202).

Durante periodos de déficit energético, la caída de los niveles plasmáticos de leptina excede los límites a los que los niveles de grasa

son disminuidos. La reducción de la señal de la leptina induce muchas respuestas neuroendocrinas que tienden a limitar la pérdida de peso, como el hambre, comportamientos de búsqueda de comida, y la supresión de los niveles plasmáticos de hormonas tiroideas. A la inversa, es improbable que la leptina se vea envuelta en la prevención de la obesidad cuando se dispone de mucha comida, porque los niveles elevados de leptina en plasma, producidos por un aumento del tejido adiposo, no previenen el desarrollo de obesidad.

En conclusión, en humanos, el sistema de señalización de la leptina parece estar principalmente involucrado en el mantenimiento de una adecuada reserva energética para la supervivencia durante periodos de déficit energético. Este papel en la etiología de la obesidad está sólo demostrado en las raras situaciones de ausencia de la señal de la leptina (mutaciones del gen de la leptina o del gen del receptor de la leptina), que producen una sensación de inanición y una estimulación crónica de la ingesta crónica de comida (202).

Esteatosis hepática no alcohólica (EHNA).

La esteatosis hepática de origen no alcohólico es, probablemente, la patología hepática más prevalente, siendo, tras el alcohol y las infecciones víricas, la causa más frecuente de cirrosis. Es una enfermedad caracterizada por el depósito de grasa en el hígado y que, bajo la denominación genérica aceptada internacionalmente de esteatosis hepática no alcohólica (EHNA) o con las siglas inglesas de NAFLD (Non-alcoholic fatty liver disease), realmente incluye un amplio espectro de afectaciones hepáticas, desde la esteatosis simple, hasta grados graves de esteatohepatitis y/o fibrosis hepática. No obstante, desde el punto de vista anatomopatológico, el término “esteatohepatitis” hace referencia a la presencia de un infiltrado inflamatorio de neutrófilos y linfocitos, tanto a nivel lobulillar como portal, para diferenciarlo de la esteatosis simple y de la aparición de fibrosis.

La obesidad es el principal factor asociado a la infiltración grasa del hígado, como indican los datos de autopsias donde la esteatohepatitis es seis veces más frecuente en obesos (203). Se ha publicado que la

esteatosis, en general, afecta a un 70% de obesos frente a un 35% de personas con normopeso. La esteatohepatitis está presente en un 20-30% de obesos y en un 2.7% de personas sin sobrepeso y la cirrosis entre 1-3% de la población obesa con esteatohepatitis (203, 204). La diabetes o intolerancia a la glucosa es el segundo factor más frecuentemente asociado y está presente en un tercio de los pacientes con esteatohepatitis. En la población con DM2 parece que un 75% de los pacientes tienen algún grado de afectación grasa en el hígado (205).

La hipótesis más aceptada acerca de la etiopatogenia de la esteatohepatitis es la teoría del doble golpe ("*double hit*") (206). En un primer momento se produce una acumulación hepática de ácidos grasos libres que genera la esteatosis. En una segunda fase se desencadenan mecanismos de estrés oxidativo, que hacen al hepatocito vulnerable a la apoptosis o necrosis con la consiguiente inducción a la fibrosis, lo que lleva a la esteatohepatitis y en algunos casos a la cirrosis (207).

Tanto en estudios epidemiológicos como experimentales se ha podido observar la relación estrecha que existe entre la resistencia a la insulina, la inflamación y la EHNA.

Existen diferentes estudios de cohortes que muestran que diferentes patologías, como la obesidad y la DM2 están ligadas a la EHNA (203, 208-211). En los pacientes con DM2 la prevalencia de la EHNA llega a ser del 63% (212). Por su parte, la incidencia de enfermedad hepática aumenta en los pacientes con obesidad mórbida hasta el 60%, la de esteatohepatitis llega al 20-30%, y el 2-3% de estos sujetos presenta cirrosis hepática (205, 213, 214). La obesidad visceral, pero no la grasa total, se correlaciona de manera independiente con la esteatosis hepática (215). Del mismo modo, la dislipemia y la hipertensión están ligadas a la EHNA (209, 213, 216, 217). La relación de la enfermedad hepática con todas estas afecciones indica la asociación de la esteatosis hepática con la presencia del síndrome metabólico, y de manera indirecta la relación con la resistencia a la insulina (217, 218).

La resistencia insulínica se considera pieza clave en la patogenia de los diferentes componentes del síndrome metabólico. Desde la descripción de la EHNA su asociación con la resistencia insulínica se ha

estudiado ampliamente, ya que el grado de resistencia aumenta conforme lo hace la severidad de la EHNA (143, 217). De hecho, la esteatohepatitis no alcohólica se considera como la manifestación hepática del síndrome de resistencia insulínica (216, 219, 220).

Por otra parte, se ha publicado una serie de estudios epidemiológicos que sugieren que la enfermedad hepática podría ser capaz de generar a su vez alteraciones en el metabolismo de la glucosa, lo que asocia de nuevo la resistencia a la insulina con el depósito hepático de grasa. En estos trabajos, las cifras de transaminasas se comportaban como predictores independientes del desarrollo de diabetes en diferentes poblaciones (221, 222). Esto significaría que el daño hepático precede a la hiperglucemia, y probablemente indicaría que la RI podría generar esteatosis, y que el depósito hepático de grasa podría modular a su vez la relación entre la resistencia a la insulina y el metabolismo de la glucosa (223).

La hipótesis más contrastada defiende que es a nivel periférico dónde se inicia el proceso y dónde la resistencia a la insulina estimula la liberación de ácidos grasos por un descenso de la supresión de la lipólisis del tejido adiposo (207, 224). El aumento de la lipólisis produce un incremento de la liberación de los ácidos grasos a la circulación, así como un aumento de la síntesis hepática de estos. Posteriormente, el acúmulo intrahepático de grasa exacerba el grado de resistencia a la insulina hepática (225).

La inflamación crónica está íntimamente relacionada con la RI y juega un papel central en la etiopatogenia del síndrome metabólico (226).

Los sujetos con EHNA presentan concentraciones superiores de citoquinas proinflamatorias como las interleuquinas 6, 18 y 8 y el TNF- α (207, 227-229). Del mismo modo, las concentraciones de TNF- α también están elevadas en la obesidad y en la DM2 (226).

El efecto de la pérdida de peso sobre la EHNA es controvertida. Mientras las lesiones histológicas de esteatohepatitis empeoran después de una pérdida rápida de peso (230, 231), una mejoría general ocurre después de una reducción gradual de peso (232, 233). Así se considera que las pérdidas bruscas de peso pueden predisponer a la EHNA (234),

como se documentó al inicio de la realización de *bypass* yeyunal para el tratamiento de la obesidad mórbida, aunque la patogénesis en estos casos parece ser multifactorial: los mecanismos potenciales incluyen absorción de productos bacterianos o ácidos biliares desde el asa ciega, malnutrición proteica severa y masiva movilización de ácidos grasos libres durante la pérdida de peso (235). Sin embargo, pacientes obesos sin enfermedad hepática previa que consiguen una reducción de más del 10% del peso, también consiguen mejorar las alteraciones hepáticas, con disminución de la hepatoesplenomegalia y resolución de algunos signos de EHNA (236). En contraste con lo que ocurre con el *bypass* yeyunoileal, el *bypass* gástrico produce una reducción o eliminación de muchos de los cambios de la EHNA y parcialmente de la fibrosis presinusoidal, después de una pérdida importante de peso (237-241).

Como criterio de curación para los distintos niveles de esteatosis hepática, con o sin inflamación y/o fibrosis, se considera la resolución de las alteraciones histológicas (242).

OTRAS COMORBILIDADES ASOCIADAS A LA OBESIDAD MÓRBIDA

Existen otras muchas comorbilidades asociadas a la obesidad mórbida, que aunque menos nombradas no son menos importantes.

Colelitiasis

La colelitiasis es la patología hepatobiliar más frecuente asociada a la obesidad. La producción de colesterol está linealmente relacionada con la grasa corporal (243, 244), de manera que por cada kilogramo extra de grasa corporal se sintetizan adicionalmente unos 20 mg de colesterol. Este incremento de colesterol es eliminado en la bilis, por lo que ésta tiene un alto contenido en colesterol en relación con los ácidos biliares y fosfolípidos y, por tanto, es una bilis más litogénica (245).

Enfermedades del Aparato Genitourinario

El estudio de la cohorte del Nurses' Health Study de EUA mostró que un IMC superior o igual a 32 kg/m² a los 18 años es un factor de riesgo de infertilidad por alteraciones ovulatorias, con un riesgo relativo de

2.7, comparado con mujeres con IMC de 20 kg/m² (246). El síndrome del ovario poliquístico y la obesidad también se asocian frecuentemente. Aproximadamente un 50% de las mujeres con síndrome del ovario poliquístico tienen sobrepeso u obesidad y la mayoría de ellas tienen un fenotipo abdominal.

Las mujeres obesas, especialmente aquellas con obesidad abdominal, tienen resistencia a la insulina e hiperinsulinemia y este aumento de insulina a nivel del tejido ovárico puede favorecer el exceso de síntesis de andrógenos. Otros mecanismos implicados son la aromatización por parte del tejido adiposo de andrógenos a estrógenos o su metabolización a otros andrógenos.

También ha sido descrita en mujeres obesas una disminución de las globulinas transportadoras de hormonas sexuales, de la hormona del crecimiento y de la proteína transportadora del IGF-I, y un incremento de las concentraciones de leptina (247). Aunque, generalmente, los niveles de gonadotropinas son normales, algunos estudios han descrito una alteración de la secreción de gonadotropinas y de la neuroregulación del eje hipotálamo-pituitario-gonadal. Sin embargo, el papel de estas alteraciones en la infertilidad asociada a obesidad no está bien clarificado.

Enfermedades Neoplásicas

La asociación entre la obesidad y el cáncer ha sido motivo de varios estudios que han demostrado de manera consistente la asociación entre adiposidad e incremento de riesgo de cáncer de endometrio, riñón, vesícula biliar (en mujeres), mama (en mujeres postmenopáusicas) y colon (particularmente en hombres) (248, 249). Sin embargo, el papel de la obesidad en la carcinogénesis no había sido bien caracterizado hasta la publicación del Estudio de Prevención del Cáncer II (250), que no solo ha permitido documentar la asociación entre el IMC y la mortalidad por varios tipos de cáncer sino que, además, ha proporcionado la contribución estimada de la obesidad a la mortalidad por cáncer en los EUA y, por extensión, en la mayoría de los países desarrollados.

El IMC se asocia con un mayor porcentaje de muertes debido a cáncer de esófago, colon y recto, hígado, vesícula biliar, páncreas y riñón,

además de linfoma no-Hodgkin y mieloma múltiple. Una tendencia a incrementar el riesgo con IMC más elevado se halló en la mortalidad por cáncer de estómago y próstata en hombres, y de mama, útero, cerviz y ovario en mujeres (40, 251).

Se considera que globalmente el sobrepeso y la obesidad en EUA contribuyen a un 14% de todas las muertes por cáncer en hombres y a un 20% de las muertes por cáncer en mujeres. Pero la obesidad mórbida es responsable de un incremento del 52% de la tasa de mortalidad en los hombres y del 62% en las mujeres respecto a sujetos con normopeso (250).

Los mecanismos biológicos potenciales implicados en la carcinogénesis incluyen el aumento de niveles de hormonas endógenas (esteroides sexuales, insulina, IGF-I) asociadas a la obesidad, la contribución de la obesidad abdominal al reflujo gastroesofágico y al desarrollo de adenocarcinoma esofágico. Así mismo, la obesidad actuaría indirectamente aumentando el riesgo de colelitiasis que, a su vez, incrementa el riesgo de cáncer de vesícula biliar. (252, 253)

Enfermedades Neurológicas

Varios estudios han confirmado la asociación entre la enfermedad de Alzheimer y la demencia vascular con la aterosclerosis, hipertensión, enfermedades coronarias y diabetes. Como el sobrepeso y la obesidad incrementan el riesgo de estas enfermedades vasculares, se ha sugerido el papel de la obesidad como factor de riesgo independiente para el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer y demencia vascular (254, 255).

Alteraciones Psicosociales

Aproximadamente del 20 al 30% de los individuos obesos que consultan para perder peso presentan depresión y otras alteraciones psicológicas (256). De todos modos hay pocos estudios que apoyen que los pacientes obesos presentan una prevalencia de alteraciones psiquiátricas superior a la de la población no obesa (257). Con independencia del estatus económico de base y de los resultados de los

tests de aptitud, los sujetos obesos tienen menor probabilidad de completar los estudios, menores ingresos, mayores índices de pobreza y menos probabilidad de contraer matrimonio (258). La obesidad se ha asociado con efectos negativos sobre los ocho dominios evaluados en el test de calidad de vida SF-36.

Enfermedad Osteoarticular

Es uno de los principales componentes del coste de la obesidad. Afecta principalmente a las articulaciones denominadas de carga, como las articulaciones intervertebrales, coxofemorales, rodillas y tobillos, asociados directamente al trauma ocasionado por el exceso ponderal. También afecta con frecuencia a las articulaciones que no sostienen peso, sugiriendo que componentes del síndrome de la obesidad pueden alterar el cartílago y el metabolismo óseo independientemente del peso (259, 260).

Hiperuricemia.

Se sabe, desde hace tiempo, que los niveles elevados de ácido úrico constituyen un factor de riesgo para padecer cardiopatía isquémica. De igual forma se ha observado que los sujetos con hiperuricemia tienden a presentar intolerancia a los hidratos de carbono, dislipemia, obesidad e hipertensión arterial (261).

Nefrolitiasis

Estudios recientes han asociado la obesidad y la ganancia de peso con un riesgo incrementado de formación de litiasis renales. Sin embargo, los datos prospectivos que analizan la relación entre peso corporal y nefrolitiasis son muy limitados (262, 263).

Reflujo Gastroesofágico

El reflujo gastroesofágico es frecuente en pacientes con obesidad y puede incrementar la morbilidad y mortalidad a través de su asociación con el carcinoma esofágico. En estudios realizados en la población

general, aproximadamente, un 69% de los sujetos con un IMC>30 kg/m² presentan síntomas compatibles con reflujo (264).

La fisiopatología del reflujo en obesos incluye su mayor sensibilidad a la presencia de ácido en el estómago, la mayor prevalencia de hernia de hiato y el incremento de presión intraabdominal que aumenta el gradiente gastroesofágico a través del desplazamiento del esfínter esofágico inferior (265). Existen también anomalías del nervio vago asociadas a la obesidad y varios estudios han sugerido que los estrógenos pueden desempeñar un papel en la patogénesis de la enfermedad por reflujo en mujeres obesas (266, 267).

Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño (SAOS)

Entre los factores de riesgo que se asocian al Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño (SAOS), la obesidad, probablemente, es el más importante. Existen fuertes evidencias de que el exceso de peso es un factor de riesgo para desarrollar un SAOS (268, 269). La prevalencia del SAOS en pacientes con obesidad mórbida se desconoce, pero los datos de las series disponibles hacen pensar que es muy alta y oscilaría entre el 50 y 80% (270-274).

Además existen varios estudios que señalan que las intervenciones dietéticas o quirúrgicas para la pérdida de peso, en poblaciones de pacientes obesos con SAOS, producen una consistente disminución en la gravedad del SAOS cuando se consigue dicha pérdida (275).

Los pacientes obesos mórbidos propuestos para cirugía bariátrica pueden tener escasos síntomas en relación con el SAOS, y a pesar de ello, mostrar un registro nocturno muy alterado con un Índice de apneas-hipopneas patológico (número de apneas/hipopneas durante el sueño dividido por las horas dormidas). Por este motivo, se recomienda la realización de una polisomnografía respiratoria a todos los pacientes que vayan a ser intervenidos con cirugía bariátrica para excluir un SAOS. Si, finalmente, el SAOS se diagnostica, habrá que tratarlo correctamente antes de la cirugía y, así, evitar riesgos peri y postoperatorios.

El tratamiento del SAOS debe adecuarse a los síntomas (276). En todos los pacientes se instaurará una serie de medidas generales para

corregir los factores que favorecen el colapso de la vía aérea. Las actuaciones más importantes son la pérdida de peso, dormir en decúbito lateral, evitar sustancias depresoras de los músculos faríngeos como el alcohol, las benzodiazepinas y otros hipnóticos, suprimir el hábito tabáquico y mantener una adecuada higiene del sueño. El tratamiento de elección es la aplicación de presión continua positiva por la vía nasal (CPAP).

Síndrome de hipoventilación-obesidad (SHO)

La obesidad mórbida puede asociarse a alteraciones de la ventilación, que conducen a la hipoxemia crónica (disminución anormal y crónica de la presión parcial de oxígeno en sangre arterial, los límites normales son 80-100 mmHg para el adulto) y a la hipercapnia diurna (aumento de la presión parcial de CO₂ en sangre arterial por encima de 45 mmHg durante el día). La hipoventilación alveolar grave asociada a la hipoxemia y a largos períodos de somnolencia diurna, en un enfermo con obesidad mórbida, recibe el nombre de síndrome de hipoventilación obesidad (SHO). Las consecuencias se manifiestan en la gasometría arterial diurna con hipoxemia e hipercapnia.

Los pacientes con un SHO tienen una mayor predisposición a sufrir apneas obstructivas durante el sueño, lo que empeora la hipoxemia y la hipercapnia previas (277). La combinación de los dos síndromes se conoce clásicamente como síndrome de Pickwick.

El tratamiento de la hipoventilación nocturna se basa en la aplicación de un soporte ventilatorio mediante ventilación mecánica, habitualmente no invasiva (278). En los pacientes con SHO y SAOS asociado se puede iniciar un tratamiento con presión continua positiva por vía nasal, más oxígeno.

ESTRATEGIAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD MÓRBIDA

El tratamiento integral de la obesidad consta de una mejora en los hábitos alimentarios, un incremento en la actividad física, un apoyo conductual y la administración de fármacos cuando sean aconsejables.

En situaciones determinadas, pueden utilizarse dietas de muy bajo contenido calórico y en el caso de la obesidad mórbida la cirugía bariátrica.

Los objetivos del tratamiento en el adulto pasan por la mejora en los hábitos alimentarios, lo cual debe ir acompañado de un incremento de la actividad física. El objetivo fundamental es disminuir la masa grasa del paciente obeso, pero existen también objetivos secundarios, como mantener el peso perdido, disminuir las complicaciones, mejorando los hábitos de vida y aumentar, en definitiva, la calidad de vida del individuo.

Cambio en los hábitos alimentarios

Es importante conocer las alteraciones en los hábitos alimentarios del paciente, como la costumbre de picar, apetencia por lo dulce o lo salado o hambre vespertina. También deben valorarse muy cuidadosamente los posibles antecedentes de atracones y de vómitos autoinducidos.

Hoy en día, la mayoría de los especialistas están de acuerdo en recomendar dietas no muy estrictas, así se aconseja disminuir unas 500-600 Kcal al día de la ingesta total previa. Esto representa dietas que aporten de 1200 a 1500 Kcal al día, cuando la ingesta calórica se sitúa en torno a las 2000 Kcal/día, aunque en algunos casos pueden aplicarse dietas más estrictas. Un requisito esencial es que la dieta sea variada, para mejorar el cumplimiento de la misma (279).

Aunque se disminuya la energía de la dieta, debería mantenerse su equilibrio en la proporción de los nutrientes que la componen. Así el 55% de la energía la deben aportar los glúcidos, en su mayoría complejos, en tanto que las proteínas deben aportar aproximadamente un 15% del total de la energía y el 30% restante lo deben aportar los lípidos, siguiendo una proporción en la que menos del 10% sean saturados, más del 10% monoinsaturados y el resto poliinsaturados (280).

En dietas muy hipocalóricas es difícil mantener estas proporciones, pero se debe intentar mantener al menos las cantidades de proteínas alrededor de 0.8 g/Kg/día de peso teórico y de glúcidos con un mínimo de 100 g al día para evitar la cetosis. En cuanto a vitaminas y minerales, se

deben respetar las necesidades diarias recomendadas, si esto no es posible se deben suplementar. La cantidad diaria de agua ingerida debería ser como mínimo de 1.5 L, que puede variar en función del ejercicio, la temperatura ambiente y la ingesta de sal (16).

La finalidad de las dietas de muy bajo contenido calórico (VLCD) es aportar un mínimo de energía, conservando un aporte vitamínico y mineral correctos, así como una cantidad de proteínas adecuada para intentar evitar pérdidas de masa magra, lo cual implica una restricción casi total del contenido en grasas y un mínimo aporte de glúcidos. Las VLCD deben utilizarse bajo estricto control médico y con supervisión frecuente. Su uso puede justificarse siempre que se necesite una pérdida de peso importante y rápida como son, la obesidad mórbida, en la fase inicial de un programa más amplio de pérdida de peso, y la obesidad supuestamente refractaria a las dietas convencionales y con enfermedades asociadas. Las VLCD no deberían prolongarse durante más de 60 días. En algunos casos puede ser conveniente intercalar VLCD con una dieta hipocalórica convencional, sobre todo cuando se producen mesetas en el ritmo de reducción ponderal (281).

Actividad física

El ejercicio siempre debería ir acompañado de una mejora de los hábitos alimentarios, y la intensidad del ejercicio debe adaptarse a la edad y la forma física del individuo.

Tabla 6.- Principales beneficios de la realización de actividad física en relación con la acumulación adiposa y las comorbilidades asociadas (1).

- Favorece la pérdida de peso al seguir un plan de alimentación correcto.
- Ayuda a mantener el peso perdido.
- Contribuye a la prevención de la obesidad, sobre todo la infantil.
- Reduce el colesterol total a expensas del cLDL y eleva el cHDL.
- Ayuda a la prevención de enfermedades cardíacas.
- Mejora la sensibilidad a la insulina, el metabolismo de la glucosa y el control metabólico del diabético.
- Favorece el mantenimiento de la densidad ósea de aquellos pacientes que realizan dieta y pierden peso.
- Colabora en el descenso de la presión arterial en personas hipertensas.
- Mejora el estado anímico: aumenta la autoestima, disminuye la ansiedad y la depresión.

Modificación conductual y/o tratamiento psicológico

El tratamiento psicológico o psiquiátrico del paciente obeso es necesario cuando existe una desestructuración importante de la personalidad o cuando existan cuadros ansioso-depresivos de relevancia clínica.

El tratamiento de modificación conductual desempeña un papel muy importante en el cambio de hábitos, y se puede enfocar de forma individualizada o familiar (282).

Su función principal es dar apoyo al paciente obeso, motivando al enfermo a seguir el programa de pérdida de peso, descartar la responsabilidad (la culpa) de ser una persona obesa, proporcionar estímulos positivos valorando más los éxitos y destacando menos los aspectos negativos, afianzar los hábitos alimenticios y de actividad física aprendidos, ganar en autoestima y disminuir la ansiedad (283).

Tratamiento farmacológico

Debido a que la obesidad raramente puede ser curada, las estrategias terapéuticas sólo son efectivas mientras se están utilizando y, además, la terapia combinada es más efectiva que la monoterapia (284).

En la actualidad, los tratamientos disponibles, incluidos los farmacológicos, son paliativos y su efectividad se prolonga únicamente durante su uso, de manera que cuando el fármaco u otro tratamiento se suspenden, la recuperación de peso es la norma (285-287).

Tratamiento quirúrgico

La obesidad sigue considerándose como una enfermedad plurietiológica, crónica e incurable, por lo que los fundamentos quirúrgicos se han basado más en observaciones hechas sobre la absorción de alimentos en pacientes que han perdido, anatómica o funcionalmente, distintos segmentos de su aparato digestivo, o en modelos experimentales que han pretendido definir la localización anatómica específica o la longitud necesaria para mantener una homeostasis de los depósitos de proteínas, vitaminas o minerales.

El fundamento terapéutico de la obesidad se basa en la modificación de los factores ambientales a través de la dieta y la educación nutricional, el aumento del gasto energético (ejercicio) y/o la inhibición farmacológica del apetito, habiéndose introducido recientemente algún fármaco que puede modificar la absorción de alimentos. Sin embargo, todo este esquema terapéutico, en el que se incluyen otras actuaciones encaminadas a tratar los disturbios de la esfera psíquica (ansiedad/depresión) que influyen directamente en el desarrollo de la obesidad, fracasan rotundamente en el obeso mórbido por lo que se hace necesario otro esquema terapéutico que, sin duda, se ha fundamentado en la cirugía (288).

La indicación quirúrgica de la obesidad mórbida se basa en una serie de criterios, que pueden cambiar de un centro a otro. En la siguiente tabla exponemos los del National Institute of Health (1991) (289):

1. IMC > 40 kg/m²
2. IMC > 35 kg/m² con comorbilidades añadidas de riesgo elevado.
3. Tratamiento médico controlado al menos 5 años con fracaso del mismo.
4. Situación de obesidad mórbida mantenida al menos durante 5 años.
5. Edad entre 16-65 años.
6. Técnicas con aceptable riesgo quirúrgico.
7. Cooperación del paciente a largo plazo.
8. Consentimiento informado y aceptación del riesgo quirúrgico.

Hoy en día no hay ninguna técnica quirúrgica para el tratamiento de la obesidad mórbida que se pueda considerar como “estándar”. Cada técnica ofrece diferentes posibilidades y resultados con distintas cifras de morbimortalidad. Algunos cirujanos ofrecen una sola técnica y otros consideran que de cada técnica se puede obtener lo mejor y son capaces de realizar todas dependiendo de muchos factores.

El objetivo de la cirugía es básicamente prevenir y/o tratar las comorbilidades, así como mejorar la calidad de vida. Se considera que la

evolución de la patología asociada a la obesidad mórbida es paralela a la pérdida de peso. Apenas con pérdidas del 10 al 20% de sobrepeso podemos observar mejoría, cuando no curación, de alguna o todas las enfermedades asociadas presentes hasta en un 90% de los obesos y superobesos y una clara mejoría de la calidad de vida (290).

Los procedimientos para la pérdida de peso que se utilizan actualmente van desde la colocación de un balón intragástrico (opción menos invasiva) hasta la derivación biliopancreática (el más invasivo).

La cirugía bariátrica se puede clasificar, de acuerdo con su mecanismo de acción, en restrictiva, malabsortiva o una combinación de ambas.

Los procedimientos restrictivos son llamados así porque la cirugía crea un reservorio gástrico pequeño que restringe la cantidad de comida que el paciente puede ingerir cada vez. Los procedimientos restrictivos más realizados son: la gastroplastia vertical anillada, la banda gástrica ajustable laparoscópica y recientemente la gastrectomía vertical o "Sleeve gastrectomy" (291, 292), muchas veces utilizado este último como el primer paso para después asociarle una técnica malabsortiva. La gastroplastia vertical anillada fue desarrollada en 1980, pero sólo el 5% de la cirugía bariátrica continua realizándose así, ya que muchos pacientes han presentado complicaciones a largo plazo, requiriendo otra intervención y la pérdida de peso alcanzada a largo plazo ha sido pequeña (293-297). La banda gástrica ajustable laparoscópica, que como ventaja usa una anilla ajustable que permite ajustar el diámetro de paso para minimizar los efectos secundarios y maximizar la pérdida de peso; fue aprobada para su uso en EUA en 2001 y ahora es uno de los procedimientos más utilizados.

Los procedimientos malabsortivos sortean un segmento de intestino delgado, con lo que menos comida será absorbida. La derivación biliopancreática fue desarrollada por Scopinaro *et al.* en 1979 (298), actualmente se realiza tanto con cirugía abierta como por laparoscopia. El "Switch" duodenal, una modificación de la derivación biliopancreática, fue desarrollado para disminuir la incidencia del "dumping" y de úlceras anastomóticas vistas en las derivaciones biliopancreáticas. El dumping es

una secuela que aparece relacionada tanto con el vaciamiento gástrico como con la vagotomía, produciendo síntomas abdominales (distensión cólica, diarrea) y vasomotores (sudoración, palidez, palpitaciones), en esta técnica se preserva completamente la inervación gastrointestinal al no altear quirúrgicamente la curvatura menor gástrica desde el esófago hasta el duodeno, por otra parte el vaciamiento gástrico no es tan rápido ni con sustancias tan hiperosmolares, ya que el antro gástrico se mantiene prácticamente completo y totalmente inervado, al igual que el músculo pilórico. Estos procedimientos que técnicamente requieren formación por parte de los cirujanos, y en muchos pacientes aparecen déficits nutricionales posteriores, son un 5% de los procedimientos bariátricos de EUA.

La combinación de ambos procedimientos, como el bypass gástrico en Y de Roux, que usa ambos mecanismos para la pérdida de peso, como ya se ha explicado antes. En EUA supone casi el 80% de los procedimientos bariátricos (299).

Efecto de la pérdida de peso en la obesidad

Las enfermedades relacionadas con la obesidad mejoran drásticamente o se resuelven después de la cirugía bariátrica.

Después de un *bypass* gástrico en Y de Roux existe una resolución importantísima de comorbilidades (300-308). Así como también después de una gastroplastia con banda, con resolución del 74% de la hipercolesterolemia, 76-89% del RGE y 94% del SAOS, comparables con los obtenidos después de una Y de Roux. La diabetes se resuelve en un 54-64% de los pacientes y la HTA en un 55% de los mismos, siendo estas cifras menores que las encontradas con el *bypass* en Y de Roux (309, 310).

Interesante el estudio observacional de cohortes de Christou *et al.* (300) que evaluó la morbilidad e índices de muerte a largo plazo en 1035 obesos mórbidos sometidos a cirugía bariátrica (841 Y de Roux, 194 gastroplastia vertical) y 5746 obesos mórbidos controles pareados por edad y sexo que fueron manejados de forma no quirúrgica. El grupo quirúrgico perdió un 67% de exceso de peso a los 5 años, mayor que el

60% de exceso de peso perdido a los 16 años (72% de seguimiento), con significativamente menos índice de enfermedad cardiovascular (4.7 vs 26.7%, 82% de disminución del riesgo relativo), cáncer (2 vs 8.5%, 76% de reducción del riesgo relativo), enfermedades infecciosas (8.7 vs 37.3%, 77% reducción del riesgo), endocrinológicas (9.5 vs 27.3%, 65% reducción del riesgo), musculoesqueléticas (4.8 vs 11.9%, 59% reducción del riesgo) y alteraciones respiratorias (2.7 vs 11.4%, 76% reducción del riesgo) comparados con la cohorte no quirúrgica.

En el metaanálisis de Buchwald *et al.* (311) existe una mejoría o resolución de la diabetes en el 86% de los pacientes, mejoría de la hiperlipidemia en el 70%, HTA mejorada o resuelta en el 78.5% y el SAOS mejorado o resuelto en el 83.6%.

La obesidad mórbida está asociada a una disminución de la esperanza de vida. Así para un hombre con veinte años es 13 años más corta si su IMC está por encima de 45 m/Kg² (312). En su estudio, Christou *et al.* encontraron que el índice de mortalidad a los 5 años en el grupo de cirugía bariátrica fue de 0.68% en contraposición al 16.2% del de manejo médico, un 89% de reducción de riesgo relativo.

Flum y Dellinger (313) evaluaron la supervivencia después de un *bypass* gástrico en una cohorte retrospectiva, encontrado un índice de mortalidad un 27% menor a los 15 años en obesos mórbidos que fueron sometidos a *bypass* gástrico comparados con los que no. Cuando los pacientes alcanzaron los 5 años de seguimiento postoperatorio, hubo un incremento de un 33% de la supervivencia.

Aunque numerosos estudios han demostrado mejoría en la sensibilidad de la insulina y los niveles lipídicos totales con la pérdida de peso (314-319), sólo unos pocos autores han estudiado el efecto de la pérdida de peso en la actividad de la LPL en plasma postheparínico y el contenido de colesterol de las subfracciones de lipoproteínas aterogénicas. Sörbris *et al.* midieron los lípidos y la actividad de la lipasa postheparínica en 14 obesos antes y después de una pérdida de peso del 10% (315), después de una semana de estabilización del peso, tras la pérdida de peso, sólo el HDL-C cambió (aumentando), ni la actividad de la LPL ni de la HL fueron diferentes comparadas con los valores basales. La

actividad de la LPL en el tejido adiposo, expresado por la célula, fue elevada y no cambió después de la reducción de peso. Además, la actividad de la enzima no aumentó después de la ingesta de glucosa antes o después del tratamiento. La falta de efecto sobre la actividad de la LPL y su regulación, en combinación con mejoras significativas de otros aspectos de los lípidos y el transporte de glucosa, es coherente con la opinión de que las alteraciones en la actividad de LPL y su regulación puede representar uno de los primeros y, posiblemente, principal defecto en el desarrollo de la obesidad (315). Katznel *et al.* observaron un incremento en la HL, pero no en la LPL, en hombres obesos, un mes después de la estabilización del peso tras una reducción del 11% del peso inicial (318). Acompañando estos cambios hubo reducción de la ratio cintura/cadera, niveles de triglicéridos y LDL-C y un aumento del HDL-C. Debido a que la HL es un importante mediador en el proceso de conversión de partículas grandes de HDL₂ a pequeñas de HDL₃ (320, 321), es posible que la reducción de la actividad de esta enzima, que acompaña a la pérdida de peso fuera en parte responsable del aumento del HDL-C.

En el estudio de Purnell *et al.* (322) en hombres mayores que perdieron peso de forma moderada con restricción calórica, después de la estabilización, se encontró una disminución del exceso de masa grasa, IAF (depósitos de grasa intraabdominal) y SQF (depósito de grasa subcutánea). Además presentaron mejora de la sensibilidad insulínica y reducción de la actividad en el plasma de la HL, pero no de la LPL ni de la CETP. Estos cambios se han encontrado en otros estudios (314, 318, 323). Aunque por ejemplo Arai *et al.* (60) sí encontraron reducción de la actividad de la CETP. En estos trabajos, la reducción del IAF y la mejoría de la resistencia insulínica combinada, explican el 36% de la reducción en la actividad de la HL con la pérdida de peso, según Purnell, que explica como posible mecanismo por el que la pérdida de peso produce una disminución del contenido de apo B en las partículas, la reducción de la ratio de producción de VLDL, que ya había sido descrita previamente en sujetos que pierden peso (314, 324, 325). El incremento del tamaño de las LDL y HDL₂ es probablemente resultado de la reducción de la

actividad de la HL. La evidencia para respaldar este mecanismo viene de estudios que demuestran que el incremento de la actividad de la HL es un importante mediador para la conversión de HDL₂ a HDL₃ (320, 321) y una disminución de la actividad se ha asociado con partículas de LDL mayores y más cargadas (326, 327).

La importancia del incremento del tamaño de las LDL y la disminución de la actividad de la HL con la pérdida de peso está ilustrada por estudios prospectivos que han demostrado que partículas pequeñas de LDL predicen el riesgo de futuros eventos cardiacos (328-330) y la reducción de la densidad de las LDL y la actividad de la HL con terapias bajas en lípidos es mejor predictor de regresión de estenosis coronaria que la reducción del nivel total de lípidos en hombres (331).

COMPLICACIONES DEL BYPASS GÁSTRICO EN Y DE ROUX

Sangrado

El sangrado ocurre en menos del 4% de los pacientes. Puede producirse dentro de la cavidad peritoneal por sangrado mesentérico o del epiplón o hacia el tracto digestivo por sangrado de la línea de grapas o de la anastomosis (299).

Dehiscencia de sutura

El fallo anastomótico es una complicación temida del *bypass* gástrico y produce un índice de muerte superior al 30% cuando ocurre. La incidencia después del *bypass* gástrico laparoscópico está entre un 0% y un 4.4% (299).

El fallo técnico de la anastomosis se manifiesta en el postoperatorio precoz con un deterioro clínico rápido, pero la mayoría ocurre alrededor del quinto día después de la cirugía como resultado de la perforación de un área isquémica de la anastomosis.

Infección de herida

La infección de la herida quirúrgica ocurrió, según una revisión de Podnos *et al.* (332), en un 2.9% de casos laparoscópicos y en un 6.6% de cirugía abierta, con una $p < 0.001$.

Tromboembolismo

La obesidad es un factor de riesgo de tromboembolismo venoso en cirugía general (333). Un IMC alto es un factor independiente de tromboembolismo venoso (334, 335). Así la obesidad mórbida está asociada con un estado proinflamatorio y procoagulante, como anteriormente se ha dicho.

El tromboembolismo pulmonar y el fallo anastomótico son las dos causas principales de muerte después de un *bypass gástrico* en Y de Roux, y el tromboembolismo pulmonar causa el 50% de las muertes postoperatorias.

Estenosis de la anastomosis

Las estenosis anastomóticas de la gastroyeyunostomía después de un *bypass gástrico* en Y de Roux ocurren de un 2% a un 16% de los casos. Este índice depende de la experiencia del cirujano y de la técnica anastomótica usada. La gastroyeyunostomía puede realizarse a mano (con menor índice de estenosis) o mediante grapado lineal o circular (mayor índice de estenosis). Amplios estudios arrojan índices de estenosis inferiores al 6% (301, 303, 304, 336-339).

Las estenosis típicas se presentan en los primeros tres meses después de la cirugía con náuseas y vómitos. Muchas estenosis se producen por isquemia en las anastomosis debidas a tensión en el asa de Roux o están asociadas con úlceras marginales.

El 85% de las estenosis se pueden manejar mediante dilatación endoscópica (338).

Úlceras marginales

Las úlceras marginales son úlceras postquirúrgicas que ocurren en la anastomosis gastroyeyunal, habitualmente en el lado yeyunal. Las

úlceras marginales pueden relacionarse con tensión o con isquemia en la anastomosis y también han sido asociadas con material extraño (grapas o sutura no absorbible), antiinflamatorios no esteroideos, excesiva exposición al ácido gástrico en el reservorio debido a fístula gastrogástrica y al tabaco (299). Los pacientes presentan dolor abdominal, vómitos, sangrado o anemia.

Obstrucción intestinal

La obstrucción intestinal después de un *bypass* gástrico en Y de Roux puede producirse como resultado de adhesiones o hernias internas.

En series amplias de pacientes a los que se les realizó *bypass* gástrico laparoscópico, la obstrucción intestinal ocurrió en un 3% de los pacientes (332).

Colelitiasis

La pérdida de peso después de *bypass* gástrico se acompaña de un aumento de la incidencia de colelitiasis: 38% al 52% de los pacientes desarrollan piedras en el primer año postcirugía (340, 341). Entre el 15% y el 28% de todos los pacientes, independientemente del estado previo en el momento de la cirugía, requieren colecistectomía urgente en los 3 años siguientes.

La colelitiasis sintomática en el momento del *bypass* es indicación de colecistectomía durante el procedimiento.

Déficits nutricionales

Debido a que el estómago y el duodeno son *bypaseados*, estos pacientes pueden presentar deficiencia de hierro, vitamina B₁₂ y otros micronutrientes. La absorción de calcio en el duodeno y yeyuno y de vitamina D en el yeyuno e íleon se encuentra disminuida después del *bypass* gástrico (342).

Estas deficiencias pueden producir secundariamente hiperparatiroidismo que puede incrementar el recambio óseo y disminuir la masa ósea en 3-9 meses después de la cirugía (343).

ESTRÉS

El diccionario define el estrés como la “tensión provocada por situaciones agobiantes que originan reacciones psicósomáticas o trastornos psicológicos, a veces, graves”. El término estrés forma parte de nuestro vocabulario diario, decimos que algo es estresante o que estamos estresados para referirnos a experiencias desagradables que suponen una presión o exigencia que pone en juego nuestros recursos y que, si se prolongan en el tiempo, suponemos potencialmente peligrosas para nuestra salud. En términos coloquiales, la palabra estrés se utiliza indistintamente para referirse tanto al estímulo estresante como a la respuesta orgánica a dicho estímulo.

Concepto de estrés

La idea de que una exposición prolongada al estrés tiene consecuencias negativas sobre la salud tiene su origen en los trabajos del endocrinólogo Hans Selyé (344, 345), que introdujo la palabra estrés en el lenguaje biomédico, a mediados del siglo pasado, para referirse a la respuesta no específica del organismo frente a cualquier demanda sobre él. Selyé estudió el efecto de diferentes sustancias y situaciones en la rata, tales como el frío, el daño quirúrgico, el ejercicio o la intoxicación, observando que todas ellas tenían en común un mismo patrón de respuesta fisiológica (346). Estas respuestas no parecían ser específicas del estímulo aplicado y constituían, lo que él denominó, reacción de alarma. Si la exposición al estímulo adverso se prolongaba, los animales desarrollaban inicialmente resistencia al mismo (fase de resistencia) y, finalmente, la resistencia desaparecía y los animales morían (fase de agotamiento). El conjunto de estas tres fases (alarma, resistencia y agotamiento) constituían lo que él llamó síndrome general de adaptación y, en este contexto, empleó el término estrés para designar al conjunto de respuestas orgánicas.

Si bien los trabajos de Selyé indicaban que una exposición prolongada a estímulos estresantes podía llegar a tener efectos nocivos para la salud, el conjunto de reacciones orgánicas asociadas al estrés no son necesariamente perjudiciales para el organismo. Años antes de los

trabajos de Selyé, el fisiólogo Walter B. Cannon estudió la activación del eje simpático-médulo-adrenal en situaciones de ayuno y de estimulación emocional, señalando que dicha activación formaba parte de lo que denominó respuesta de emergencia. Cannon propuso que esta respuesta tendría por finalidad preparar al organismo para la lucha o la huida, protegiéndole de situaciones que suponen una amenaza y garantizando así su supervivencia (347). Así pues, la respuesta al estrés habría sido seleccionada en el curso de la filogenia dado su papel adaptativo al permitir al organismo hacer frente a agentes que ponen en peligro su integridad (348).

Existen múltiples situaciones y estímulos que desencadenan la respuesta orgánica al estrés. Los experimentos iniciales en el campo del estrés se realizaron en animales sometidos a diferentes fuentes físicas de estrés, entre las que destacaban el dolor o la inmovilización. En estos modelos se estudiaba cómo la intensidad, la calidad, la duración la frecuencia de los estímulos estresantes afectaba a la respuesta orgánica. En humanos se observó también que las reacciones orgánicas al estrés podrían darse aún en ausencia de fuentes físicas de estrés y, por tanto, los agentes responsables de dicha respuesta podían ser tanto reales como simbólicos. En ambos casos, las reacciones orgánicas al estrés no dependían únicamente de las condiciones a las que eran expuestos sino también de la conducta que realizaban ante ellas. En este sentido, los experimentos de Jay M. Weiss y de Martin E.P. Seligman demostraron que el impacto de las fuentes de estrés sobre el organismo dependían tanto de la magnitud de la propia fuente como del control que el individuo pudo ejercer sobre dicha fuente, siendo los estímulos incontrolables lo que peores consecuencias tenían sobre el organismo (349).

Los estudios anteriores apuntaban a la idea de que no es posible establecer una relación causal simple entre estímulo estresante y respuesta al estrés, a partir de una fuente concreta de estrés, no es posible predecir sus consecuencias sobre el organismo sin conocer el grado de control que éste puede ejercer sobre la fuente, así como la forma en cómo afronta dicha situación. Richard S. Lazarus y Susan Folkman propusieron que el afrontamiento estaría constituido por aquellos

esfuerzos cognitivos y conductuales constantemente cambiantes que se desarrollan para manejar las demandas específicas externas y/o internas que son evaluadas como excedentes o desbordantes de los recursos del individuo (350). Así mismo, destacaron que los esfuerzos para controlar las situaciones aversivas dependen de la valoración, necesariamente subjetiva, de la capacidad y de los recursos que tiene uno mismo para hacer frente a la situación.

En resumen, podemos decir que el estrés se compone de una fuente de estrés (compuesta por una situación objetiva y su apreciación subjetiva), las respuestas orgánicas que suscitan dichas fuentes y la forma de afrontarlas (351).

Características de los estímulos estresantes

Los estímulos estresantes pueden clasificarse atendiendo a diferentes criterios; según la vía de procesamiento, los estímulos estresantes pueden clasificarse en dos grandes grupos (352):

1. Estímulos sistémicos: también llamados físicos, homeostáticos o fisiológicos, son aquellos estímulos de naturaleza física o química que implican un daño inmediato para el organismo. Estos estímulos son procesados por centros que conectan directamente con el núcleo paraventricular del hipotálamo (por ejemplo los núcleos catecolaminérgicos del tronco encefálico) y que responden, entre otras, a alteraciones de la volemia, de la tensión arterial o del equilibrio osmótico del organismo. Entre los estímulos de esta categoría encontramos la temperatura, las radiaciones, las heridas, las fracturas y las sustancias tóxicas, así como aquellos estímulos artificiales empleados experimentalmente.
2. Estímulos de procesamiento: también llamados emocionales, psicológicos o neurogénicos, son aquellos que no implican un daño inmediato para el organismo pero que son interpretados como potencialmente peligrosos. Estos estímulos son procesados en estructuras superiores del sistema nervioso central (tales como la corteza cerebral, el hipocampo o la amígdala), requieren de una

elaboración de la información y son canalizados a través de las estructuras límbicas. En esta categoría encontramos estímulos de tipo social, tales como la exposición a un ambiente desconocido, el aislamiento social o la derrota social. Además entrarían en esta categoría estímulos mixtos tales como el ruido, las descargas eléctricas, la natación forzada o la inmovilización, que presentan un componente físico asociado a un estado emocional concreto (miedo, ansiedad, frustración).

Atendiendo al modo en el que el organismo se ve expuesto al agente estresante, podemos clasificar los estímulos estresantes en:

1. Estímulos estresantes agudos: aquellos a los que el organismo se ve expuesto una única vez.
2. Estímulos estresantes agudos repetidos: aquellos a los que el organismo se ve expuesto varias veces en un mismo día.
3. Estímulos estresantes crónicos intermitentes: aquellos a los que el organismo se ve expuesto de forma discreta durante varios días.
4. Estímulos estresantes crónicos continuos: aquellos a los que el organismo se ve expuesto de forma continua durante varios días.

Respuesta a los estímulos estresantes

La respuesta frente a un estímulo estresante implica su evaluación como tal y su procesamiento por parte del sistema nervioso central. El procesamiento del estímulo desencadena una serie de respuestas de tipo comportamental y fisiológico encaminadas a dar resolución y superar la situación estresante. Aunque pueda desglosarse en diferentes aspectos, la respuesta observada frente a los estímulos estresantes es, en realidad, un proceso complejo en el que participan diferentes componentes que interaccionan para configurar y ajustar dicha respuesta a las características particulares del estímulo estresante.

Respuesta comportamental:

La denominada respuesta de lucha o huida es la respuesta comportamental clásica asociada a una exposición aguda a un estímulo estresante. Desde un punto de vista adaptativo, esta respuesta permite al organismo enfrentarse, disminuir o evitar la exposición al estímulo estresante. Esta respuesta comporta un aumento del estado de alerta, una mayor atención a los cambios del entorno y a la supresión de los comportamientos sexual y alimentario (353).

Respuesta neuroendocrina:

El procesamiento del estímulo estresante conduce a la activación de diferentes partes del sistema nervioso central, por vías no caracterizadas por completo, y que serían parcialmente específicas de cada estímulo estresante, tales como las neuronas secretoras de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) y arginina-vasopresina del núcleo paraventricular del hipotálamo y las neuronas catecolaminérgicas del *locus ceruleus*, entre otras. Los centros anteriores conforman los coordinadores centrales del sistema de respuesta a los estímulos estresantes, cuyas ramas periféricas están formadas por los ejes hipotálamo-hipófisis-córtico-adrenal (HPA) y el sistema eferente simpático-médulo-adrenal (SMA) (354).

Las señales que llegan al núcleo paraventricular del hipotálamo estimulan la síntesis y la secreción de CRH, de vasopresina y de otros neuropéptidos. Estos productos llegan a la hipófisis donde estimulan, a su vez, la síntesis y secreción de la hormona adrenocorticotropa (ACTH). La ACTH liberada desde la hipófisis viaja por la sangre hasta las glándulas adrenales, estimulando la síntesis y liberación de glucocorticoides por parte de las células de la zona fascicular de la corteza adrenal.

En humanos el principal glucocorticoide sintetizado y secretado por la corteza adrenal es el cortisol, de naturaleza lipofílica y proviene del colesterol que la glándula adrenal adquiere de las lipoproteínas circulantes. Una vez liberado a la circulación, viaja mayoritariamente unido a una proteína transportadora de corticosteroides de origen hepático, aunque un bajo porcentaje circula en forma libre. La fracción

unida es biológicamente inactiva mientras que la libre es la activa y responsable de la acción fisiológica de los glucocorticoides (355).

Por otro lado, la activación y descarga prolongada de las neuronas catecolaminérgicas del *locus ceruleus* conduce a la activación del eje simpático-médulo-adrenal. Esta activación comporta tanto la liberación de noradrenalina y neuropéptido Y desde los terminales sinápticos del sistema nervioso simpático, como la liberación a la sangre de adrenalina, noradrenalina y dihidroxifenilalanina (DOPA) desde la médula adrenal (356). La activación del sistema nervioso simpático comporta a su vez un incremento en la secreción de IL-6.

La respuesta neuroendocrina a los estímulos estresantes se encuentra modulada por sus propios productos mediante mecanismos de retroinhibición que permiten restablecer los niveles hormonales normales. Estos mecanismos tienen dinámicas temporales diferentes y actúan a diferentes niveles del sistema nervioso central, tanto en los componentes del eje HPA (hipotálamo e hipófisis) como en otras estructuras (hipocampo y amígdala) (357). En general, los mecanismos de retroinhibición comportan la inhibición a corto plazo de la liberación de los secretagogos de la ACTH y, posteriormente, la inhibición de la síntesis y de la liberación del CRH y de la ACTH.

Respuesta fisiológica y metabólica:

La activación de los ejes neuroendocrinos HPA y SMA dispara la respuesta fisiológica y metabólica ante los estímulos estresantes. Esta respuesta tiene por objetivo redirigir la energía, por ejemplo, oxígeno y nutrientes, a la periferia y al sistema nervioso central, dónde será necesaria en la respuesta de lucha o huida (353). La respuesta aguda a los estímulos estresantes se caracteriza por un aumento de la frecuencia cardiaca, de la intensidad de contracción del corazón y de la resistencia vascular periférica, que conducen a un aumento de la presión sanguínea y de la demanda de oxígeno del corazón (358).

En general, las hormonas liberadas en respuesta al estrés antagonizan las acciones de la insulina, incrementando la degradación proteica, la glucogenólisis y la lipólisis. Las catecolaminas estimulan la

liberación de glucosa, al activar la hidrólisis del glucógeno hepático. Por otro lado, los glucocorticoides aumentan la actividad de las enzimas reguladoras de la gluconeogénesis, favoreciendo el uso de los aminoácidos liberados a consecuencia de la proteólisis como sustratos para la síntesis de glucosa. Los procesos anteriores son responsables del aumento en la glucemia que se observa en respuesta al estrés.

En el tejido adiposo, las catecolaminas estimulan la lipólisis y la liberación a la circulación de ácidos grasos libres, que sirven de sustratos energéticos para tejidos como el músculo o el corazón. El exceso de ácidos grasos puede redirigirse al hígado, dónde pueden oxidarse para producir energía o bien servir de sustratos de la síntesis de cuerpos cetónicos. Los cuerpos cetónicos liberados a la circulación sirven a tejidos como el cerebro, el músculo o el corazón como sustrato energético.

Cuando la movilización de ácidos grasos excede las necesidades de la β -oxidación, el hígado puede reesterificarlos en forma de TG (359). En una situación de estrés continuado, la capacidad del hígado para sintetizar TG se incrementa debido, en parte, al aumento de la síntesis de la enzima fosfatidato fosfohidrolasa (360). Esta enzima, que controla la ruta biosintética de TG en el hígado, está regulada por los niveles de glucocorticoides, glucagón y hormona del crecimiento.

Las hormonas liberadas en respuesta al estrés presentan a menudo efectos opuestos sobre el metabolismo de lipoproteínas, y los resultados que se encuentran en la bibliografía varían considerablemente en función del modelo experimental empleado. Los glucocorticoides estimulan la secreción hepática de VLDL en la ruta *in vivo*, en el hígado de rata perfundido y en cultivos primarios de hepatocitos (361, 362), sin embargo, la adrenalina, vía receptores α -adrenérgicos, disminuye la secreción hepática de VLDL (363), antagonizando así los efectos de los glucocorticoides.

Las VLDL secretadas por el hígado son metabolizadas en los capilares de los tejidos por la enzima LPL. La adrenalina disminuye la actividad de esta enzima en el tejido adiposo (364) mientras que la incrementa en el músculo (365). Si los glucocorticoides incrementasen la secreción hepática de VLDL durante el estrés, la menor actividad LPL en

el tejido adiposo, inducido por la adrenalina, contribuiría a una disminución del catabolismo de estas lipoproteínas y, por tanto, a un aumento de los TG plasmáticos (359). Sin embargo, los glucocorticoides parecen incrementar la actividad de la enzima tanto en el tejido adiposo como en el músculo o el corazón (366).

Las LDL son partículas potencialmente aterogénicas que constituyen el producto final de la metabolización de las partículas de VLDL. La mayoría de estas lipoproteínas son retiradas de la circulación por el hígado en un proceso dependiente del receptor de LDL (367). La unión y degradación de las LDL en los hepatocitos aislados de rata disminuye en presencia de glucocorticoides mientras que aumenta con la adrenalina (368). Por tanto, en función del balance hormonal, el estrés podría conducir a una acumulación de las LDL en el plasma que aumentaría el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares.

OBJETIVO

OBJETIVO

La cirugía bariátrica es la técnica más utilizada para el tratamiento de la obesidad mórbida, pero clásicamente los cambios se han estudiado a un plazo más o menos largo después de la cirugía bariátrica, nosotros nos proponemos estudiar si existen cambios antropométricos y bioquímicos durante el periodo postoperatorio en estos pacientes obesos sometidos a cirugía bariátrica.

El hecho de que la obesidad se haya catalogado como un estado pro-inflamatorio, con una alteración de base de los parámetros definidos como parámetros de estrés (glucosa, ACTH, cortisol,...), nos lleva a preguntarnos cómo se comportan estos pacientes ante el estrés agudo que supone una intervención quirúrgica como la cirugía bariátrica, cómo cambian estos parámetros, que ya se encuentran alterados por el hecho de ser obesos mórbidos, y si son capaces de reaccionar ante el estrés agudo que supone la cirugía bariátrica.

PACIENTES Y MÉTODOS

PACIENTES

SELECCIÓN DE PACIENTES

El estudio utilizó un grupo de 34 pacientes con obesidad mórbida (24 mujeres y 10 hombres), con un intervalo de edad comprendido entre los 27 y los 61 años y con un IMC > 40 Kg/m², que fueron sometidos a cirugía bariátrica en el Hospital Universitario de la Vall d'Hebron de Barcelona (Apéndice 4). Todos los sujetos estaban libres de enfermedades inflamatorias (excepto con la consideración actual de obesidad) o infecciosas y ninguno recibió tratamiento antiinflamatorio o antibiótico durante el estudio. Fueron excluidos del estudio pacientes que presentaban enfermedades neoplásicas, renales, hepáticas (excepto las asociadas a la obesidad) o sistémicas como hipotiroidismo u otras patologías endocrinas diferentes de diabetes, o si habían realizado dieta restrictiva la semana previa al estudio.

Un 65% de los pacientes presentaban síndrome metabólico según la definición del Programa de Educación Nacional sobre Colesterol (NCEP) del Panel de Expertos sobre la Detección, Evaluación y Tratamiento de los Niveles Sanguíneos Elevados de Colesterol en Adultos (*Adult Treatment Panel III*) (1) en el que se contempla la presencia concomitante de tres situaciones de las cinco siguientes: obesidad abdominal, hipertensión arterial, hiperglucemia en ayunas, hipertrigliceridemia y concentraciones bajas de colesterol HDL (Tabla 7).

Tabla 7. Definición del Programa Nacional de Educación en Colesterol (NCEP-ATP-III) (National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III) 2004. (83)

- **Obesidad: perímetro abdominal > 88 cm en mujeres y 102 cm en hombres.**
- **Triacilglicéridos ≥ 150 mg/dL (≥ 1.7mmol/L).**
- **Colesterol HDL < 40 mg/dL (<1.03 mmol/L) en hombres y < 50 mg/dL (<1.29 mmol/L) en mujeres.**
- **Presión arterial ≥ 130/85 mmHg o diagnóstico previo de hipertensión.**
- **Glucosa basal ≥ 100 mg/dL (≥ 5.6 mmol/L).**

Estas alteraciones bioquímicas y circunstancias fenotípicas de la obesidad, como hipertensión arterial, diabetes, etc. pueden tener, en un grado significativo de casos, un denominador común: los pacientes presentan resistencia a la insulina. En nuestro estudio un 25% de los hombres y un 20% de las mujeres presentaban diabetes mellitus tipo 2. Ninguno de los pacientes seleccionados para nuestro estudio estaba recibiendo fármacos contra la obesidad.

Estos pacientes, un mes antes de la cirugía, fueron sometidos a una dieta isocalórica calculada en base a sus requerimientos individuales. La dieta estaba compuesta por un 50% de carbohidratos, un 20% de proteínas y un 30% de lípidos. Todos los pacientes habían presentado un peso estable en los últimos 3 meses. El estudio fue aceptado por el Comité Ético del Hospital y todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito.

Después de la cirugía y durante el primer mes, los pacientes recibieron una dieta líquida de 810 Kcal/día (45% de carbohidratos, 33% de proteínas y 22% de grasas).

MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS

La valoración antropométrica es imprescindible en el paciente obeso mórbido para medir su grado de obesidad. Los índices ponderales (peso/talla) y el Índice de Masa Corporal (IMC) se utilizan para clasificar los pacientes, según la escala descrita en la introducción.

La composición corporal de los pacientes obesos es diferente de la de los pacientes con peso normal. Los pacientes obesos se caracterizan por un aumento de la masa grasa y de la masa magra en la que también se incrementa el agua corporal total.

El peso corporal, exceso de peso, talla y circunferencia de cintura y cadera fueron medidos según procedimientos estándar (369).

- El perímetro de la cintura es un parámetro imprescindible en la valoración clínica de todo paciente obeso. Se mide al nivel del punto medio entre la última costilla y la cresta iliaca con el paciente en espiración. Se establece el punto de corte de riesgo

cardiovascular como > 88 cm para mujeres y > 102 cm en los hombres (370).

- El perímetro de la cadera fue medido a nivel de los trocánteres mayores.
- **IMC** = Peso/Talla^2 (Kg/m²)
- El porcentaje de grasa corporal fue estimado a partir de la ecuación propuesta por Deurenberg et al. (371):

$$\text{Porcentaje de Grasa corporal} = [(1.2 \times \text{IMC}) + (0.23 \times \text{Edad}) - (10.8 \times \text{Sexo})] - 5.4$$

En la que según el sexo se utiliza una puntuación diferente: Sexo = 1 en hombres y 0 en mujeres.

- La estimación del área grasa abdominal, subcutánea y visceral en cm² junto con las determinaciones antropométricas en los pacientes con obesidad mórbida se han realizado según las fórmulas de Bonora *et al.* (372):

$$\text{Grasa subcutánea } \text{♂} \text{ (cm}^2\text{)} = -621 + (9,37 \times \text{IMC}) + (5,51 \times \text{cadera})$$

$$\text{Grasa subcutánea } \text{♀} \text{ (cm}^2\text{)} = -332,9 + (24,5 \times \text{IMC}) + (2,26 \times \text{edad})$$

$$\text{Grasa visceral } \text{♂} \text{ (cm}^2\text{)} = -453,7 + (6,37 \times \text{cintura})$$

$$\text{Grasa visceral } \text{♀} \text{ (cm}^2\text{)} = -370,5 + (4,04 \times \text{cintura}) + (2,26 \times \text{edad})$$

$$\text{Grasa total (cm}^2\text{)} = \text{grasa subcutánea} + \text{grasa visceral}$$

- El cálculo de la cantidad, en Kg, de grasa total, subcutánea y visceral fue calculado según las ecuaciones:

$$\text{Grasa total (Kg)} = \% \text{Grasa corporal} \times \text{Peso corporal en Kg} / 100$$

$$\text{Grasa subcutánea (Kg)} = \text{Kg Grasa total} \times \text{Grasa subcutánea (cm}^2\text{)} / \text{Grasa total (cm}^2\text{)}$$

Grasa subcutánea (Kg) = Kg Grasa total x (Grasa subcutánea (cm²)/Grasa total (cm²))

Grasa visceral (Kg) = Grasa total (Kg) – Grasa subcutánea (Kg)

La grasa visceral es aquella que se encuentra en el interior de las cavidades corporales, envolviendo órganos, sobre todo a nivel abdominal y está compuesta básicamente por la grasa mesentérica y la de los epiplones.

Los depósitos subcutáneos de grasa, en cambio, están ubicados inmediatamente por debajo de la piel.

DISEÑO EXPERIMENTAL Y OBTENCIÓN DE MUESTRAS

Requisitos de los pacientes

Para ser sometidos a cirugía bariátrica, estos 34 pacientes, deben cumplir los siguientes criterios:

- Edad comprendida entre 18 y 60 años.
- IMC superior o igual a 40 Kg/m² con comorbilidades asociadas, susceptibles de mejoría después de la pérdida de peso.
- Obesidad mórbida establecida al menos durante los últimos cinco años.
- Fracasos continuos en tratamientos conservadores para la pérdida de peso que hayan sido debidamente supervisados.
- Ausencia de trastornos endocrinos que sean la causa de la obesidad.
- Estabilidad patológica:
 - Ausencia de abuso de alcohol o drogas.
 - Ausencia de alteraciones psiquiátricas mayores (esquizofrenia, psicosis, etc.), retraso mental, trastornos del comportamiento alimentario (bulimia nerviosa, etc.).

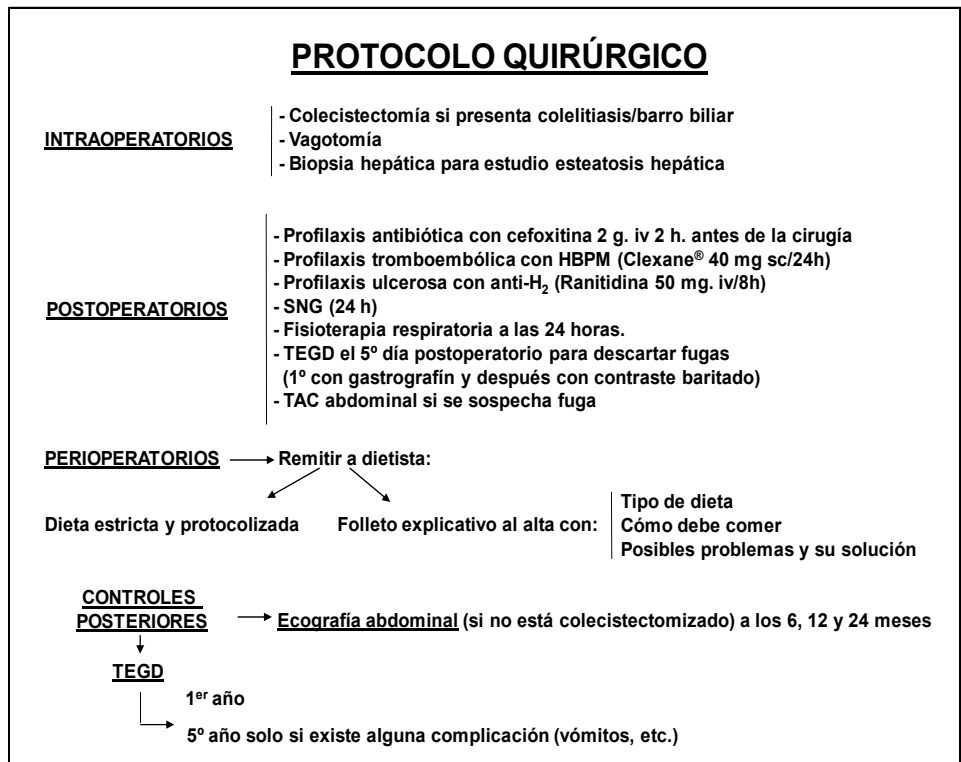
- Capacidad para comprender los mecanismos por los cuales se pierde peso con la cirugía y entender que no siempre se pueden obtener buenos resultados.
- Comprender que el objetivo de la cirugía no es conseguir el peso ideal.
- Compromiso de adhesión a las normas de seguimiento postoperatorias.
- Consentimiento informado de participación en el presente proyecto de investigación (aceptado por el Comité de Ética del hospital).

Protocolo quirúrgico

El protocolo de estudio fue aceptado por el Comité de Ética del Hospital y todos los sujetos dieron por escrito su consentimiento informado para participar en el estudio.

Un mes antes de la intervención todos los sujetos realizaron una dieta isocalórica calculada según la base de requerimientos calóricos individuales. La dieta aportaba un 50% de carbohidratos, 20% de proteínas y un 30% de grasas.

Figura 2: Protocolo quirúrgico



La intervención llevada a cabo fue un *bypass* gástrico, que según el Registro Internacional de Cirugía Bariátrica en el 2001 representó el 61% de las intervenciones de cirugía bariátrica. En España el *bypass* gástrico supuso el 54% de las intervenciones en el 2001 y el 71% en el 2003 según las encuestas de actividad realizadas por la Sociedad Española de Cirugía de la Obesidad.

La técnica realizada en el Hospital Universitario de la Vall d'Hebron es una modificación de la descripción original de Mason e Ito de 1967 (373), y aunque actualmente se realiza por laparoscopia en el momento de inclusión de nuestros pacientes se realizó de forma clásica, es decir, mediante laparotomía (Apéndice 6).

La técnica se basa en la creación de un reservorio pequeño a expensas de la curvatura menor gástrica, aislando el resto del estómago. La reconstrucción del tránsito se realiza mediante un asa de yeyuno en Y de Roux (Figura 2). Y, aunque no existe una técnica estándar para el *bypass* se acepta que:

- El reservorio gástrico debe tener unos 15-30 cc de capacidad para favorecer la saciedad precoz, minimizar la posibilidad de dilatación con el tiempo y reducir la producción local de ácido.
- El asa en Y de Roux ha de prevenir el reflujo biliar y la distancia a la que se realiza la anastomosis con el íleon se adapta al grado de obesidad, en nuestros pacientes se realizó a unos 100 cm del ángulo de Treitz. Una de las dos asas de la Y corresponde al paso de los alimentos y de la saliva desde el reservorio gástrico hacia la anastomosis al pie del asa, es el asa alimentaria eferente. El segundo segmento superior de la Y es el asa biliopancreática aferente, que constituye el segmento “derivado” en el que los alimentos no entran en contacto con la mucosa digestiva ni con las secreciones biliopancreáticas, de ahí que en este segmento se produzca una malabsorción sobre todo de grasas.

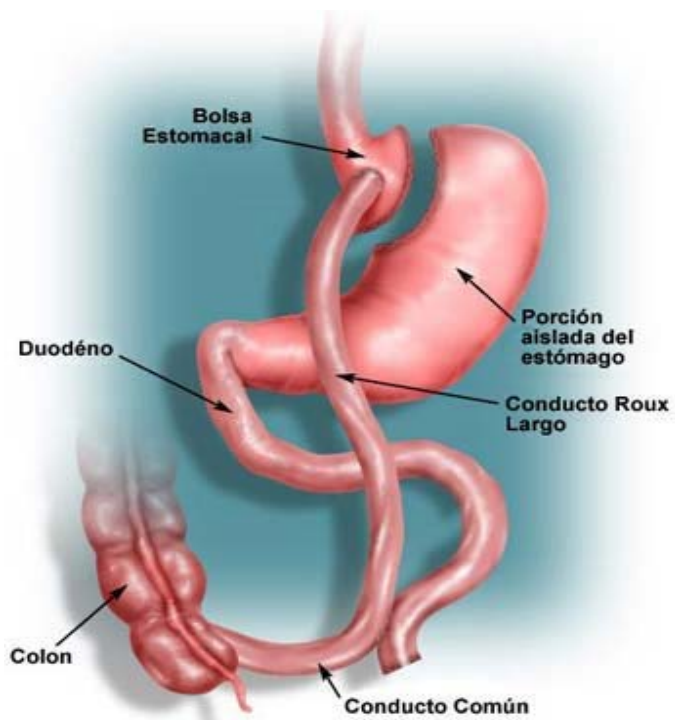


Figura 3: Bypass gástrico en Y de Roux.

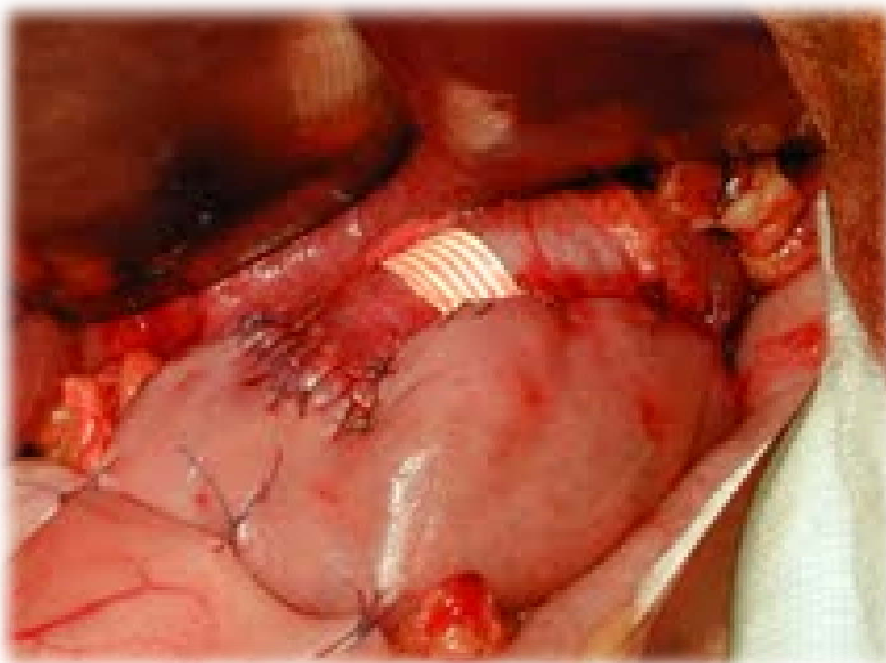


Figura 4: Imagen quirúrgica del bypass gástrico. Se puede observar la banda blanca de goretex en el reservorio gástrico y la anastomosis reservorio-yeyunal.

La obtención de muestras, o seguimiento, de los pacientes se realiza desde un mes antes de la cirugía hasta un mes después de la

misma. Se basa en la obtención de muestras de plasma así como en la toma de medidas antropométricas.

La sangre se extrae de la vena antecubital en ayunas entre las 8 y las 10 horas de la mañana, en 2 tipos de tubo: unos, heparinizados, para determinados estudios enzimáticos y otros, conteniendo citrato 3,8% en proporción 9:1 para estudios de hemostasia. Se separa el plasma inmediatamente por centrifugación (2.000 xg, 30 minutos a 4°C), se fracciona y se congela a menos 80°C para su procesamiento posterior.

Las muestras se extraen en los siguientes tiempos: la que llamamos **Basal (OB)** se extrae un mes antes de la cirugía, **Pre-cirugía (-OP)** se extrae el mismo día de la cirugía antes de la intubación del paciente por el anestesista. **Post-cirugía (+OP)** se obtiene cuando el paciente ya está extubado y ha pasado el efecto de la anestesia. Después se va a continuar el estudio con las muestras extraídas a las **24 horas post-cirugía (1D)** y finalmente **un mes después de la cirugía (1M)**.

Para evitar problemas de tromboembolismo (374), a los pacientes se les administró, según protocolo hospitalario, 40 mg de enoxaparina, que es una heparina de bajo peso molecular comercializada con el nombre de Clexane, por vía subcutánea 12 horas antes de la cirugía, después se repite la misma dosis cada 12 horas durante los primeros 15 días y seguidamente una sola dosis diaria de 60 mg durante 15 días más.

Tabla 8: Tipo de muestras y periodos de extracción utilizados.

FASE	PERIODO	MUESTRAS
Basal (OB)	1 MES ANTES DE LA OPERACIÓN	PLASMA
-OP	PRE-OPERACIÓN	PLASMA
+OP	POST-OPERACIÓN	PLASMA
1D	24 HORAS DESPUÉS DE LA OPERACIÓN	PLASMA
1M	1 MES DESPUÉS DE LA OPERACIÓN	PLASMA

Hemos utilizado un grupo control de nueve pacientes sin patología de base, con ocho horas de ayuno, que fueron sometidos a laparotomía (colecistectomía o cirugía por hernia de la pared abdominal). Se tomaron muestras de sangre según el mismo protocolo utilizado para nuestros pacientes obesos sometidos a cirugía bariátrica.

MÉTODOS

DETERMINACIONES

Determinación de la glucosa:

Se utiliza un kit basado en un método enzimático de fosforilación con hexoquinasa y lectura de la absorbancia a 340 nm (reducción de NAD⁺ a NADH) para el analizador AU 5400 de Olympus. El intervalo de referencia en nuestro laboratorio es de 71-110 mg/dL.

Determinación de la insulina:

La determinación de la concentración de insulina (μUI/mL o mUI/L) en suero se realiza con un método inmunoenzimático con dos sitios de unión, en fase sólida y detección quimioluminiscente en el autoanalizador IMMULITE 2500 (Siemens Medical Solutions Diagnostics, Los Ángeles, EUA). Con una incubación de 60 minutos a 37°C. El método presenta una sensibilidad de 2 mUI/L, con un intervalo de calibración hasta 300 mUI/L y un coeficiente de variación interserial medio de 6,2%.

Determinación del HOMA-IR:

En cada caso se calculó el índice de insulinoresistencia según HOMA (homeostasis model assessment) como expresión de resistencia insulínica (RI) según la fórmula de Matthews *et al.* (87), (corregida para que las unidades de entrada de la glucosa sean mg/dL y de la insulina μUI/mL):

$$HOMA - IR = \frac{Glucosa \left(\frac{mg}{dL}\right) \times Insulina \left(\frac{\mu UI}{mL}\right)}{405}$$

Se consideró RI según la definición de la OMS: cifra de HOMA que separa el cuartil superior del total de los pacientes no diabéticos ni intolerantes a la glucosa (HOMA = 3.8) (82).

Determinación del colesterol total:

Se utiliza un método enzimático en kit basado en Allain (375), en él se utilizan una serie de reacciones encadenadas que permiten la detección colorimétrica del colesterol.

En la primera reacción una colesteroles esterasa rompe los enlaces éster de colesterol dando lugar a ácidos grasos y colesterol libre, el cual se convierte en colesterol-4-en-3-one por acción de una colesteroles oxidasa que también produce, como segundo producto de la reacción, peróxido de hidrógeno. Este, es utilizado por una peroxidasa para generar un compuesto quinónico coloreado partiendo de la 4-aminofenazona y del fenol contenido en la mezcla de reacción del kit, el cual presenta un pico de absorbancia en 540/600 nm. El patrón se prepara a partir de una solución incluida en el kit. La cuantificación de los niveles de colesterol total en plasma se hace extrapolando directamente en la recta patrón la concentración de las muestras en función de DO_{540nm} y la dilución en la que se haya hecho. El analizador utilizado es AU 5400 de Olympus. El intervalo de referencia en nuestro laboratorio es de 125-220 mg/dL.

Determinación de cHDL:

Se utiliza un método inmunoquímico en kit, en el que las lipoproteínas de baja densidad y los quilomicrones quedan retenidos formando complejos antígeno-anticuerpo, y uno enzimático en el que se utilizan una serie de reacciones encadenadas que permiten la detección colorimétrica del colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL). El analizador utilizado es AU 5400 de Olympus. El intervalo de referencia en nuestro laboratorio es cHDL > 40 mg/dL.

Determinación de cLDL:

Se utiliza la fórmula de Friedewald (376) (método para estimar la concentración de colesterol LDL, 1972), donde se asume que colesterol/triacilglicéridos de las VLDL es constante:

$$cLDL = \text{Colesterol total} - cHDL - \text{Triacilglicéridos} / 5 \text{ (en mg/L).}$$

En nuestro hospital, en los casos de pacientes con triacilglicéridos > 250 mg/dL, en lugar de utilizar la fórmula para calcular el cLDL, utilizamos el proceso de separación secuencial de lipoproteínas de Havel *et al.* (377) y la valoración posterior del colesterol en la fracción aislada. El intervalo de referencia para nuestro laboratorio es de cLDL < 130 mg/dL.

Valoración de triacilglicéridos.

El sistema se basa en el método de Fossati (378). En el kit que utilizamos los TG son hidrolizados enzimáticamente a ácidos grasos y glicerol, el cual mediante dos reacciones da lugar a dihidroxiacetona fostato y peróxido que es utilizado por la peroxidasa para formar un compuesto quinónico coloreado a partir de la 4-aminofenazona y la dimetil anilina.

El patrón se prepara a partir de una solución de glicerol incluida en el kit; el glicerol que contiene el plasma da como resultado una pequeña sobreestimación del valor real de concentración de TG debido a que se transforma también en el compuesto coloreado que medimos. La cuantificación de los niveles de TG en plasma, se hace extrapolando directamente en la recta patrón la concentración de las muestras en función de su $DO_{660/800nm}$ y la dilución que se haya hecho de la muestra. El analizador utilizado es el AU 5400 de Olympus. El intervalo de referencia en nuestro laboratorio es de 37-200 mg/dL.

Determinación de NEFA:

Para la determinación de los ácidos grasos no esterificados (NEFA) se utilizó un método enzimático del kit NEFA C (Wako Chemicals, EUA), basado en una serie de reacciones encadenadas que permiten la detección colorimétrica de los NEFA. Por la acción de la enzima acilCoA sintetasa se produce la conversión de los NEFA a acilCoA en presencia de ATP, de cationes magnesio y CoA. La acilCoA es oxidada por la acilCoA oxidasa y da peróxido de hidrógeno, que en presencia de la peroxidasa permite la condensación oxidativa de una anilina con una 4-aminofenazona para generar un producto de color púrpura con máxima absorbancia a 550 nm. El incremento de densidad óptica medida a 550

nm es proporcional al contenido de NEFA en la muestra. El valor de referencia es de 0.5 mM.

Determinación de grelina:

La determinación se realizó mediante radioinmunoensayo competitivo (análisis de saturación) con doble anticuerpo y I¹²⁵ como radioisótopo, a través de un kit comercial (Península Laboratories, EUA). Esta técnica requiere una extracción previa de péptido del plasma con una columna cromatográfica (Sep-Pak C18).

Se evapora el eluyente por corriente de nitrógeno y una vez seca la muestra se reconstituye con un tampón específico. Se determina la radioactividad de la fracción ligada en un contador gamma. Hay una relación inversa entre la cantidad de radioactividad ligada y la concentración del antígeno nativo. El intervalo de referencia es de 50-250 pg/mL.

Determinación de leptina:

La determinación se realizó mediante radioinmunoensayo competitivo (análisis de saturación) con doble anticuerpo y I¹²⁵ como radioisótopo, a través de un kit comercial (DRG Diagnostics, Alemania). La técnica se basa en que la cantidad total de antígeno (el de la muestra del paciente (nativo) y el marcado) compiten por un determinado número de lugares de unión de los anticuerpos específicos. La cantidad de antígeno (nativo o marcado) que se une a los anticuerpos depende de la proporción relativa en que se hallen en la mezcla. Se separa la fracción libre de la ligada por decantación y se determina la radioactividad de la fracción ligada en un contador gamma. Existe una relación inversa entre la cantidad de radioactividad ligada y la concentración del antígeno nativo. El intervalo de referencia es de 1-15 ng/mL.

Determinación de PCR:

La determinación de la PCR se realiza mediante un test turbidimétrico, produciendo inmunocomplejos formados por el anticuerpo

y el antígeno que se encuentra en la muestra, utilizando el analizador Metrolab 2300. El valor de referencia es PCR < 8 mg/L.

Determinación de PAI-1:

La determinación de la concentración de PAI-1 en plasma se realizó mediante un kit de ELISA comercial tipo “sándwich” (IMUBIND® American Diagnostica Inc. Alemania). Las moléculas de PAI-1 presentes en el plasma de los pacientes se unen a los anticuerpos monoclonales de ratón contra PAI-I humano, inmovilizados en los pocitos, y los complejos formados son detectados mediante un anticuerpo policlonal de cabra conjugado con peroxidasa. A los pocitos se les añade un sustrato de la enzima que reacciona con la peroxidasa, la ortofenilendiamina. La absorbancia es medida a 490 nm y es directamente proporcional a la cantidad de PAI-1 presente en la muestra. El intervalo de referencia según el kit utilizado es de 2-47 ng/mL.

Determinación de TTPA (Tiempo de Tromboplastina Activada):

La prueba TTPA es un procedimiento de *screening* universalmente aceptado que se utiliza para detectar anomalías en el sistema intrínseco de coagulación. Puede utilizarse para detectar deficiencias de los factores II, V, VIII, IX, X, XI y XII, pero es insensible al factor plaquetario 3. Además puede utilizarse para detectar el anticoagulante del Lupus y se recomienda para controlar el tratamiento con heparina, ya que es sensible a la presencia de ésta. La determinación del TTPA no se recomienda para controlar el tratamiento con anticoagulantes orales, ni es sensible a la disfunción plaquetaria. Esas afecciones se controlan mejor mediante un test de tiempo de protrombina o un test de tiempo de hemorragia, respectivamente.

Los reactivos que se utilizan son:

- Fosfolípidos purificados (porcino y pollo); contiene sílice micronizado (activador), tampón, estabilizador y conservantes.
- Cloruro cálcio, 0.025 M.
- Reactivos de control.
- Instrumentación para coagulación.

- Micropipetas.

La muestra ha de ser un plasma citratado. Todas las muestras de sangre para hemostasia se recogieron en tubos apropiados para el tipo de prueba.

La técnica se lleva a cabo de la siguiente manera:

1. Calentar previamente a 37° un volumen suficiente de cloruro cálcico.
2. Marcar un tubo de ensayo para cada muestra (paciente y control). Se recomiendan muestras duplicadas para asegurar la exactitud.
3. Pipetear 0,1 ml de muestra y controlar a 37° durante 5 minutos.
4. Tras la activación, pipetear inmediatamente 0,1 mL de cloruro cálcico previamente calentado en cada tubo y comenzar simultáneamente a cronometrar para la detección del coágulo.
5. Registrar el tiempo, en segundos, necesario para la detección del coágulo.

Los tiempos de coagulación dependen de numerosos factores, entre los que se incluyen la temperatura, la calidad del agua, el pH, la carga iónica, el sistema de test, el anticoagulante, la toma de muestras, la conservación de muestras y la población de pacientes. Cada laboratorio ha de establecer límites específicos normales para cada test.

Siendo el valor normal de TTPA de 25 a 35 segundos

Los pacientes que reciben terapia anticoagulante: 1,5 a 2,5 veces los valores de control. El tiempo de tromboplastina activado (TTPA) se determina mediante el autoanalizador Amelung CS-400 (AMGA, Grifols).

Determinación de Tiempo de Quick o TP (tiempo de protrombina):

Es un examen que mide el tiempo de coagulación extrínseco del plasma, los factores V, VII, X, II (protombina) y I (fibrinógeno). El tiempo de protombina se prueba para evaluar trastornos de la coagulación sanguínea, usualmente sangrado. Es un examen de tamizaje amplio para muchos tipos de trastornos del sangrado.

Los reactivos que se utilizan son:

- Solución de cloruro cálcico 0,025 mol/l sino trae calcio la tromboplastina.

- Plasma pobre en plaquetas.
- Suspensión de tromboplastina hística de cerebro de conejo normal.

Para verificar la calidad y sensibilidad del preparado comercial se compara con el patrón de referencia internacional respecto del patrón que se consideran de valor 1.0.

La técnica se lleva a cabo de la siguiente manera:

1. En dos tubos de hemólisis se introducen 0,2 ml de solución de tromboplastina previamente incubando de 10 a 15 minutos a 37°C.
2. A cada uno añadir 0,1 ml de plasma en plaquetas problema y testigo, al mismo tiempo que se dispara el cronómetro.
3. Anotar el tiempo en segundos que tardo en aparecer el coágulo.

Si la tromboplastina es adecuada, el valor correspondiente al plasma testigo está entre 12 – 14 segundos.

El tiempo de QUICK del paciente puede expresarse:

- En segundos
- En tanto por ciento (%) con respecto al testigo normal
- Puede expresarse en proporción, dividiendo el tiempo del plasma problema por el tiempo del testigo o control, esto se denomina **Ratio** o **Razón**.
- IRN (Razón Normalizada Internacional). Es muy utilizada ya que puede ser comparada entre los laboratorios:

$$\text{INR} = (\text{Ratio})^{\text{ISI}} \text{ Valor normal de INR } 0,9 - 1,15$$

El rango normal es de **11 a 13,5 segundos** (el concepto de "normal" varía según el laboratorio). Para una persona con terapia anticoagulante completa, el TP debe ser de 2 a 3 veces el valor de "control" del laboratorio. Las pruebas de hemostasia se llevaron a cabo con un autoanalizador Amelung CS-400 (AMGA, Grifols).

Determinación de Plaquetas:

Las Plaquetas o trombocitos se calculan utilizando un contador Coulter, de forma que las células que pasan a través del canal entre 2 y

20 fL (femtolitros) son consideradas plaquetas. El rango normal es de **150,000 - 500,000 u/mm³**

El Volumen Plaquetario Medio (Mean Platelet Volume – MPV) y la forma de determinarlo vienen dada por el cálculo siguiente:

$$\text{MPV} = \text{Hematocrito de plaquetas} / \text{recuento de plaquetas}$$

Su rango normal es de 7.2-11.1 %.

Determinación de fibrinógeno:

Para la determinación cuantitativa de fibrinógeno se utilizó el kit de Diagnostica Stago (New Jersey, EUA), según la técnica de Clauss (379). Se realiza una mezcla de citrato sódico (0.11 mol/L) con sangre en proporción 1:9, se centrifuga 15 min. aproximadamente 2500xg y se pipetea el sobrenadante, este plasma pipeteado se diluye con nueve partes de la solución tampón, pH 7.35. De este plasma diluido se pipetea 0.2 mL que se incuban durante 1 minuto a 37°C y se mezclan con 0.2 mL del reactivo de fibrinógeno (20-25°C) y se dispara el cronómetro para determinar el comienzo de la coagulación. Para la conversión del valor en segundos a mg/dL de fibrinógeno se utiliza la tabla de referencia del kit. El rango normal es de 200 a 400 mg/dL

Determinación de ACTH:

Se realizó en el analizador Immulite 2500 (Siemens Medical Solutions Diagnostics, Los Ángeles, EUA), que emplea un procedimiento de medida basado en un método inmunoenzimático quimioluminiscente en fase sólida con dos anticuerpos dirigidos contra la molécula de ACTH a 37°C con una incubación de 60 minutos. Presenta una sensibilidad de 5 pg/mL, con un coeficiente de variación interserial de 5,0% y un intervalo de calibración hasta 1250 pg/mL. El valor de referencia basal es de 7-51 pg/mL

Determinación de Cortisol:

Se realizó en el analizador Immulite 2500 (Siemens Medical Solutions Diagnostics, Los Ángeles, EUA), que emplea un procedimiento de medida basado en un método inmunoenzimático quimioluminiscente

competitivo en fase sólida a 37°C con una incubación de 30 minutos. Presenta una sensibilidad de 0,2 µg/dL, un límite de linealidad de 1 a 50 µg/dL y un coeficiente de variación interserial medio de 7,7%. El valor de referencia basal es de 5-25 µg/dL

Determinación de AST:

La determinación de la aspartato aminotransferasa o transaminasa glutámico-oxalacética (AST o GOT) en plasma se realizó mediante un kit comercial (BioSystems, España). La GOT cataliza la transferencia del grupo amino del aspartato al 2-oxoglutarato, formando oxalacetato y glutamato. La concentración catalítica se determina empleando la reacción acoplada de la malato deshidrogenasa a partir de la velocidad de desaparición del NADH, medido a 340 nm. El valor de referencia es de 5-37 UI/L.

Determinación de ALT:

La determinación de alanina aminotransferasa o transaminasa glutámico-pirúvica (ALT o GPT) en plasma se realizó mediante un kit comercial (BioSystems, España). La GPT cataliza la transferencia del grupo amino de la alanina al 2-oxaglutarato, formando piruvato y glutamato. La concentración catalítica se determina empleando la reacción acoplada de la lactato deshidrogenasa a partir de la velocidad de desaparición del NADH medido a 340 nm. El valor de referencia es de 5-40 UI/L.

MÉTODOS ESTADÍSTICOS Y SOPORTE INFORMÁTICO.

Los resultados de las gráficas se muestran como diagramas de barras para cada uno de los parámetros. En el diagrama de barras, estas son rectangulares de longitud proporcional al de los valores que representan. Los valores que se representan son la media y el error estándar de la media. En las gráficas aparece un sombreado gris que indica los límites de la normalidad y/o una línea de puntos discontinuos que indica el promedio, descritos en la bibliografía.

Para establecer si existen diferencias estadísticamente significativas entre los resultados obtenidos para cada fase del seguimiento (desde el basal y hasta el mes de seguimiento) y para cada uno de los parámetros estudiados, hemos aplicado una ANOVA de un factor, seguido del post-test de Tukey, la significatividad la hemos expresado con * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ y *** $p < 0,001$. Para los valores antropométricos en los que se comparó solo el basal con el valor al mes de la cirugía se utilizó un t-test de Student para datos pareados. La correlación (r) entre parámetros se ha realizado mediante el test de Spearman.

Debajo, o al lado, de cada gráfica se ha puesto un cuadro resumen de los datos del grupo, que contiene: el valor mínimo y máximo, los percentiles 25 y 75%, media, desviación estándar, error estándar de la media y los intervalos de confianza inferior y superior.

Los cálculos, así como los gráficos, han sido realizados con el programa Microsoft® Excel 2002 de Microsoft Corporation y Prism 5.0 de GraphPad Software (www.graphpad.com). La redacción de este trabajo se ha realizado con el programa Microsoft Word 2007.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

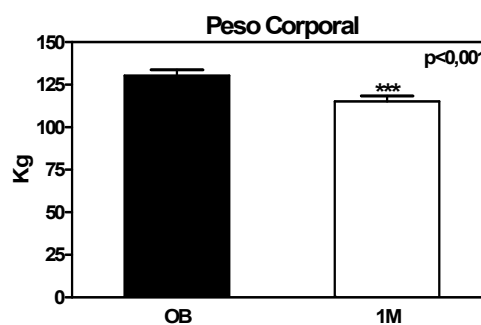
Se han estudiado un total de 34 pacientes obesos mórbidos, 24 mujeres y 10 hombres, con una media de edad de 45 años y un rango comprendido entre 27 y 61 años. Aunque el proyecto contempla la inclusión de un número similar de hombres y de mujeres, la realidad es que se han operado más mujeres que hombres. Aunque somos conscientes de que para la mayoría de parámetros antropométricos y bioquímicos, además de para las comorbilidades, puede haber diferencias entre sexos, en este trabajo hemos considerado al grupo como un todo.

Muchas veces ha sido imposible obtener resultados en todos los tiempos, de forma que para algunos parámetros encontraremos que nos faltan los valores en un determinado tiempo.

PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS

PESO CORPORAL, IMC Y EXCESO DE PESO:

En nuestra serie hemos encontrado una pérdida de peso importante al primer mes de la cirugía (Figura 5), pasando desde un peso basal de 130.3 ± 3.4 a 115.2 ± 3.2 Kg (ANOVA, $p < 0.001$), esta variación representa una pérdida aproximada de unos 15 Kg (un 11.6%).



	OB	1M
Number of values	34	31
Minimum	97.00	87.00
25% Percentile	114.3	102.3
Median	127.8	111.5
75% Percentile	145.4	125.2
Maximum	170.0	154.0
Mean	130.3	115.2
Std. Deviation	19.87	17.64
Std. Error	3.407	3.168
Lower 95% CI	123.4	108.7
Upper 95% CI	137.3	121.7

Figura 5: Peso corporal

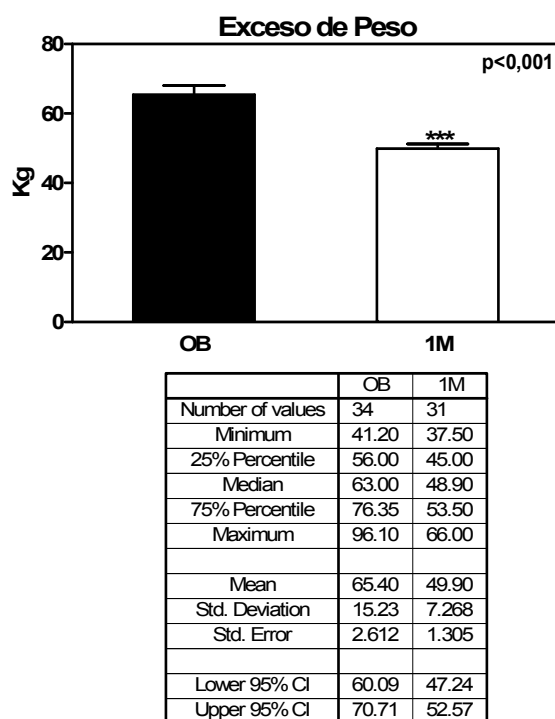
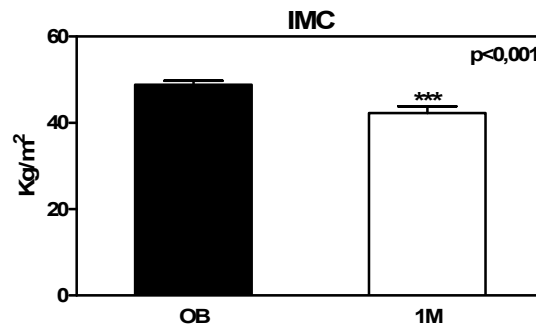


Figura 6: Exceso de peso.

El IMC (Figura 7), de la misma manera que el peso, al cabo de un mes lo encontramos significativamente disminuido ($p < 0.001$), inevitable si asumimos que la altura de la paciente no variará en un mes, al descender el peso también lo hará el IMC. Así, el IMC de nuestros pacientes obesos es de $48.83 \pm 0.92 \text{ Kg/m}^2$ y al mes de la cirugía es de $42.26 \pm 1.57 \text{ Kg/m}^2$, lo que supone un descenso del 13.46%.

La pérdida de peso a través del *bypass* gástrico es debida a una combinación de hechos: la disminución de la capacidad del estómago, en nuestro caso queda reducido a unos 20 cc, produciendo una sensación de saciedad precoz y obliga a seguir una dieta específica con cantidades reducidas de alimentos, para evitar el vómito por distensión del reservorio gástrico y que el mes inicial postcirugía consta únicamente de líquidos, suponiendo una disminución de la ingesta calórica y produciendo una sensación precoz de saciedad, además de la restricción en la absorción de nutrientes, entre ellos las grasas y los hidratos de carbono, al evitar el paso de los mismos por parte importante del tracto digestivo, produciendo una malabsorción parcial (380). Todo esto explica la rápida pérdida de peso y por tanto de IMC, de estos pacientes sometidos a *bypass* gástrico.



	OB	1M
Number of values	34	32
Minimum	36.92	0.0000
25% Percentile	45.44	39.53
Median	48.83	43.84
75% Percentile	51.68	46.31
Maximum	58.93	54.32
Mean	48.83	42.26
Std. Deviation	5.357	8.890
Std. Error	0.9187	1.572
Lower 95% CI	46.96	39.05
Upper 95% CI	50.70	45.47

Figura 7: IMC basal y al mes

Remarcar que el *bypass* gástrico es una de las técnicas más efectivas para provocar la pérdida de peso en los pacientes obesos mórbidos, provocando incluso una rápida recuperación de la sensibilidad a la insulina, así como mejoría del perfil lipídico. En nuestro trabajo hemos observado una correlación positiva y significativa (comparando el obeso con el mes de la cirugía) entre el peso corporal, el exceso de peso, el IMC y el HOMA-IR y entre el IMC y la insulina (Tabla 9).

Tabla 9: Correlación entre Insulina y HOMA-IR con peso corporal, exceso de peso e IMC.

	Insulina	HOMA-IR
Peso corporal	/	$p < 0.01/r = 0.37$
Exceso de peso	/	$p < 0.05/r = 0.32$
IMC	$p < 0.01/r = 0.32$	$p < 0.05/r = 0.33$

Aunque algunos autores no han encontrado diferencias significativas en la disminución del IMC en periodos tan cortos (381), nosotros en sólo 4 semanas encontramos una disminución del 13.46%,

datos también observados por otros autores (382), que a las 4 semanas obtuvieron una pérdida de peso de 15 Kg y de IMC de 5 Kg/m². Estando documentadas pérdidas de entre el 60 y el 70% del exceso de peso a largo plazo tras *bypass* gástrico con mantenimiento en el tiempo de dicha pérdida (301, 336, 383-385). En nuestra serie, ya el primer mes, los pacientes habían conseguido una pérdida del 23.7% del exceso de peso (Figura 5).

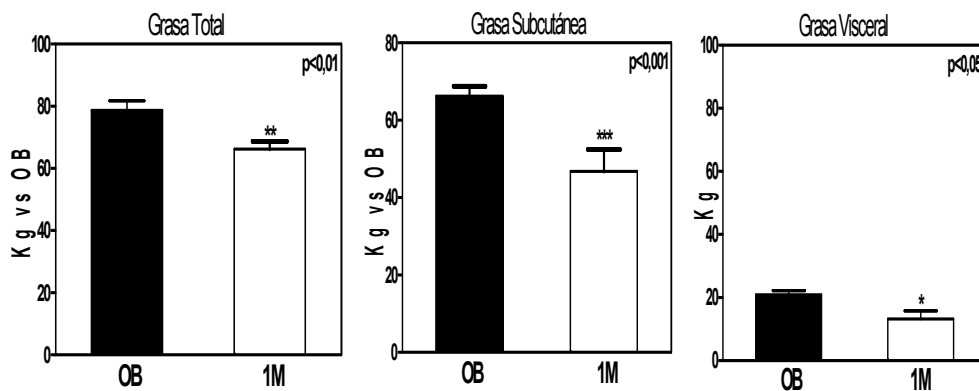
Muy interesante es el meta-análisis publicado por Buchwald *et al.* (311) en el que se analizan 136 estudios, con un total de 179 grupos de tratamiento y 22094 pacientes, separándolos según la técnica utilizada, así para el grupo de *bypass* gástrico se obtiene una pérdida de exceso de peso del 61.56%, una disminución del IMC de 16.7 Kg/m² y una pérdida total de peso de 43.48 Kg. Como ya hemos comentado arriba nosotros conseguimos disminuir ya en el primer mes el IMC en 6.57 Kg/m² y el peso total en 15.1 Kg. Al metanálisis anteriormente citado se le puede criticar el hecho de que no haya diferenciado entre la calidad de los diferentes estudios y que el tiempo de corte no es el mismo para todos ellos, con lo que la diferencia de datos entre las diferentes técnicas hay que interpretarlas con cuidado.

GRASA CORPORAL

La pérdida de grasa total en un mes es de 15.91%, con una significatividad de $p < 0.01$ (Figura 8). Si analizamos por separado los depósitos grasos observamos que existe una pérdida significativa de un 36.84% de la grasa visceral (Figura 8), mientras que en la subcutánea encontramos una disminución del 20% (Figura 9), al mes de la cirugía.

Existen pocos estudios en la bibliografía dónde se cuantifique por compartimentos la pérdida de grasa tras la reducción de peso, así autores (322) que la cuantificaron después de la reducción de peso, secundaria a dieta hipocalórica, observaron una reducción significativa tras tres meses del 24% de la grasa visceral y del 23% de la subcutánea, sin encontrar relación entre la disminución de la grasa visceral con la mejoría de la resistencia insulínica.

Otros autores la cuantificaron a los 3 meses después de colocar una banda gástrica laparoscópica, así Heath *et al.* (386) observaron una disminución de la grasa visceral del 20% y de la subcutánea del 12%, con una relación estadísticamente significativa entre la disminución de la grasa visceral y la mejoría de la resistencia insulínica (HOMA-IR). En cambio Phillips *et al.* (387) encontró una disminución del 15% de la grasa visceral y del 20% de la subcutánea, sin encontrar una mejoría de la resistencia insulínica en sus pacientes, posiblemente por la poca reducción de la grasa visceral que obtuvo en ella.



	OB tot	1M tot
Number of values	34	31
Minimum	46.90	40.90
25% Percentile	62.28	57.20
Median	77.80	66.40
75% Percentile	92.15	74.50
Maximum	114.5	91.50
Mean	78.74	66.21
Std. Deviation	17.76	14.08
Std. Error	3.045	2.529
Lower 95% CI	72.55	61.05
Upper 95% CI	84.94	71.38

	OB sc	1M sc
Number of values	31	5
Minimum	27.80	32.60
25% Percentile	46.40	34.20
Median	57.90	49.40
75% Percentile	68.50	58.10
Maximum	87.70	63.40
Mean	58.45	46.80
Std. Deviation	15.15	12.66
Std. Error	2.721	5.661
Lower 95% CI	52.90	31.08
Upper 95% CI	64.01	62.52

	OB vc	1M vc
Number of values	31	5
Minimum	10.50	8.300
25% Percentile	15.40	8.850
Median	19.70	9.900
75% Percentile	25.10	19.25
Maximum	43.50	21.80
Mean	20.89	13.22
Std. Deviation	7.188	5.821
Std. Error	1.291	2.603
Lower 95% CI	18.25	5.992
Upper 95% CI	23.52	20.45

Figuras 8, 9 y 10: Grasa total, Subcutánea y Visceral, respectivamente

La disminución de la grasa del compartimento visceral se relaciona con la mejoría de la resistencia insulínica, como han descrito algunos autores (388), aunque no todos hayan evidenciado esta mejoría en etapas tan precoces. En nuestro trabajo, al mes de la cirugía, hemos encontrado

diferencias significativas tanto en la disminución de la grasa visceral como en la mejoría de la RI expresada como HOMA-IR, y una correlación significativa entre la grasa total y la insulina ($p < 0.05$, $r = 0.26$) y el HOMA-IR ($p < 0.05$, $r = 0.32$), al mes de la cirugía.

La disparidad de resultados se puede explicar tanto por la diferencia de pérdida de peso en estadios iniciales entre diferentes trabajos, siendo razonable pensar que en aquellos individuos que aún no han perdido suficiente grasa visceral no sea esperable una mejoría de la RI, y también por la dificultad para medir los compartimentos corporales, así nosotros utilizamos las ecuaciones de Bellido *et al.*, como hemos descrito en pacientes y métodos, pero es verdad que la existencia de una gran variedad de métodos para determinar la composición corporal pone de manifiesto el hecho de que no existe un método universalmente adoptado, bien por las dificultades técnicas (o el excesivo coste) de los más precisos o por los errores de estimación de los que son más accesibles y de más fácil manejo.

En cincuenta de las ecuaciones predictivas para masa grasa y masa libre de grasa más frecuentemente usadas en la literatura, el error estándar de estimación (SEE) varía de $\pm 3\%$ hasta $\pm 11\%$ en la media de los criterios medidos, y muchos tienen un SEE dentro del 3-7% (389). Las ecuaciones generales de Jackson y Pollock para cada sexo (390, 391) y las de Durnin y Womersley (392) específicas para cada sexo y edad que utilizan la suma de cuatro pliegues cutáneos son las más usadas en la literatura, aunque les ha sido criticada la infraestimación del porcentaje de masa grasa, comparados tanto con DEXA como con el método hidrostático. Wang *et al.* (393) utilizaron la absorciometría de rayos X de energía dual o densitometría ósea (DEXA) para sus ecuaciones y Martin *et al.* (394) usaron la disección y medidas antropométricas en 12 cadáveres para desarrollar una ecuación predictiva de la masa muscular esquelética corporal total.

A estos datos hay que añadir las peculiaridades de los sujetos obesos, algunos estudios demuestran una sobreestimación de la masa libre de grasa en un 4-5% y una infraestimación de hasta un 8% de masa

grasa en pacientes con IMC mayor de 35 Kg/m² cuando se utilizan ecuaciones no específica para pacientes obesos (395).

Bellido *et al.* (396) han desarrollado estas ecuaciones predictivas para estimar la masa libre de grasa en la población de pacientes de ambos sexos con IMC superior a 35 Kg/m² tomando como referencia al DEXA para equipos de BIA monofrecuencia pie-mano que pueden ser aplicadas para análisis de composición corporal en pacientes con obesidad mórbida.

Así, Goran *et al.* (397) y Rolland-Cachera *et al.* (398) han demostrado ampliamente que las medidas antropométricas tienen un gran potencial para predecir el valor de la grasa corporal total y regional y de la masa muscular, como las realizadas por técnicas como la RMN y la TC, porque estas técnicas son caras y no disponibles en todos los centros y porque las técnicas antropométricas están disponibles para la mayoría de investigadores.

Mencionar que el IMC tiene un papel diagnóstico limitado para identificar correctamente individuos con exceso de grasa corporal, particularmente aquellos que presentan un IMC de entre 25 y 30 Kg/m², para hombres y para ancianos (399). El IMC tiene buena correlación con el porcentaje de grasa corporal, pero falla para discriminar entre la grasa corporal y la masa magra. Además la sensibilidad de un IMC \geq 30 Kg/m² para diagnosticar obesidad es relativamente menor, perdiéndose más de la mitad de las personas con un porcentaje de grasa corporal definido como obesidad; mientras que la especificidad y el valor predictivo positivo es bueno. Así, para un determinado IMC, hay una variabilidad interpersonal significativa en el porcentaje de grasa corporal.

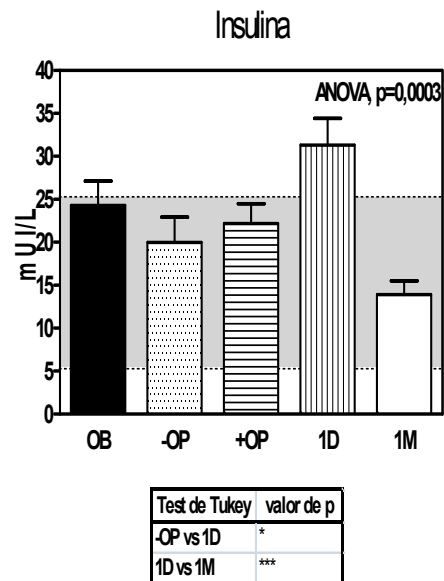
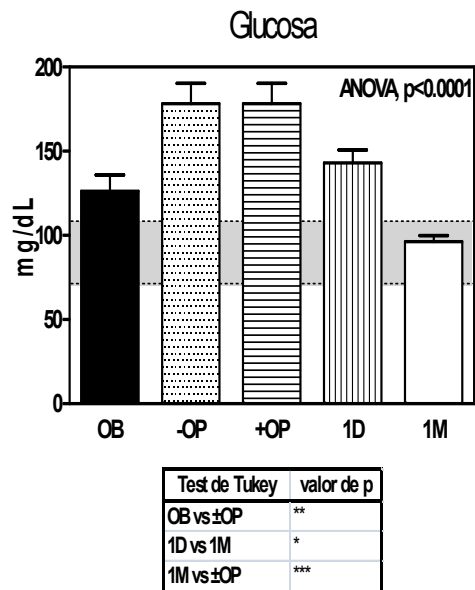
RESISTENCIA INSULÍNICA

GLUCOSA, INSULINA y HOMA-IR:

Los pacientes en el preoperatorio mostraban unos valores de glucosa de alrededor de 126.3±9.6 mg/dL, nuestro valor de referencia está entre 71 y 110 mg/dL. No obstante, el día de la cirugía se pueden observar valores incrementados de la glucosa en torno a 178.2±12 mg/dL

(Figura 11), posiblemente debido al estrés, siendo ya conocida la glucosa como marcador de estrés agudo (400, 401). A las 24 horas post-cirugía (1D) la concentración de glucosa continuaba siendo elevada (143 ± 7.67 mg/dL), pero había disminuido en relación al día de la cirugía.

Los valores de glucosa, al mes de la cirugía, están ya dentro de los límites de la normalidad (96.27 ± 3.57 mg/dL, $p < 0.0001$ respecto al basal).

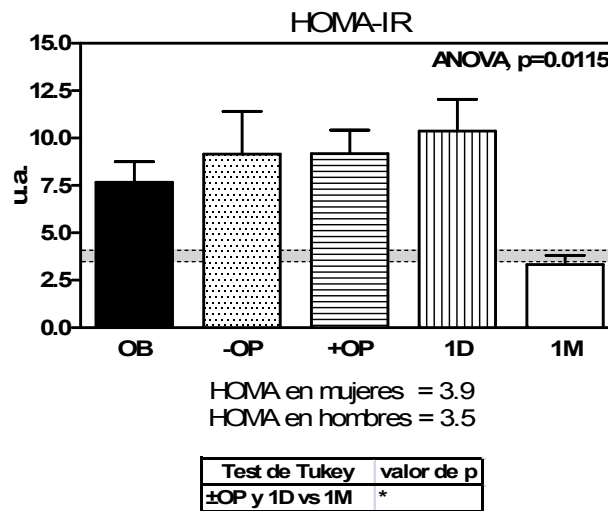


	OB	-OP	+OP	1D	1M
Number of values	31	26	26	22	26
Minimum	82.00	98.00	98.00	97.00	78.00
25% Percentile	95.00	134.5	134.5	112.3	87.00
Median	108.0	162.0	162.0	134.0	91.50
75% Percentile	130.0	195.5	195.5	170.8	100.3
Maximum	295.0	335.0	335.0	226.0	173.0
Mean	126.3	178.2	178.2	143.0	96.27
Std. Deviation	53.58	61.19	61.19	36.01	18.18
Std. Error	9.623	12.00	12.00	7.678	3.566
Lower 95% CI	106.6	153.5	153.5	127.1	88.93
Upper 95% CI	145.9	202.9	202.9	159.0	103.6

	OB	-OP	+OP	1D	1M
Number of values	33	32	33	32	29
Minimum	1.990	2.000	1.990	3.860	1.990
25% Percentile	11.45	7.493	14.10	17.73	7.535
Median	20.90	16.70	22.50	29.80	11.40
75% Percentile	33.05	26.90	29.55	39.40	18.65
Maximum	62.90	77.90	60.20	72.50	36.30
Mean	24.27	19.99	22.19	31.33	13.93
Std. Deviation	16.36	16.48	13.22	17.54	8.571
Std. Error	2.848	2.913	2.301	3.101	1.592
Lower 95% CI	18.47	14.05	17.50	25.00	10.67
Upper 95% CI	30.07	25.93	26.87	37.65	17.19

Figuras 11 y 12: Glucosa e Insulina, respectivamente.

Respecto a la concentración de insulina en el preoperatorio, los pacientes presentan una media de 24.27 ± 2.85 UI/L (Figura 12) con una resistencia a la insulina calculada con el HOMA-IR de 9.6 ± 1.1 (Figura 13). Un mes post-cirugía encontramos unas concentraciones de insulina normalizadas de 13.9 ± 1.59 UI/L ($p=0.0003$) y un HOMA-IR de 3.3 ± 0.5 ($p=0.0115$), que indican que los pacientes no presentan resistencia a la insulina. Estos resultados arrojan que, en muy poco tiempo; los receptores de la insulina disminuyen su resistencia a la misma, lo que supone un enorme beneficio para la salud de los pacientes. Tal y como hemos comentado en la introducción, el hecho de que disminuya la grasa visceral puede ser la causa de la mejoría del HOMA-IR.



	OB	-OP	+OP	1D	1M
Number of values	30	25	26	21	24
Minimum	0.8700	0.7700	1.410	2.450	0.3800
25% Percentile	3.078	2.700	4.415	4.865	1.728
Median	6.135	5.640	8.350	8.900	2.490
75% Percentile	9.750	11.12	12.68	13.21	4.415
Maximum	22.36	56.55	24.23	37.06	10.38
Mean	7.665	9.157	9.183	10.37	3.330
Std. Deviation	5.989	11.23	6.317	7.685	2.319
Std. Error	1.093	2.245	1.239	1.677	0.4733
Lower 95% CI	5.429	4.523	6.631	6.873	2.351
Upper 95% CI	9.902	13.79	11.73	13.87	4.310

Figura 13: HOMA-IR.

Estos datos han sido confirmados por otros autores, con normalización de la glucosa e insulina en los días posteriores a la cirugía bariátrica, antes incluso de que exista una pérdida significativa de peso (298, 402, 403). Las técnicas bariátricas restrictivas han arrojado peores resultados en la remisión de la diabetes si se comparan con las técnicas malabsortivas como el *bypass* gástrico en Y de Roux o la derivación bilio-pancreática, además de que con estas últimas la diabetes se resuelve mucho antes (311, 404-406). Recientemente se ha publicado un ensayo clínico longitudinal prospectivo no “randomizado” en el que se comparaban diferentes aspectos a las 4 semanas de haber realizado un *bypass* gástrico *versus* cirugía restrictiva gástrica (382), encontrando una reducción significativa de los niveles de glucosa en la cuarta semana después del *bypass*, que no presentó la cirugía restrictiva, y además, una mejoría significativa en la primera semana y cuarta semana postcirugía de la concentración de insulina y el HOMA, que tampoco se observó con la cirugía restrictiva gástrica.

Así, aunque la pérdida de peso puede reducir la resistencia insulínica, esta pérdida no explica la rápida mejoría de la misma, hecho que se ha intentado explicar por la malabsorción de glucosa que produce el *bypass* en Y de Roux, que reduce el estrés en los islotes pancreáticos, mientras que la malabsorción de grasas reduce los ácidos grasos libres circulantes y consecuentemente mejora la sensibilidad insulínica (407, 408), aunque en nuestro trabajo los ácidos grasos libres se encuentran aumentados al mes de la cirugía no justificando esta explicación. Aún así, se puede argumentar una acción combinada, una disminución de la ingesta calórica al inicio, junto con la disminución de peso inicial, que pueden explicar el efecto antidiabético de la cirugía y posteriormente la continua pérdida de peso y disminución a largo plazo de los ácidos grasos libres, pueden explicar el mantenimiento del efecto.

Existen además estudios clínicos preliminares que han mostrado que existen cambios hormonales en los primeros días después del *bypass* gástrico en Y de Roux (381) que sugieren que estos pueden jugar un papel en el metabolismo endocrino. Así, se han postulado dos hipótesis: una hipótesis baraja la implicación del intestino distal y sostiene que el

control de la diabetes resulta del paso rápido del quimo al intestino distal, produciendo una señal fisiológica que mejora el metabolismo glucídico (409-412), un candidato potencial de este efecto es el péptido similar al glucagón-1 (*glucagon-like peptide 1*, GLP-1). Una hipótesis alternativa postula que la exclusión del duodeno y yeyuno proximal del tránsito de nutrientes, puede evitar la secreción de una señal que promueve la resistencia insulínica y la DM2 (413, 414), aunque no se han podido identificar moléculas candidatas a esta acción un candidato potencial es el polipéptido inhibidor gástrico (GIP) (415, 416). La hipótesis del intestino distal involucra al GLP-1 debido a que hay publicaciones que muestran niveles elevados del mismo después de *bypass* yeyuno-ileal (417) y de transposición ileal (412), pero asemejar el *bypass* gástrico a estas otras dos técnicas parece un error desde el punto de vista fisiológico. Han aparecido otros estudios (418) que apoyan la hipótesis del “intestino distal”, en los que aislando un segmento de intestino proximal del flujo de nutrientes, se produce una mejoría de la tolerancia a la glucosa en animales con diabetes.

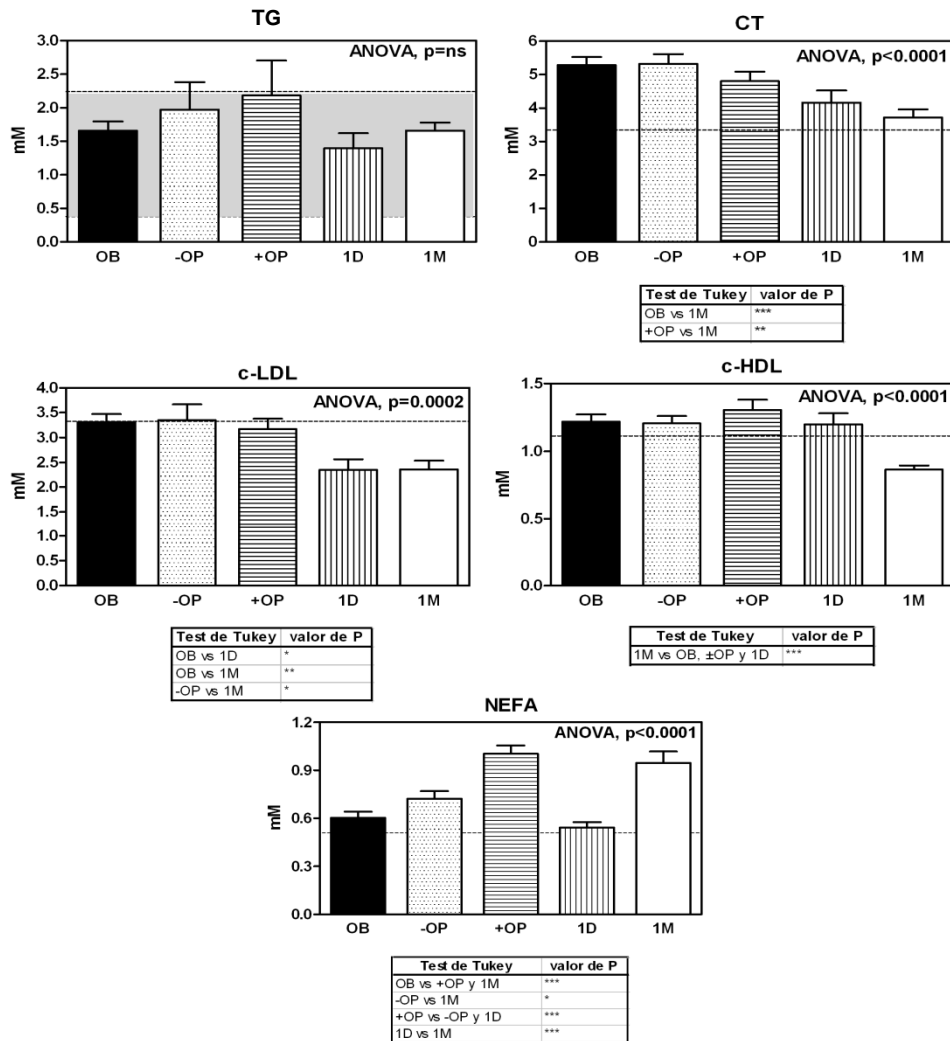
DISLIPEMIA:

COLESTEROL TOTAL, cHDL, cLDL, TG y NEFA:

Los resultados obtenidos de la caracterización lipídica del plasma se expresan en las Figuras 14 a 18.

Al mes de la cirugía los pacientes muestran una disminución muy significativa de la concentración de colesterol (Total, LDL y HDL), en cambio no se observan cambios significativos en los TG (Figura 14). El colesterol HDL no está dentro de los valores normales y el TG se mantiene casi en las mismas concentraciones, por lo que pensamos que se habría de ampliar el estudio para poder ver la evolución.

No obstante, el colesterol total y cHDL disminuyen un 30% y el cLDL un 29%. La pérdida de grasa y las restricciones de absorción influirían en la disminución de estas magnitudes.



Figuras 14-18: TG, CT, cLDL, cHDL y NEFA, respectivamente.

Abajo expresamos la fórmula para pasar de mM a mg/dL, que son unidades más habitualmente utilizadas en la clínica diaria:

$$mM = \frac{mmol}{L} \times \frac{* mg}{mmol} \times \frac{L}{10dL} = mg/dL$$

Dónde el “*” es una valor que varía según el lípido que queremos convertir, así para los TG es 885, para el CT 387 y para los NEFA 274.

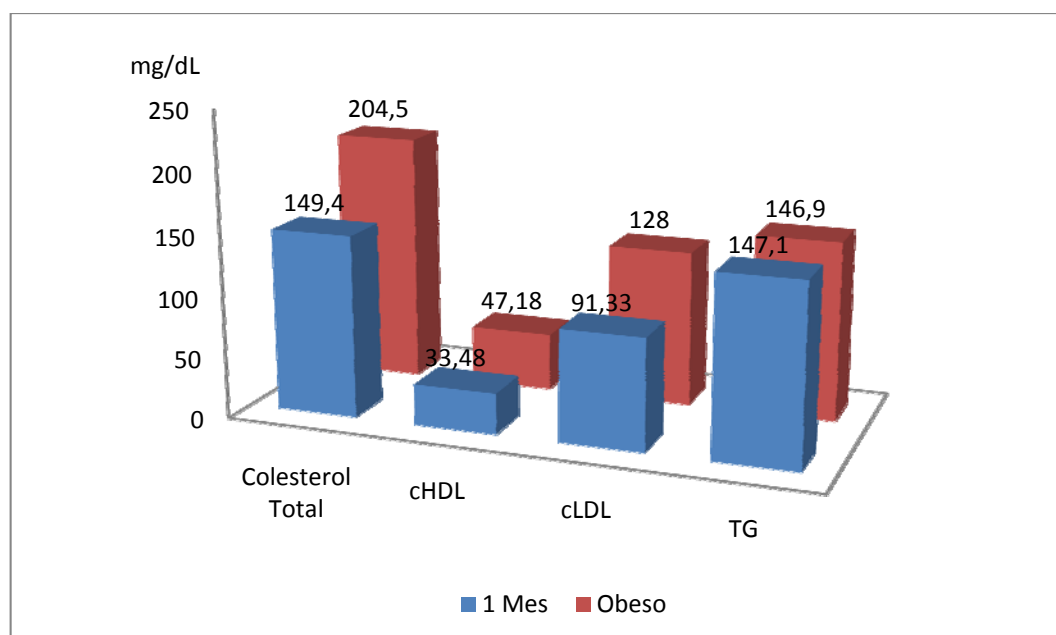


Figura 19: Resumen de lípidos en el obeso y a un mes de la cirugía.

Estos datos (Figura 19) representan una mejoría significativa respecto a los datos publicados por otros autores, como Cowan *et al.* (419) que obtienen una disminución de colesterol total en torno al 25% a los 6-12 meses de la intervención; o Shargorodsky *et al.* (420) que observan una disminución del colesterol total a las 14 semanas de colocar una banda gástrica laparoscópica, sin cambios en los otros parámetros lipídicos; mientras que nosotros la obtenemos al mes de la intervención.

Aunque otros autores si han publicado mejorías similares a las que encontramos nosotros. Así, en pacientes que han perdido un 11% del peso corporal (318), se ha observado disminución de los TG, cLDL y elevación del cHDL. Hay algunos autores que observan diferencias significativas en la concentración de cHDL así como en la de TG, pero no en el colesterol total, al conseguir una disminución del peso con dieta baja en grasa durante tres meses (322). Otros autores han descrito variaciones significativas tanto en el cHDL, como en el cLDL y en los TG después de un año de la implantación de una banda gástrica por laparoscopia, pero sin observar tampoco cambios en el colesterol total (421). Y otras publicaciones en las que se ha observado únicamente elevación del cHDL (315). Es de señalar, que en su trabajo dónde compara entre banda gástrica y bypass, Kashyap (382) señala, que aún encontrando mejoría al

mes en el perfil glucídico de los pacientes sometidos a *bypass*, no observó ninguna mejoría a las 4 semanas en el perfil lipídico con ninguna de las dos técnicas.

Lo primero que llama la atención de la concentración de NEFA en plasma de los obesos, es que está casi 3 veces por encima de lo que se considera el límite del valor normal (Figura 18). Aunque muchos autores (422-425) han descrito que la base de la IR es justamente los niveles altos de NEFA, nosotros creemos que existen otras causas que subyacen a este efecto, ya que como hemos comentado anteriormente, al mes de la cirugía se observa una disminución total de la HOMA-IR, mientras los NEFA se incrementan. Los NEFA en plasma presentan una elevación postoperatoria y al mes de realizada la cirugía, la elevación postoperatoria posiblemente se deba a la respuesta al estrés agudo, secundaria a la liberación de catecolaminas que produce a su vez, una liberación de NEFA del tejido adiposo, para este periodo tan corto casi no existen datos en la literatura que podamos comparar. Al mes de la cirugía se produce un aumento de los NEFA, posiblemente debida a la disminución del tejido graso visceral, datos corroborados por algunos autores al mes de la cirugía (426) y no compartidos por otros, que no han encontrado variaciones al mes de la cirugía (382) o que han encontrado una disminución en periodos más largos (386).

Debido a lo limitado de los datos publicados sobre lípidos y lipólisis en el periodo inmediato después de cirugía bariátrica serán necesarios más estudios para entender estos cambios tempranos y lo dispar de los resultados obtenidos.

FACTORES DE LA SACIEDAD:

GRELINA:

La concentración de grelina que presentan los pacientes obesos (OB) es de 70.67 ± 7.012 pg/mL y un mes después de la cirugía es de 81.53 ± 10.08 pg/mL (Figura 20). No encontramos diferencias estadísticamente significativas, aunque hemos observado que la grelina, inmediatamente después de la cirugía, disminuye (54.02 ± 6.35 pg/mL) sin

llegar a ser significativo este descenso, si analizamos los datos mediante un ANOVA.

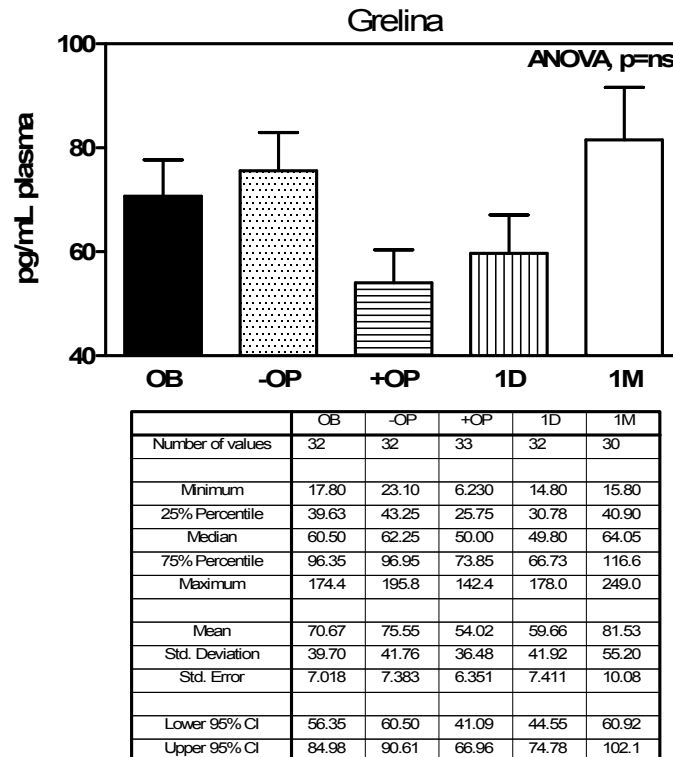


Figura 20: Grelina.

Las variaciones de las concentraciones de grelina son objeto de discrepancia entre autores, así Cummins and Shannon (427) analizaron las causas de estas discordancias, observando que aquellos estudios en los que se observaba una disminución de la grelina eran en los que se había realizado un *bypass* en Y de Roux y se había dejado un asa larga (194, 428-432), lo que aislaba el *fundus* y duodeno del contacto con los alimentos, en contraposición del *bypass* con asas cortas o reservorios anchos (433, 434) que mantuvieron los niveles igual al basal; o con los procedimientos que dejan el *fundus* gástrico en contacto con los alimentos como son las bandas gástricas o la diversión biliopancreática (380, 430, 435, 436) donde se observó un incremento significativo de la grelina.

Se ha observado también en roedores que la inervación vagal inhibe la secreción de grelina (184) y la simpática estimula los niveles de la misma (437), esto puede explicar, en parte, estas discrepancias entre grupos, ya que diferentes grados de denervación parasimpática y/o

simpática durante la cirugía contribuyen a efectos variables sobre los niveles de grelina.

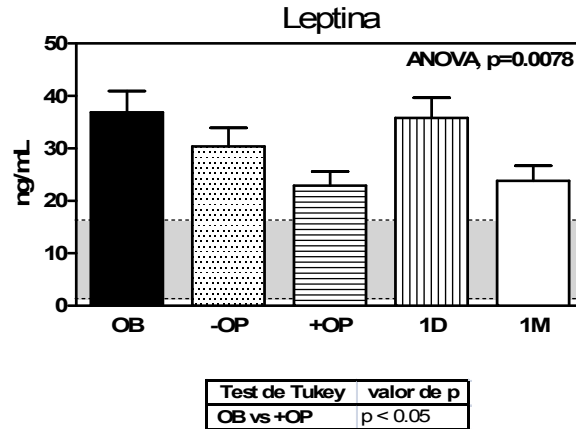
Existen publicaciones que han observado como la insulina es un modulador de los niveles de grelina plasmática, de manera que elevaciones en los niveles de insulina producen inhibición en la secreción de grelina (438). Nosotros, a un mes de la cirugía no encontramos correlación entre la grelina y la insulina o el HOMA-IR. Aunque en determinadas circunstancias, como el síndrome de intestino corto, tampoco se ha observado relación entre distintos parámetros y niveles bajos de grelina (439).

En el caso de nuestros pacientes, el *fundus* queda sin contacto con los alimentos, así que al contrario de lo que sugieren algunos autores, debe existir otra fuente de grelina, o en efecto podría ser la disminución de la insulina la que estimule la secreción de la grelina, a pesar de que las células antrales se encuentren aisladas del tránsito intestinal.

LEPTINA:

La concentración obtenida en el plasma de los pacientes obesos fue de 36.88 ± 4.041 ng/mL (Figura 21). Aunque podemos observar una disminución de la concentración en el momento de la cirugía, solo es significativa la postoperatoria respecto a la basal ($p < 0.05$), y 24 horas después vuelve a aumentar hasta llegar a 35.81 ± 3.828 ng/mL, siendo no significativa la diferencia respecto a la basal, para volver a disminuir al mes de la cirugía (23.8 ± 2.907 ng/mL), aunque también sin significatividad estadística.

La tendencia a la disminución de la concentración de leptina en los pacientes sometidos a *bypass* gástrico ya ha sido descrita (433, 440), la concentración de leptina en plasma suele reflejar la cantidad total de grasa corporal, y la disminución de leptina ha sido observada en pacientes que han perdido peso (441, 442).



	OB	-OP	+OP	1D	1M
Number of values	32	32	33	32	30
Minimum	8.300	3.900	4.800	2.900	2.800
25% Percentile	14.55	14.25	9.900	16.75	10.55
Median	33.75	30.60	20.40	34.10	19.60
75% Percentile	55.30	45.70	28.00	51.65	39.10
Maximum	90.00	77.80	70.20	89.00	56.00
Mean	36.88	30.41	22.88	35.81	23.80
Std. Deviation	22.86	19.89	15.57	21.66	15.92
Std. Error	4.041	3.516	2.710	3.828	2.907
Lower 95% CI	28.64	23.24	17.36	28.00	17.86
Upper 95% CI	45.13	37.58	28.40	43.62	29.74

Figura 21: Leptina.

La disminución de leptina se produce rápidamente según Rubino *et al.*, que encuentran diferencias a las 3 semanas de la intervención con *bypass* gástrico (443), cuando aún no habían conseguido una disminución significativa en el IMC de sus pacientes, lo que sugiere que los niveles de leptina tienen que estar regulados por otros mecanismos en el *bypass* gástrico, aparte del contenido total de grasa corporal. Cifras similares han sido obtenidas en otros trabajos, con periodos de seguimiento más largos (entre 24 y 30 meses), dónde han observado también la disminución de la leptina después de un *bypass* gástrico a pesar de no haber conseguido disminuir el IMC (402). La disminución al mes postcirugía también la encontramos en la concentración de insulina, por tanto, la leptina no estaría solo estimulada por ésta, algo que estaría apoyado también al observar que en nuestros pacientes se producía una disminución, no solamente de leptina sino también de grelina en tan solo 24 horas postcirugía, lo que nos hace pensar en la posibilidad de que haya otros

factores, como, por ejemplo, el estrés post intervención. Así, la insulina y los glucocorticoides aumentan la expresión de leptina *in vitro* (444, 445) e *in vivo* (446), hecho descrito ya por Spinedi *et al.* (447), que observó como la disminución de glucocorticoides en sangre y/o el aumento de las concentraciones de ACTH plasmáticas eran responsables de la disminución de la secreción de leptina; mientras que la disminución de las concentraciones plasmáticas de ACTH permitían un incremento de la secreción de leptina en sangre. Así, y coincidiendo con nuestros resultados, se ha visto como a las 24 horas se produce un pico de leptina (448, 449), que puede estar relacionado con el incremento en el gasto energético asociado al procedimiento quirúrgico. Interesante es la asociación entre la leptina y la angiogénesis (450), la cual está aumentada después de cirugía mayor.

En nuestro trabajo, a un mes de la cirugía, encontramos correlación entre la leptina y el IMC ($p=0.008$, $r=0.33$), y, curiosamente, no encontramos una correlación entre la leptina y la grasa visceral ni el peso total, posiblemente por tratarse aún de un punto de corte corto en relación a la intervención. Además encontramos correlación también entre la leptina y la PCR ($p<0.001$, $r=0.31$), los NEFA ($p=0.017$, $r=-0.19$) y el PAI-1 ($p=0.033$, $r=0.18$).

INFLAMACIÓN:

PROTEÍNA C REACTIVA:

En estado basal los pacientes obesos tienen concentraciones de PCR de 21.25 ± 1.78 $\mu\text{g/mL}$ y a las 24 horas de la cirugía este valor aumenta hasta 79.16 ± 5.44 $\mu\text{g/mL}$ ($p<0.0001$), es decir, 4 veces mayor a la basal (Figura 22). Un mes post-cirugía el paciente vuelve a un valor de PCR similar al basal (21.89 ± 2.92 $\mu\text{g/mL}$). Como ya se ha descrito en la bibliografía la PCR se encuentra aumentada como consecuencia de la obesidad, ya que se admite que esta enfermedad, la obesidad, presenta un estado proinflamatorio. Hemos comparado nuestra muestra de obesos con un grupo control de 22 individuos con normopeso (que tras hacer la prueba de Kolmogorov-Smirnov hemos comprobado que se ajusta a una

distribución normal, $p > 0.1$), y que presentan un valor de PCR de $6.91 \pm 0.90 \mu\text{g/mL}$. Así los valores de PCR son 3 veces más altos que en las personas con normopeso, y la diferencia en el momento de la intervención se eleva hasta más de 11 veces su valor.

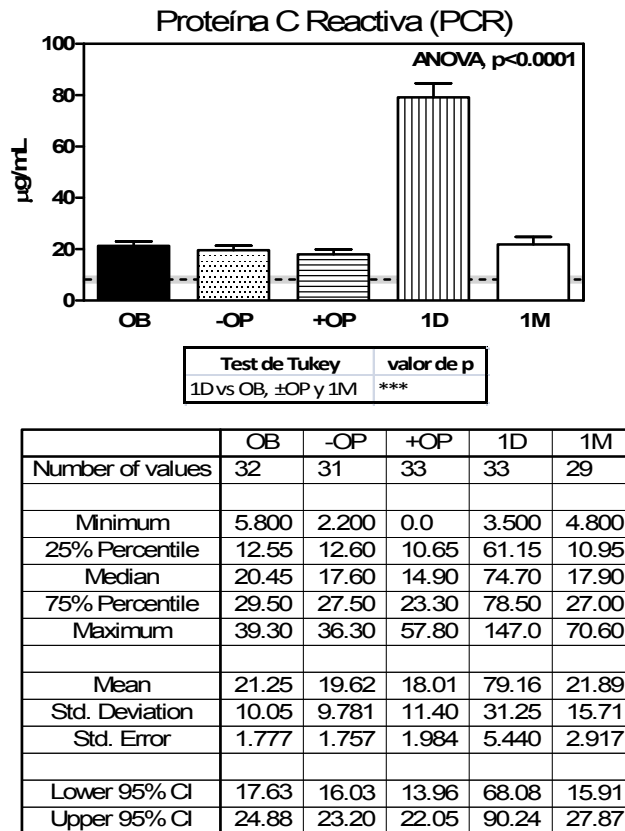


Figura 22: PCR.

Nuestros datos se ven corroborados por trabajos como el de Kashyap *et al.* (382), que observó una disminución de la PCR a las cuatro semanas después de un *bypass* gástrico, pero en cambio no observó esta diferencia en aquellos obesos que fueron sometidos a gastroplastia con colocación de banda. Kopp *et al.* en cambio sí describió una disminución significativa de la PCR 14 meses después de una gastroplastia vertical (451).

Nosotros no hemos encontrado correlación entre la PCR y las medidas antropométricas, mientras que otros autores como Visser *et al.* (452) han encontrado que un IMC elevado está asociado a una concentración de PCR más elevada, y corroborada posteriormente en

otros trabajos (453, 454), particularmente cuando el tejido adiposo está depositado a nivel central (455). Otros autores (97, 101) han encontrado relación estadísticamente significativa entre los niveles de PCR y los componentes del síndrome metabólico, con una mayor asociación con el IMC. Holdstock *et al.* (456) observaron en su estudio después de pérdida de peso tras *bypass* gástrico, que la reducción en la PCR, después de la cirugía, estaba relacionada con la resistencia insulínica, así aquellos individuos con HOMA<4 tenían una reducción más pronunciada de la PCR y en cambio los que presentaban un HOMA>9 fueron los que peor respondían, de hecho nosotros encontramos una relación lineal entre la PCR y el HOMA-IR, pero al dividirlos entre HOMA-IR mayor o menor a 4 no encontramos diferencias entre la reducción de la PCR de ambos grupos al mes de la cirugía.

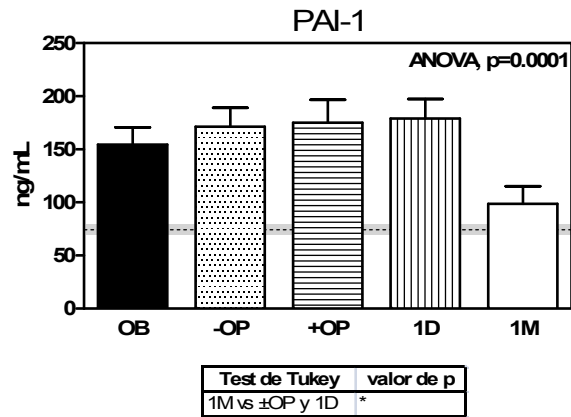
Señalar que en el trabajo de Shargorodsky *et al.* (420), encontraron una mayor disminución a las 14 semanas post cirugía bariátrica en pacientes obesos con alto riesgo cardiovascular frente a aquellos que tenían menor riesgo cardiovascular, siendo significativa la disminución en ambos grupos.

COAGULACIÓN:

FACTOR INHIBIDOR DEL ACTIVADOR DEL PLASMINÓGENO TIPO 1:

Nuestros pacientes presentaban un PAI-1 de 154.6 ± 16.11 ng/mL, concentración que a las 24 horas de la cirugía se eleva a 179.1 ± 18.38 ng/mL (Figura 23), aunque no se observaron diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, al mes de la cirugía estas cifras bajan a 98.6 ± 16.71 ng/mL, lo que supone un descenso muy significativo respecto al preoperatorio ($p < 0.05$).

Es necesario comentar aquí que estos datos se obtienen de muestras postheparínicas, ya que la profilaxis tromboembólica es obligatoria en los enfermos obesos sometidos a cirugía, y ésto puede alterar las cifras de PAI-1, pero todas las muestras están recogidas bajo las mismas condiciones y todos los autores realizan profilaxis tromboembólica en sus pacientes.



	OB	-OP	+OP	1D	1M
Number of values	28	26	28	27	27
Minimum	25.33	16.45	25.40	16.51	14.80
25% Percentile	69.10	108.7	101.9	97.54	47.03
Median	159.5	163.2	162.4	176.9	64.42
75% Percentile	221.2	205.2	234.1	225.7	136.2
Maximum	316.3	409.0	507.4	469.5	397.3
Mean	154.6	171.3	175.0	179.1	98.60
Std. Deviation	85.25	90.04	113.5	95.52	86.82
Std. Error	16.11	17.66	21.46	18.38	16.71
Lower 95% CI	121.5	134.9	131.0	141.3	64.25
Upper 95% CI	187.6	207.7	219.1	216.9	132.9

Figura 23: PAI-1.

En nuestro grupo control de individuos con normopeso, los niveles de PAI-1 son de 76.23 ± 10.96 ng/mL, habiéndose comprobado previamente que la población se ajusta a una distribución normal (prueba de Kolmogorov-Smirnov, $p > 0.1$), hemos visto que existe una diferencia significativa entre los sujetos normales y los obesos, tanto respecto al valor de la intervención como al basal. Observaciones que están de acuerdo con los trabajos de otros autores que han visto un aumento del PAI-1 en sujetos obesos en relación a aquellos con normopeso (151, 457).

Nuestros datos se ven avalados por otros ya publicados en la literatura, dónde se observa una disminución del PAI-1 con la pérdida de peso por diferentes métodos, aunque muchos de ellos realizan el seguimiento a un plazo superior, y no al mes como hemos analizado nosotros. En pacientes obesos sometidos a cirugía bariátrica se ha encontrado una disminución del PAI-1 a los 6 y a los 12 meses (166).

Huisveld *et al.* (167) observaron una disminución del 50% de la actividad del antígeno del PAI-1 en sujetos que habían perdido 5 Kg/m² de IMC con dieta.

En nuestro trabajo encontramos una correlación significativa entre el PAI-1 y el HOMA-IR ($p=0.022$, $r=0.23$), datos similares a los observados por otros autores que han visto que una disminución de peso, seguida de una reducción en la resistencia insulínica y de las concentraciones de triglicéridos plasmáticos, producen una reducción de los niveles de PAI-1 (168, 458, 459).

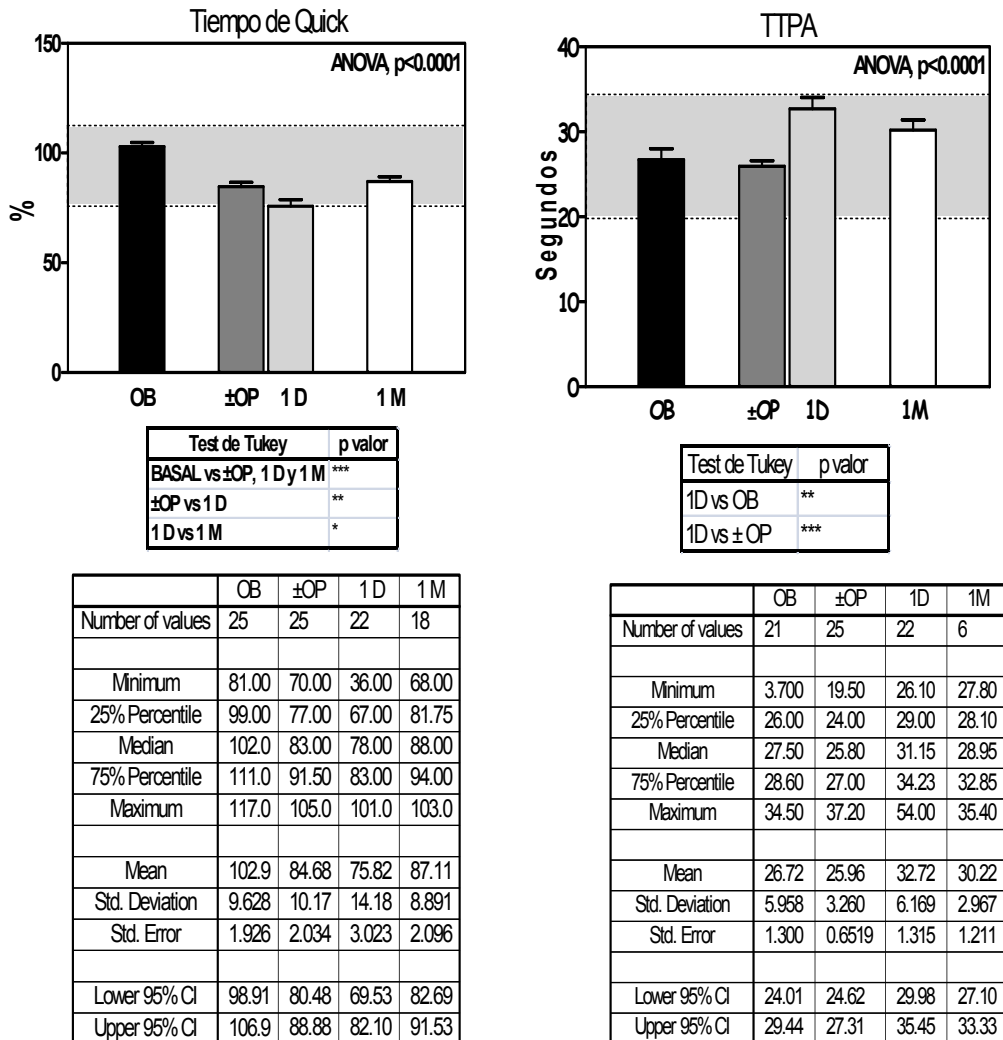
Según algunos autores, la grasa visceral expresa 5 veces más PAI-1 que la subcutánea (460), esto podría explicar la rápida disminución del PAI-1 en nuestros pacientes, ya que la grasa visceral disminuye alrededor de un 36% al mes de la cirugía, aunque no hemos encontrado una correlación significativa al mes de la cirugía.

Aunque como la pérdida de peso está acompañada con una mejoría de la resistencia insulínica, objetivable mediante la disminución de los niveles plasmáticos de triglicéridos y glucosa, y es conocido que los ácidos grasos y la glucosa son capaces de inducir la producción de PAI-1 en diferentes tipos celulares (144, 461-464), no se puede descartar que sean estos cambios responsables también de la mejoría de la actividad fibrinolítica, no pudiéndose discernir aún si la relación entre la pérdida de peso y la disminución de los niveles de PAI-1 es causal o indirecta.

TIEMPO DE QUICK (TQ) Y TIEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL ACTIVADA (TTPA):

Nuestros pacientes presentan una disminución significativa del Tiempo de Quick (%) que se agudiza el día posterior a la cirugía ($p<0.0001$) con una bajada del 26.32% que se recupera en parte al mes de la intervención, con una disminución del 15.35% y con la misma diferencia significativa, pero manteniéndose siempre dentro del rango de la normalidad (Figura 24). Con el TTPA ocurre algo similar, encontrando una diferencia significativa entre las 24 horas postcirugía y el valor basal y en el momento perioperatorio, pero también dentro del rango de la normalidad (Figura 25), datos similares son observados por otros autores

a más largo plazo, así Dopp *et al.* (451) encontraron una diferencia significativa en el T-Quick a los 14 meses en pacientes intervenidos de gastroplastia vertical, pero no en cambio en el TTPA, que no varió después de la cirugía.



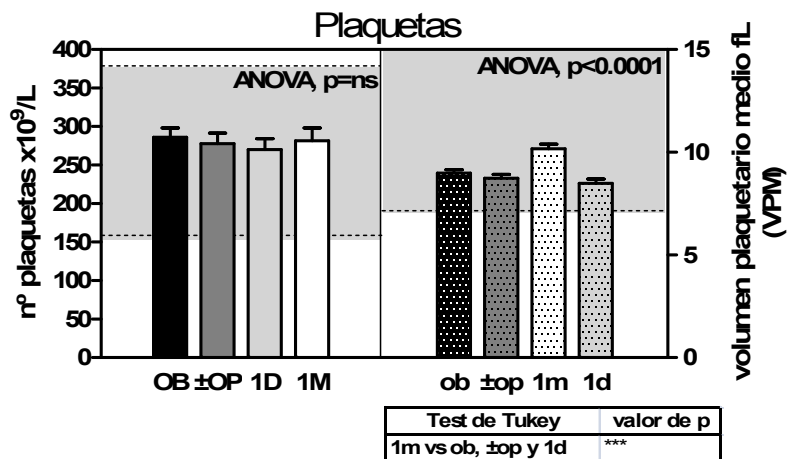
Figuras 24 y 25: T-Quick y TTPA, respectivamente.

Es interesante señalar la correlación negativa que encontramos entre estos parámetros de la coagulación y glucosa (T-Quick: $p=0.016$, $r=-0.24$ y TTPA: $p<0.001$, $r=-0.41$) y la correlación negativa entre el TTPA y los parámetros antropométricos (Tabla 10).

Tabla 10: Correlación entre el TTPA y los parámetros antropométricos

	Peso	Exceso de peso	IMC	Grasa total	Grasa visceral
TTPA	p=0.002 r= -0.58	p=0.003 r= -0.55	p=0.014 r= -0.47	p=0.012 r= -0.48	p=0.017 r= -0.56

PLAQUETAS:



	OB	±OP	1D	1M		ob	±op	1d	1m
Number of values	32	25	22	26	Number of values	32	25	22	26
Minimum	177.0	176.0	159.0	171.0	Minimum	6.600	6.400	6.000	7.800
25% Percentile	233.0	227.0	220.3	210.0	25% Percentile	8.100	8.050	7.800	9.150
Median	268.0	259.0	271.0	266.5	Median	9.050	8.700	8.500	10.25
75% Percentile	339.0	322.0	304.8	331.0	75% Percentile	9.575	9.400	9.325	11.03
Maximum	416.0	456.0	453.0	515.0	Maximum	11.10	10.50	10.10	13.10
Mean	286.3	277.7	270.0	281.6	Mean	8.975	8.728	8.482	10.17
Std. Deviation	66.30	68.65	66.59	84.37	Std. Deviation	0.9745	0.9838	1.011	1.179
Std. Error	11.72	13.73	14.20	16.55	Std. Error	0.1723	0.1968	0.2156	0.2312
Lower 95% CI	262.4	249.4	240.5	247.5	Lower 95% CI	8.624	8.322	8.033	9.689
Upper 95% CI	310.2	306.1	299.5	315.7	Upper 95% CI	9.326	9.134	8.930	10.64

Figura 26: Número de plaquetas (barras lisas) y Volumen de plaquetas (barras punteadas).

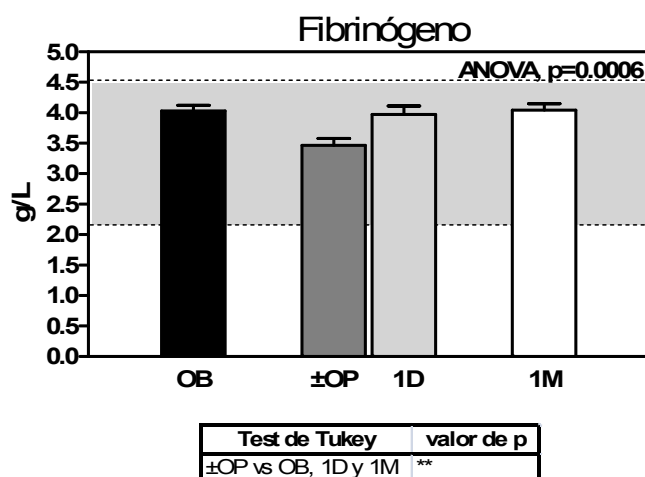
En nuestro trabajo no encontramos diferencias significativas en el recuento plaquetario durante el primer mes, aunque si se observó un aumento del volumen plaquetario medio (VPM) al mes de la cirugía respecto a las demás medidas (Figura 26).

Existen pocos datos en la literatura sobre los cambios en las plaquetas tras una intervención bariátrica. Se ha correlacionado el número de plaquetas con el HOMA-IR, aunque no fue un factor de riesgo independiente para la resistencia insulínica en la regresión logística multivariable (465). Lo que sí se conoce es que el VPM, un parámetro relacionado con la agregación plaquetaria *in vivo* (466), se encuentra incrementado en pacientes con obesidad (467, 468) y síndrome metabólico (469), así como también ha sido descrito un aumento en el número de plaquetas en mujeres obesas (470). Nosotros a un mes solo encontramos relación entre el VPM y el HOMA-IR ($p=0.005$, $r=-0.26$).

La relación de la agregación plaquetaria y la hiperleptinemia de los obesos es algo controvertido, se han publicado estudios experimentales (471, 472) y clínicos (473, 474) que sugieren una relación entre la hiperleptinemia de la obesidad mórbida y el incremento de riesgo de trombosis en estos individuos. En nuestro trabajo no hemos encontrado correlación entre la leptina y el número de plaquetas o el VPM, a un mes de la cirugía bariátrica. Por otro lado se ha propuesto que las plaquetas de los obesos podrían ser parcialmente resistentes, confiriéndoles protección, a los efectos proagregantes de la leptina (475). Describiéndose también una alteración de la agregación plaquetaria en obesos con resistencia insulínica (476), siendo la insulina incapaz de inhibir la interacción plaqueta-colágeno e inhibe menos la interacción de las plaquetas con el péptido activador del receptor de trombina, ADP (adenosin difosfato) y adrenalina, así como paralelamente es incapaz de incrementar el GMPc intraplaquetario para inhibir la acción plaquetaria. Así, también se ha visto una reducción de la acción antiagregante plaquetaria mediada por el gliceril trinitrato en situaciones de resistencia insulínica en sujetos obesos (477). Aunque recientemente un estudio clínico (478) ha observado un incremento de la agregación plaquetaria, en respuesta al aumento de concentración de ADP, en individuos obesos comparados con controles con normopeso, encontrando además niveles mayores de leptina en plasma en aquellos sujetos con mayor agregación plaquetaria en respuesta al ADP.

FIBRINÓGENO:

Elevaciones del fibrinógeno están asociadas con resistencia insulínica en pacientes con sobrepeso (161). Y es un predictor independiente de infarto de miocardio o muerte súbita de origen cardiaco en pacientes que han presentado angina de pecho (479).



	OB	±OP	1D	1M
Number of values	24	25	22	18
Minimum	3.300	2.200	3.000	3.200
25% Percentile	3.725	3.050	3.475	3.775
Median	3.950	3.400	3.900	3.950
75% Percentile	4.400	3.850	4.350	4.425
Maximum	5.100	4.500	5.100	4.800
Mean	4.029	3.464	3.973	4.044
Std. Deviation	0.4667	0.5744	0.6386	0.4342
Std. Error	0.09526	0.1149	0.1361	0.1023
Lower 95% CI	3.832	3.227	3.690	3.829
Upper 95% CI	4.226	3.701	4.256	4.260

Figura 27: Fibrinógeno.

Diferentes estudios han comparado el fibrinógeno en plasma de sujetos obesos con no-obesos, encontrando significativamente altos los niveles de los obesos (480-483). Se ha encontrado también niveles más elevados de fibrinógeno en sujetos con mayor preponderancia de grasa visceral comparados con aquellos con mayor grasa subcutánea (484-486), demostrando también una correlación con la circunferencia de la cintura o la ratio cintura/cadera (483, 485-487).

En nuestro estudio solo se observó una disminución significativa ($p < 0.01$) del fibrinógeno en el perioperatorio respecto al basal, no existiendo diferencia al mes de la intervención (11.6%) (Figura 27). Así otros autores han descrito una disminución del fibrinógeno después de la pérdida de peso, a más largo plazo que nuestro mes inicial, cuando esta supera el 10% del peso corporal (166, 481, 487, 488), aunque si bien estos datos son controvertidos en la literatura, ya que hay otros autores que no han encontrado esta disminución (489, 490), aunque es verdad que en sus pacientes no hubo una disminución tan importante del peso.

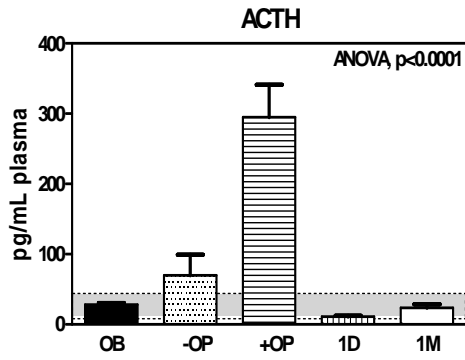
ESTRÉS

ACTH Y CORTISOL:

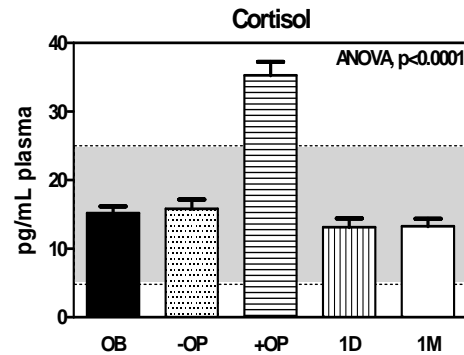
En nuestros pacientes se observa un aumento tanto de la ACTH (Figura 28) como del cortisol (Figura 29) en el postoperatorio inmediato, con una significación de $p < 0.0001$, con normalización a las 24 horas y al mes de la intervención. Datos similares se han observado en relación con el estrés que supone la cirugía (491-493). En contraposición con nuestros resultados, ha sido descrita una elevación persistente de la ACTH tres semanas después de la realización de un *bypass* gástrico en Y de Roux (381).

Es conocido que el estrés quirúrgico, por sí solo, puede inducir elevación de los niveles de la ACTH durante más de dos semanas. Aunque lo que normalmente se ha observado, tanto en estudios experimentales en ratas (491), como en estudios clínicos (492), es que tanto la ACTH como el cortisol vuelvan a los niveles basales en las primeras 24 horas, datos que corroboran nuestros hallazgos.

Así durante el estrés de la cirugía el *feedback* inhibitorio del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal por los glucocorticoides se encuentra suprimido (494). También se ha demostrado que la hemorragia produce un fallo en la inhibición que los glucocorticoides ejercen sobre la secreción de ACTH (495). Numerosos investigadores han documentado también la estimulación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y del sistema nervioso simpático en respuesta al estrés quirúrgico (494, 496-500).



Test de Tukey	p valor
OP vs OB, -OP, 1D y 1M	***



Test de Tukey	p valor
OP vs OB, -OP, 1D y 1M	***

	OB	-OP	+OP	1D	1M
Number of values	33	32	32	31	29
Minimum	8.400	5.590	33.00	1.490	7.260
25% Percentile	18.24	15.35	129.5	5.160	10.86
Median	24.61	29.86	253.0	9.800	17.00
75% Percentile	39.61	51.50	376.5	14.60	27.50
Maximum	66.00	917.0	1443	40.00	149.0
Mean	28.20	69.74	294.9	11.03	23.51
Std. Deviation	14.00	165.8	262.2	8.629	26.65
Std. Error	2.436	29.32	46.35	1.550	4.948
Lower 95% CI	23.24	9.954	200.3	7.868	13.37
Upper 95% CI	33.16	129.5	389.4	14.20	33.64

	OB	-OP	+OP	1D	1M
Number of values	33	32	33	32	29
Minimum	5.070	0.5900	12.05	0.3900	1.650
25% Percentile	11.11	9.103	29.90	8.335	9.280
Median	14.75	15.82	35.68	12.28	13.67
75% Percentile	18.33	22.27	41.40	17.66	16.29
Maximum	34.54	29.45	64.76	31.62	27.86
Mean	15.18	15.82	35.28	13.15	13.30
Std. Deviation	5.714	7.686	11.21	7.212	5.828
Std. Error	0.9947	1.359	1.952	1.275	1.082
Lower 95% CI	13.15	13.04	31.31	10.55	11.08
Upper 95% CI	17.21	18.59	39.26	15.75	15.52

Figuras 28 y 29: ACTH y Cortisol, respectivamente.

Por otra parte, se ha demostrado la relación entre ACTH, corticoides y leptina, así la falta de glucocorticoides circulantes y/o el aumento de las concentraciones de ACTH plasmáticas producen una disminución de leptina plasmática, mientras que las concentraciones disminuidas de ACTH permiten un incremento de la secreción de leptina a la sangre (447), dato que ayuda a explicar la disminución de leptina postoperatoria que encontramos en nuestros pacientes, en relación al pico de ACTH que también se observa. Así se ha visto que en humanos, el tratamiento con glucocorticoides produce hiperleptinemia y un incremento de la ingesta, por lo que se ha postulado que puede generar un estado de “resistencia a la leptina” típico de los obesos, y a más largo plazo, obesidad (501). En un trabajo publicado, se ha descrito que a los dos años de realizar una derivación bilio-pancreática, tras una pérdida de peso importante, aparece un incremento en el cortisol libre asociado a una disminución simultánea de los niveles de globulina fijadora de

corticosteroides, también conocida con el nombre de CBG o transcortina (502).

	ACTH	Cortisol
PCR	$p < 0,001$, $r = -0,41$	/
HOMA-IR	/	$p < 0,001$, $r = 0,36$
Glucosa	$p = 0,007$, $r = 0,24$	$p < 0,001$, $r = 0,33$
Grasa visceral	$p = 0,005$, $r = 0,47$	$p = 0,018$, $r = 0,40$
NEFA	$p < 0,001$, $r = 0,29$	$p < 0,001$, $r = 0,33$

Tabla 11: Correlaciones de la ACTH y el cortisol

Estos datos se encuentran también en la literatura, dónde un índice elevado de producción de corticosteroides, así como unos niveles circulantes de corticosteroides elevados se correlacionan con la grasa intraabdominal pero no con la subcutánea, así como también se relacionan con la resistencia insulínica (503).

ENZIMAS HEPÁTICOS

AST y ALT

En nuestros pacientes observamos una elevación significativa de las transaminasas después de la intervención (Figura 30), más acentuadas en el periodo perioperatorio ($p < 0.001$), que acaban normalizándose al mes de la cirugía, dónde no se observan diferencias significativas con respecto al obeso. Esto posiblemente se deba al hecho de que se realiza una biopsia hepática en el momento de la cirugía (cuyos datos no han sido objeto de esta tesis), que produce una elevación de las transaminasas por el daño del parénquima hepático y la consiguiente destrucción celular, que se normaliza con el tiempo.

La mayoría de los pacientes con EHNA, independientemente del grado de la progresión de la patología, están asintomáticos, y únicamente pueden presentar una leve-moderada elevación de transaminasas (207, 208). La elevación de las cifras de transaminasas puede variar, así se ha encontrado un predominio de la AST sobre la ALT (223), con una elevación en general inferior a tres veces el valor normal de las transaminasas (los valores de referencia son para la AST de 5-37 UI/L y

para la ALT de 5-40 UI/L), y también se ha observado un predominio de la ALT sobre la AST (504).

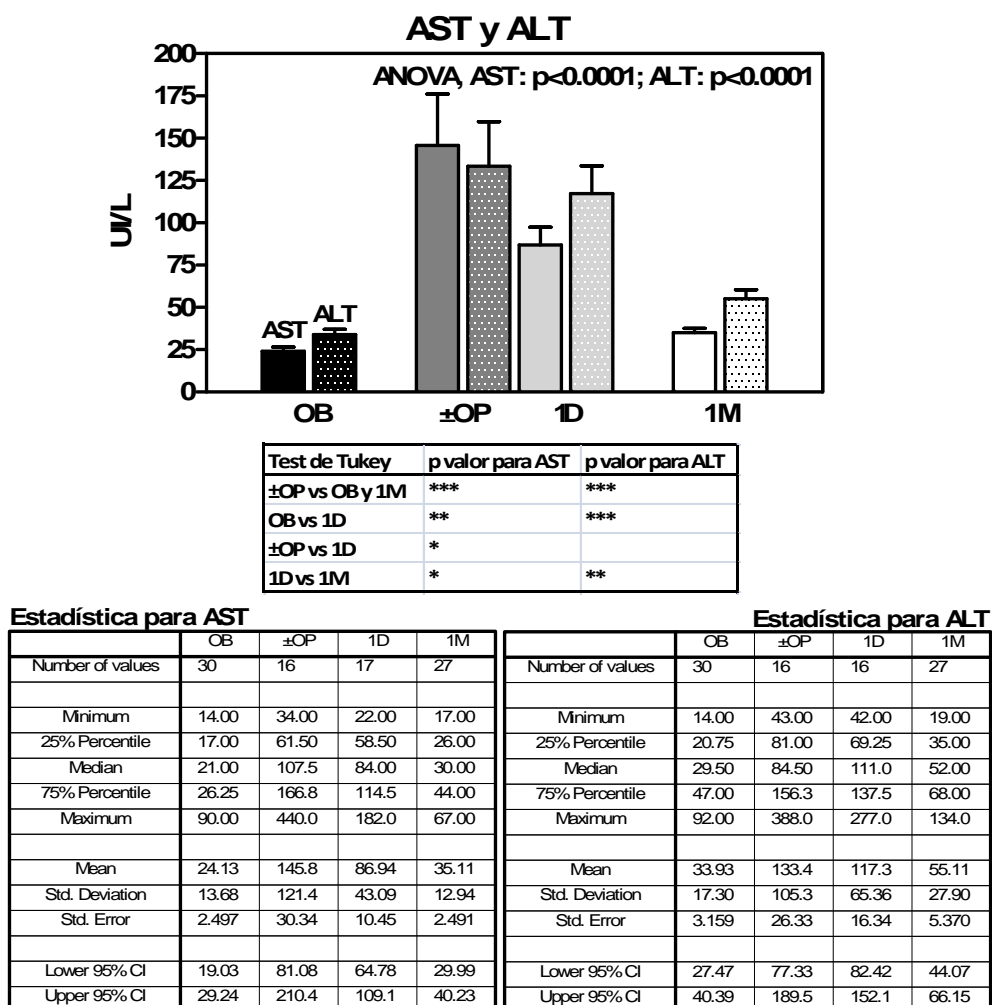


Figura 30: AST y ALT

La elevación de las transaminasas se ha relacionado con un mayor riesgo de esteatohepatitis, así la presencia de diabetes, hipertensión, elevación de ALT y TG, obesidad o un índice AST/ALT > 1 son predictores de mayor riesgo de esteatohepatitis. En estos casos estaría indicada la realización de un estudio histológico (505, 506).

Así los cambios observados en nuestro periodo de estudio se atribuyen a la biopsia hepática, y la normalización de las transaminasas ocurre en periodos más largos de seguimiento, así como la mejoría de la EHNA (241, 507, 508).

RESUMEN DE LOS PRINCIPALES RESULTADOS:

Al margen de las alteraciones de base que presentan este grupo de pacientes obesos mórbidos en los parámetros que hemos medido en este trabajo y que son atribuibles únicamente a la obesidad mórbida y sus comorbilidades, en relación con el estrés pre y postcirugía, podemos concluir que:

1. Los pacientes responden al estrés quirúrgico con un aumento de glucosa en plasma (marcador de estrés agudo) sin incremento de la insulina antes ni después de la cirugía, que en cambio si se eleva a las 24 horas de la cirugía.
2. La respuesta al estrés de la ACTH y el cortisol también se encuentran conservados, con incremento de los mismos, a pesar de estar alterados de base en los pacientes obesos. Posiblemente estén relacionados con el incremento de la PCR, glucosa y NEFA observados.
3. El incremento de la PCR al cabo de un día de la cirugía es debida al estrés que supone la cirugía.
4. La disminución en los parámetros antropométricos no se pueden atribuir al estrés, aunque ya que se inician en la fase aguda del mismo, por tanto se deben atribuir a la cirugía bariátrica.
5. La mejoría de la resistencia insulínica al mes de la intervención, objetivada mediante la reducción del HOMA-IR, se debe a la mejoría de los parámetros antropométricos.

6. El aumento de los NEFA en el periodo postoperatorio se debe probablemente al efecto de las catecolaminas y/o corticoides sobre el tejido adiposo durante el estrés agudo. En cambio el aumento de los NEFA que se observa al mes de la intervención, posiblemente, se debe a la movilización de los mismos desde el tejido graso.

7. Es probable que la disminución de la grelina durante la cirugía se deba a la exclusión del *fundus* gástrico del tránsito digestivo y su aumento al cabo de un mes a la activación de otras células del aparato digestivo capaces de secretar grelina.

8. La disminución de la leptina que ocurre en el periodo postoperatorio se debe, probablemente, al aumento de la ACTH que ocurre en relación al estrés agudo de la cirugía. En cambio la tendencia que tiene a disminuir al cabo de un mes podría deberse a la disminución de la grasa que tiene lugar durante ese periodo de tiempo.

9. La disminución del PAI-1 que ocurre al mes de la intervención se debe atribuir, en un principio, a la disminución de la grasa corporal y a la mejoría de la resistencia insulínica.

CONCLUSIÓN

CONCLUSIÓN

La cirugía bariátrica provoca una serie de cambios en el periodo postoperatorio que se deben tanto a la pérdida de tejido adiposo como al estrés quirúrgico.

La pérdida significativa de grasa que tiene lugar un mes después de la cirugía es consecuencia tanto de la disminución de la ingesta como de la pérdida de superficie absorptiva.

La pérdida de peso que ocurre en estos pacientes al mes de la cirugía produce una clara mejoría de la resistencia insulínica, del riesgo trombótico y del perfil lipídico.

Durante el estrés quirúrgico se produce una alteración de los parámetros considerados de estrés agudo, como son la glucosa, ACTH y cortisol, siendo este último, probablemente, el responsable del incremento de los NEFA y de la PCR que hemos observado en el periodo perioperatorio.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA:

1. (2000) [SEEDO'2000 consensus for the evaluation of overweight and obesity and the establishment of criteria for therapeutic intervention. Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad], *Med Clin (Barc)* 115, 587-597.
2. Aranceta, J., Serra-Majem, L., Perez-Rodrigo, C., Llopis, J., Mataix, J., Ribas, L., Tojo, R., and Tur, J. A. (2001) Vitamins in Spanish food patterns: the eVe Study, *Public Health Nutr.* 4, 1317-1323.
3. Levine, J., Lanningham-Foster, L., McCrady, S., Krizan, A., Olson, L., Kane, P., Jensen, M., and Clark, M. (2005) Interindividual variation in posture allocation: possible role in human obesity., *Science* 307, 584-586.
4. Lobstein, T., Baur, L., and Uauy, R. (2004) Obesity in children and young people: a crisis in public health., *Obes Rev* 5 Suppl 1, 4-104.
5. Key, T., Schatzkin, A., Willett, W., Allen, N., Spencer, E., and Travis, R. (2004) Diet, nutrition and the prevention of cancer., *Public Health Nutr* 7, 187-200.
6. Hu, G., Tuomilehto, J., Silventoinen, K., Barengo, N., Peltonen, M., and Jousilahti, P. (2005) The effects of physical activity and body mass index on cardiovascular, cancer and all-cause mortality among 47 212 middle-aged Finnish men and women., *Int J Obes (Lond)* 29, 894-902.
7. IOFT. (2004) The global challenge of obesity and the International Obesity Task Force.
8. Roux, L., and Donaldson, C. (2004) Economics and obesity: costing the problem or evaluating solutions?, *Obes Res* 12, 173-179.
9. Kopelman, P. (2000) Obesity as a medical problem., *Nature* 404, 635-643.
10. Talbot, M., Jorgensen, J., and Loi, K. (2005) Difficulties in provision of bariatric surgical services to the morbidly obese., *Med J Aust* 182, 344-347.
11. Avenell, A., Broom, J., Brown, T., Poobalan, A., Aucott, L., Stearns, S., Smith, W., Jung, R., Campbell, M., and Grant, A. (2004)

- Systematic review of the long-term effects and economic consequences of treatments for obesity and implications for health improvement., *Health Technol Assess* 8, iii-iv, 1-182.
12. Council, N. H. a. M. R. (2003) Clinical practice guidelines for the management of overweight and obesity in adults, Canberra.
 13. US National Heart, L., and Blood Institute. (1998) Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults, Bethesda.
 14. Excellence, N. N. I. f. C. (2002) Guidance on the use of surgery to aid weight reduction for people with morbid obesity, In *Technology Appraisal Guidance No. 46*, London.
 15. WHO. (2000) Obesity: preventing and managing the global epidemic, (894, T. r. s., Ed.), Geneva.
 16. Salas-Salvadó, J., Rubio, M., Barbany, M., Moreno, B., and SEEDO, G. C. d. I. (2007) [SEEDO 2007 Consensus for the evaluation of overweight and obesity and the establishment of therapeutic intervention criteria], *Med Clin (Barc)* 128, 184-196; quiz 181 p following 200.
 17. Colquitt, J., Clegg, A., Sidhu, M., and Royle, P. (2003) Surgery for morbid obesity., *Cochrane Database Syst Rev*, CD003641.
 18. Díez-del Val, I., and Martínez-Blázquez, C. (2003) Cirugía de la obesidad mórbida: medicina basada en la evidencia, *Cirugía Española* 74, 185-192.
 19. Clegg, A., Colquitt, J., Sidhu, M., Royle, P., Loveman, E., and Walker, A. (2002) The clinical effectiveness and cost-effectiveness of surgery for people with morbid obesity: a systematic review and economic evaluation., *Health Technol Assess* 6, 1-153.
 20. Manson, J. E., Willett, W. C., Stampfer, M. J., Colditz, G. A., Hunter, D. J., Hankinson, S. E., Hennekens, C. H., and Speizer, F. E. (1995) Body weight and mortality among women, *N Engl J Med.* 333, 677-685.
 21. Calle, E. E., Thun, M. J., Petrelli, J. M., Rodriguez, C., and Heath, C. W., Jr. (1999) Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults, *N Engl J Med.* 341, 1097-1105.

22. Drenick, E., Bale, G., Seltzer, F., and Johnson, D. (1980) Excessive mortality and causes of death in morbidly obese men., *JAMA* 243, 443-445.
23. Flegal, K., Carroll, M., Ogden, C., and Johnson, C. (2002) Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000., *JAMA* 288, 1723-1727.
24. Hubbard, V., and Hall, W. (1991) Gastrointestinal Surgery for Severe Obesity., *Obes Surg* 1, 257-265.
25. Statistics, N. C. o. H. (2002) Results from the 1999-2000 National Health and Nutrition Examination Survey. Prevalence of Overweight and Obesity Among Adults: United States, 1999-2000., NHANES.
26. (1996) [1995 Spanish consensus for the evaluation of obesity and to carry out epidemiologic studies. Spanish Society for the Study of Obesity], *Med Clin (Barc)* 107, 782-787.
27. Bray, G., Bouchard, C., and WPT, J. (1998) Definitions and proposed current classifications of obesity, In *Handbook of obesity* (Bray, G., Bouchard, C., and WPT, J., Eds.), pp 31-40, Marcek Dekker, New York.
28. Van Loan, M. (1998) Is dual-energy X-ray absorptiometry ready for prime time in the clinical evaluation of body composition?, *Am J Clin Nutr* 68, 1155-1156.
29. Plank, L. (2005) Dual-energy X-ray absorptiometry and body composition., *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 8, 305-309.
30. Lands, L., Hornby, L., Hohenkerk, J., and Glorieux, F. (1996) Accuracy of measurements of small changes in soft-tissue mass by dual-energy x-ray absorptiometry., *Clin Invest Med* 19, 279-285.
31. Ryo, M., Maeda, K., Onda, T., Katashima, M., Okumiya, A., Nishida, M., Yamaguchi, T., Funahashi, T., Matsuzawa, Y., Nakamura, T., and Shimomura, I. (2005) A new simple method for the measurement of visceral fat accumulation by bioelectrical impedance., *Diabetes Care* 28, 451-453.
32. van der Kooy, K., and Seidell, J. (1993) Techniques for the measurement of visceral fat: a practical guide., *Int J Obes Relat Metab Disord* 17, 187-196.

33. Iacobellis, G. (2005) Imaging of visceral adipose tissue: an emerging diagnostic tool and therapeutic target., *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord* 5, 345-353.
34. Petroni, M., Bertoli, S., Maggioni, M., Morini, P., Battezzati, A., Tagliaferri, M., Liuzzi, A., and Testolin, G. (2003) Feasibility of air plethysmography (BOD POD) in morbid obesity: a pilot study., *Acta Diabetol* 40 Suppl 1, S59-62.
35. Das, S., Roberts, S., Kehayias, J., Wang, J., Hsu, L., Shikora, S., Saltzman, E., and McCrory, M. (2003) Body composition assessment in extreme obesity and after massive weight loss induced by gastric bypass surgery., *Am J Physiol Endocrinol Metab* 284, E1080-1088.
36. Das, S. (2005) Body composition measurement in severe obesity., *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 8, 602-606.
37. Pi-Sunyer, F. (2002) The obesity epidemic: pathophysiology and consequences of obesity., *Obes Res* 10 Suppl 2, 97S-104S.
38. Bray, G. (2004) Medical consequences of obesity., *J Clin Endocrinol Metab* 89, 2583-2589.
39. Caterson, I., Hubbard, V., Bray, G., Grunstein, R., Hansen, B., Hong, Y., Labarthe, D., Seidell, J., and Smith, S. J. (2004) Prevention Conference VII: Obesity, a worldwide epidemic related to heart disease and stroke: Group III: worldwide comorbidities of obesity., *Circulation* 110, e476-483.
40. Calle, E., Thun, M., Petrelli, J., Rodriguez, C., and Heath, C. J. (1999) Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults., *N Engl J Med* 341, 1097-1105.
41. Chan, J., Rimm, E., Colditz, G., Stampfer, M., and Willett, W. (1994) Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men., *Diabetes Care* 17, 961-969.
42. Hotamisligil, G., Arner, P., Caro, J., Atkinson, R., and Spiegelman, B. (1995) Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance., *J Clin Invest* 95, 2409-2415.

43. McTernan, C., McTernan, P., Harte, A., Levick, P., Barnett, A., and Kumar, S. (2002) Resistin, central obesity, and type 2 diabetes., *Lancet* 359, 46-47.
44. Yamauchi, T., Kamon, J., Waki, H., Terauchi, Y., Kubota, N., Hara, K., Mori, Y., Ide, T., Murakami, K., Tsuboyama-Kasaoka, N., Ezaki, O., Akanuma, Y., Gavrilova, O., Vinson, C., Reitman, M., Kagechika, H., Shudo, K., Yoda, M., Nakano, Y., Tobe, K., Nagai, R., Kimura, S., Tomita, M., Froguel, P., and Kadowaki, T. (2001) The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity., *Nat Med* 7, 941-946.
45. Large, V., and Arner, P. (1998) Regulation of lipolysis in humans. Pathophysiological modulation in obesity, diabetes, and hyperlipidaemia., *Diabetes Metab* 24, 409-418.
46. Peiris, A., Mueller, R., Smith, G., Struve, M., and Kissebah, A. (1986) Splanchnic insulin metabolism in obesity. Influence of body fat distribution., *J Clin Invest* 78, 1648-1657.
47. Landsberg, L., and Krieger, D. (1989) Obesity, metabolism, and the sympathetic nervous system., *Am J Hypertens* 2, 125S-132S.
48. Tuck, M. (1992) Obesity, the sympathetic nervous system, and essential hypertension., *Hypertension* 19, 167-77.
49. Staessen, J., Fagard, R., and Amery, A. (1988) The relationship between body weight and blood pressure., *J Hum Hypertens* 2, 207-217.
50. Gupta, A., Clark, R., and Kirchner, K. (1992) Effects of insulin on renal sodium excretion., *Hypertension* 19, 178-82.
51. Rowe, J., Young, J., Minaker, K., Stevens, A., Pallotta, J., and Landsberg, L. (1981) Effect of insulin and glucose infusions on sympathetic nervous system activity in normal man., *Diabetes* 30, 219-225.
52. Banskota, N., Taub, R., Zellner, K., and King, G. (1989) Insulin, insulin-like growth factor I and platelet-derived growth factor interact additively in the induction of the protooncogene c-myc and cellular proliferation in cultured bovine aortic smooth muscle cells., *Mol Endocrinol* 3, 1183-1190.

53. Huang, Z., Willett, W., Manson, J., Rosner, B., Stampfer, M., Speizer, F., and Colditz, G. (1998) Body weight, weight change, and risk for hypertension in women., *Ann Intern Med* 128, 81-88.
54. Neter, J., Stam, B., Kok, F., Grobbee, D., and Geleijnse, J. (2003) Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials., *Hypertension* 42, 878-884.
55. Modan, M., Almog, S., Fuchs, Z., Chetrit, A., Lusky, A., and Halkin, H. (1991) Obesity, glucose intolerance, hyperinsulinemia, and response to antihypertensive drugs., *Hypertension* 17, 565-573.
56. Reaven, G., and Chen, Y. (1988) Role of insulin in regulation of lipoprotein metabolism in diabetes., *Diabetes Metab Rev* 4, 639-652.
57. Ginsberg, H., and Huang, L. (2000) The insulin resistance syndrome: impact on lipoprotein metabolism and atherothrombosis., *J Cardiovasc Risk* 7, 325-331.
58. Ginsberg, H. (2003) Treatment for patients with the metabolic syndrome., *Am J Cardiol* 91, 29E-39E.
59. Saleh, J., Sniderman, A., and Cianflone, K. (1999) Regulation of Plasma fatty acid metabolism., *Clin Chim Acta* 286, 163-180.
60. Arai, T., Yamashita, S., Hirano, K., Sakai, N., Kotani, K., Fujioka, S., Nozaki, S., Keno, Y., Yamane, M., and Shinohara, E. (1994) Increased plasma cholesteryl ester transfer protein in obese subjects. A possible mechanism for the reduction of serum HDL cholesterol levels in obesity., *Arterioscler Thromb* 14, 1129-1136.
61. Kolovou, G., Mikhailidis, D., Anagnostopoulou, K., Daskalopoulou, S., and Cokkinos, D. (2006) Tangier disease four decades of research: a reflection of the importance of HDL., *Curr Med Chem* 13, 771-782.
62. Wang, Y., Kurdi-Haidar, B., and Oram, J. (2004) LXR-mediated activation of macrophage stearoyl-CoA desaturase generates unsaturated fatty acids that destabilize ABCA1., *J Lipid Res* 45, 972-980.
63. Lamarche, B., Tchernof, A., Mauriège, P., Cantin, B., Dagenais, G., Lupien, P., and Després, J. (1998) Fasting insulin and

- apolipoprotein B levels and low-density lipoprotein particle size as risk factors for ischemic heart disease., *JAMA* 279, 1955-1961.
64. Kwiterovich, P. J., Coresh, J., and Bachorik, P. (1993) Prevalence of hyperapobetalipoproteinemia and other lipoprotein phenotypes in men (aged < or = 50 years) and women (< or = 60 years) with coronary artery disease., *Am J Cardiol* 71, 631-639.
 65. Walldius, G., Jungner, I., Holme, I., Aastveit, A., Kolar, W., and Steiner, E. (2001) High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study., *Lancet* 358, 2026-2033.
 66. Mazzone, T., Foster, D., and Chait, A. (1984) In vivo stimulation of low-density lipoprotein degradation by insulin., *Diabetes* 33, 333-338.
 67. Cummings, M., Watts, G., Umpleby, A., Hennessy, T., Kelly, J., Jackson, N., and Sönksen, P. (1995) Acute hyperinsulinemia decreases the hepatic secretion of very-low-density lipoprotein apolipoprotein B-100 in NIDDM., *Diabetes* 44, 1059-1065.
 68. Cooper, A. (1997) Hepatic uptake of chylomicron remnants., *J Lipid Res* 38, 2173-2192.
 69. Eckel, R. (1997) Obesity and heart disease: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association., *Circulation* 96, 3248-3250.
 70. Krauss, R., Winston, M., Fletcher, B., and Grundy, S. (1998) Obesity : impact on cardiovascular disease, *Circulation* 98, 1472-1476.
 71. (1996) 27th Bethesda Conference. Matching the Intensity of Risk Factor Management with the Hazard for Coronary Disease Events. September 14-15, 1995., *J Am Coll Cardiol* 27, 957-1047.
 72. Jousilahti, P., Tuomilehto, J., Vartiainen, E., Pekkanen, J., and Puska, P. (1996) Body weight, cardiovascular risk factors, and coronary mortality. 15-year follow-up of middle-aged men and women in eastern Finland., *Circulation* 93, 1372-1379.

73. Garrison, R., and Castelli, W. (1985) Weight and thirty-year mortality of men in the Framingham Study., *Ann Intern Med* 103, 1006-1009.
74. Kenchaiah, S., Evans, J., Levy, D., Wilson, P., Benjamin, E., Larson, M., Kannel, W., and Vasan, R. (2002) Obesity and the risk of heart failure., *N Engl J Med* 347, 305-313.
75. Alpert, M., Terry, B., Cohen, M., Fan, T., Painter, J., and Massey, C. (2000) The electrocardiogram in morbid obesity., *Am J Cardiol* 85, 908-910, A910.
76. Koch, R., and Sharma, A. Obesity and cardiovascular hemodynamic function., *Curr Hypertens Rep* 1, 127-130.
77. Kaplan, N. (1989) The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension., *Arch Intern Med* 149, 1514-1520.
78. Donahue, R., Abbott, R., Bloom, E., Reed, D., and Yano, K. (1987) Central obesity and coronary heart disease in men., *Lancet* 1, 821-824.
79. Welborn, T., Breckenridge, A., Rubinstein, A., Dollery, C., and Fraser, T. (1966) Serum-insulin in essential hypertension and in peripheral vascular disease., *Lancet* 1, 1336-1337.
80. Reaven, G. (1988) Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease., *Diabetes* 37, 1595-1607.
81. Modan, M., Halkin, H., Almog, S., Lusky, A., Eshkol, A., Shefi, M., Shitrit, A., and Fuchs, Z. (1985) Hyperinsulinemia. A link between hypertension obesity and glucose intolerance., *J Clin Invest* 75, 809-817.
82. Organization, W. H. (1999) Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications: Report of a WHO Consultation, (surveillance, D. o. N. d., Ed.), Geneva, Switzerland.
83. (2001) Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 285, 2486-2497.

84. Alberti, K., Zimmet, P., Shaw, J., and Group, I. E. T. F. C. (2005) The metabolic syndrome--a new worldwide definition., *Lancet* 366, 1059-1062.
85. Alberti, G., Zimmet, P., Shaw, J., and Grundy, S. M. (2006) The IDF consensus worldwide definition of the Metabolic Syndrome, Brussels.
86. Alberti, K., Zimmet, P., and Shaw, J. (2006) Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation., *Diabet Med* 23, 469-480.
87. Matthews, D., Hosker, J., Rudenski, A., Naylor, B., Treacher, D., and Turner, R. (1985) Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man., *Diabetologia* 28, 412-419.
88. Wallace, T., and Matthews, D. (2002) The assessment of insulin resistance in man., *Diabet Med* 19, 527-534.
89. Devaraj, S., Rosenson, R. S., and Jialal, I. (2004) Metabolic syndrome: an appraisal of the pro-inflammatory and procoagulant status, *Endocrinol Metab Clin North Am.* 33, 431-453, table of contents.
90. Ross, R. (1993) The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s., *Nature* 362, 801-809.
91. Ross, R. (1999) Atherosclerosis--an inflammatory disease., *N Engl J Med* 340, 115-126.
92. Libby, P. Inflammation in atherosclerosis., *Nature* 420, 868-874.
93. Tracy, R. (1999) Inflammation markers and coronary heart disease., *Curr Opin Lipidol* 10, 435-441.
94. Rifai, N., and Ridker, P. (2001) High-sensitivity C-reactive protein: a novel and promising marker of coronary heart disease., *Clin Chem* 47, 403-411.
95. Jialal, I., and Devaraj, S. (2003) Role of C-reactive protein in the assessment of cardiovascular risk., *Am J Cardiol* 91, 200-202.
96. Festa, A., D'Agostino, R. J., Howard, G., Mykkänen, L., Tracy, R., and Haffner, S. (2000) Chronic subclinical inflammation as part of

- the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 102, 42-47.
97. Fröhlich, M., Imhof, A., Berg, G., Hutchinson, W., Pepys, M., Boeing, H., Mücke, R., Brenner, H., and Koenig, W. (2000) Association between C-reactive protein and features of the metabolic syndrome: a population-based study., *Diabetes Care* 23, 1835-1839.
 98. Pickup, J., Mattock, M., Chusney, G., and Burt, D. (1997) NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute-phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X., *Diabetologia* 40, 1286-1292.
 99. Yudkin, J., Kumari, M., Humphries, S., and Mohamed-Ali, V. (2000) Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link?, *Atherosclerosis* 148, 209-214.
 100. Ford, E. (2003) The metabolic syndrome and C-reactive protein, fibrinogen, and leukocyte count: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey., *Atherosclerosis* 168, 351-358.
 101. Ridker, P. (2003) Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention., *Circulation* 107, 363-369.
 102. Forouhi, N., Sattar, N., and McKeigue, P. (2001) Relation of C-reactive protein to body fat distribution and features of the metabolic syndrome in Europeans and South Asians., *Int J Obes Relat Metab Disord* 25, 1327-1331.
 103. Lemieux, I., Pascot, A., Prud'homme, D., Alméras, N., Bogaty, P., Nadeau, A., Bergeron, J., and Després, J. (2001) Elevated C-reactive protein: another component of the atherothrombotic profile of abdominal obesity., *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 21, 961-967.
 104. Pradhan, A., Manson, J., Rifai, N., Buring, J., and Ridker, P. (2001) C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus., *JAMA* 286, 327-334.
 105. Freeman, D., Norrie, J., Caslake, M., Gaw, A., Ford, I., Lowe, G., O'Reilly, D., Packard, C., and Sattar, N. (2002) C-reactive protein is

- an independent predictor of risk for the development of diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study., *Diabetes* 51, 1596-1600.
106. Han, T., Sattar, N., Williams, K., Gonzalez-Villalpando, C., Lean, M., and Haffner, S. (2002) Prospective study of C-reactive protein in relation to the development of diabetes and metabolic syndrome in the Mexico City Diabetes Study., *Diabetes Care* 25, 2016-2021.
 107. Barzilay, J., Abraham, L., Heckbert, S., Cushman, M., Kuller, L., Resnick, H., and Tracy, R. (2001) The relation of markers of inflammation to the development of glucose disorders in the elderly: the Cardiovascular Health Study., *Diabetes* 50, 2384-2389.
 108. Wellen, K., and Hotamisligil, G. (2003) Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue., *J Clin Invest* 112, 1785-1788.
 109. Kondo, H., Shimomura, I., Matsukawa, Y., Kumada, M., Takahashi, M., Matsuda, M., Ouchi, N., Kihara, S., Kawamoto, T., Sumitsuji, S., Funahashi, T., and Matsuzawa, Y. (2002) Association of adiponectin mutation with type 2 diabetes: a candidate gene for the insulin resistance syndrome., *Diabetes* 51, 2325-2328.
 110. Weyer, C., Funahashi, T., Tanaka, S., Hotta, K., Matsuzawa, Y., Pratley, R., and Tataranni, P. (2001) Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia., *J Clin Endocrinol Metab* 86, 1930-1935.
 111. Matsuzawa, Y., Funahashi, T., Kihara, S., and Shimomura, I. (2004) Adiponectin and metabolic syndrome., *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24, 29-33.
 112. Baumann, H., and Gauldie, J. (1994) The acute phase response., *Immunol Today* 15, 74-80.
 113. Gabay, C., and Kushner, I. (1999) Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation., *N Engl J Med* 340, 448-454.
 114. Heinrich, P., Castell, J., and Andus, T. (1990) Interleukin-6 and the acute phase response., *Biochem J* 265, 621-636.

115. Fasshauer, M., and Paschke, R. (2003) Regulation of adipocytokines and insulin resistance., *Diabetologia* 46, 1594-1603.
116. McCarty, M. (1999) Interleukin-6 as a central mediator of cardiovascular risk associated with chronic inflammation, smoking, diabetes, and visceral obesity: down-regulation with essential fatty acids, ethanol and pentoxifylline., *Med Hypotheses* 52, 465-477.
117. Aldhahi, W., and Hamdy, O. (2003) Adipokines, inflammation, and the endothelium in diabetes., *Curr Diab Rep* 3, 293-298.
118. Vozarova, B., Weyer, C., Hanson, K., Tataranni, P., Bogardus, C., and Pratley, R. (2001) Circulating interleukin-6 in relation to adiposity, insulin action, and insulin secretion., *Obes Res* 9, 414-417.
119. Fried, S., Bunkin, D., and Greenberg, A. (1998) Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid., *J Clin Endocrinol Metab* 83, 847-850.
120. Yudkin, J., Stehouwer, C., Emeis, J., and Coppel, S. (1999) C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue?, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19, 972-978.
121. Hotamisligil, G., Budavari, A., Murray, D., and Spiegelman, B. (1994) Reduced tyrosine kinase activity of the insulin receptor in obesity-diabetes. Central role of tumor necrosis factor- α ., *J Clin Invest* 94, 1543-1549.
122. Hardardóttir, I., Grünfeld, C., and Feingold, K. (1994) Effects of endotoxin and cytokines on lipid metabolism., *Curr Opin Lipidol* 5, 207-215.
123. Kawakami, M., Pekala, P., Lane, M., and Cerami, A. (1982) Lipoprotein lipase suppression in 3T3-L1 cells by an endotoxin-induced mediator from exudate cells., *Proc Natl Acad Sci U S A* 79, 912-916.
124. Kern, P., Saghizadeh, M., Ong, J., Bosch, R., Deem, R., and Simolo, R. (1995) The expression of tumor necrosis factor in

- human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase., *J Clin Invest* 95, 2111-2119.
125. van der Poll, T., van Deventer, S., Pasterkamp, G., van Mourik, J., Büller, H., and ten Cate, J. (1992) Tumor necrosis factor induces von Willebrand factor release in healthy humans., *Thromb Haemost* 67, 623-626.
126. Hotamisligil, G., Shargill, N., and Spiegelman, B. (1993) Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance., *Science* 259, 87-91.
127. Dandona, P., Weinstock, R., Thusu, K., Abdel-Rahman, E., Aljada, A., and Wadden, T. (1998) Tumor necrosis factor- α in sera of obese patients: fall with weight loss., *J Clin Endocrinol Metab* 83, 2907-2910.
128. Arner, P. (2003) The adipocyte in insulin resistance: key molecules and the impact of the thiazolidinediones., *Trends Endocrinol Metab* 14, 137-145.
129. Fernández-Real, J., and Ricart, W. (1999) Insulin resistance and inflammation in an evolutionary perspective: the contribution of cytokine genotype/phenotype to thriftiness., *Diabetologia* 42, 1367-1374.
130. Vague, P., Juhan-Vague, I., Chabert, V., Alessi, M., and Atlan, C. (1989) Fat distribution and plasminogen activator inhibitor activity in nondiabetic obese women., *Metabolism* 38, 913-915.
131. McGill, J., Schneider, D., Arfken, C., Lucore, C., and Sobel, B. (1994) Factors responsible for impaired fibrinolysis in obese subjects and NIDDM patients., *Diabetes* 43, 104-109.
132. Janand-Delenne, B., Chagnaud, C., Raccah, D., Alessi, M., Juhan-Vague, I., and Vague, P. (1998) Visceral fat as a main determinant of plasminogen activator inhibitor 1 level in women., *Int J Obes Relat Metab Disord* 22, 312-317.
133. Sakkinen, P., Wahl, P., Cushman, M., Lewis, M., and Tracy, R. (2000) Clustering of procoagulation, inflammation, and fibrinolysis variables with metabolic factors in insulin resistance syndrome., *Am J Epidemiol* 152, 897-907.

134. Juhan-Vague, I., Pyke, S., Alessi, M., Jespersen, J., Haverkate, F., and Thompson, S. (1996) Fibrinolytic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. ECAT Study Group. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities., *Circulation* 94, 2057-2063.
135. Mykkänen, L., Rönnemaa, T., Marniemi, J., Haffner, S., Bergman, R., and Laakso, M. (1994) Insulin sensitivity is not an independent determinant of plasma plasminogen activator inhibitor-1 activity., *Arterioscler Thromb* 14, 1264-1271.
136. Festa, A., D'Agostino, R. J., Mykkänen, L., Tracy, R., Howard, B., and Haffner, S. (1999) Low-density lipoprotein particle size is inversely related to plasminogen activator inhibitor-1 levels. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study., *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19, 605-610.
137. Sironi, L., Mussoni, L., Prati, L., Baldassarre, D., Camera, M., Banfi, C., and Tremoli, E. (1996) Plasminogen activator inhibitor type-1 synthesis and mRNA expression in HepG2 cells are regulated by VLDL., *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 16, 89-96.
138. Fattal, P., Schneider, D., Sobel, B., and Billadello, J. (1992) Post-transcriptional regulation of expression of plasminogen activator inhibitor type 1 mRNA by insulin and insulin-like growth factor 1., *J Biol Chem* 267, 12412-12415.
139. Schneider, D., Nordt, T., and Sobel, B. (1992) Stimulation by proinsulin of expression of plasminogen activator inhibitor type-I in endothelial cells., *Diabetes* 41, 890-895.
140. Nordt, T., Klassen, K., Schneider, D., and Sobel, B. (1993) Augmentation of synthesis of plasminogen activator inhibitor type-1 in arterial endothelial cells by glucose and its implications for local fibrinolysis., *Arterioscler Thromb* 13, 1822-1828.
141. Alessi, M., Bastelica, D., Mavri, A., Morange, P., Berthet, B., Grino, M., and Juhan-Vague, I. (2003) Plasma PAI-1 levels are more strongly related to liver steatosis than to adipose tissue accumulation., *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23, 1262-1268.

142. Cigolini, M., Targher, G., Bergamo Andreis, I., Tonoli, M., Agostino, G., and De Sandre, G. (1996) Visceral fat accumulation and its relation to plasma hemostatic factors in healthy men., *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 16, 368-374.
143. Marchesini, G., Brizi, M., Morselli-Labate, A., Bianchi, G., Bugianesi, E., McCullough, A., Forlani, G., and Melchionda, N. (1999) Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance., *Am J Med* 107, 450-455.
144. Banfi, C., Mussoni, L., Risé, P., Cattaneo, M., Vicentini, L., Battaini, F., Galli, C., and Tremoli, E. (1999) Very low density lipoprotein-mediated signal transduction and plasminogen activator inhibitor type 1 in cultured HepG2 cells., *Circ Res* 85, 208-217.
145. Godsland, I., Crook, D., Proudler, A., and Stevenson, J. (2005) Hemostatic risk factors and insulin sensitivity, regional body fat distribution, and the metabolic syndrome., *J Clin Endocrinol Metab* 90, 190-197.
146. Umemura, S., Nyui, N., Tamura, K., Hibi, K., Yamaguchi, S., Nakamaru, M., Ishigami, T., Yabana, M., Kihara, M., Inoue, S., and Ishii, M. (1997) Plasma angiotensinogen concentrations in obese patients., *Am J Hypertens* 10, 629-633.
147. Engeli, S., Gorzelniak, K., Kreutz, R., Runkel, N., Distler, A., and Sharma, A. (1999) Co-expression of renin-angiotensin system genes in human adipose tissue., *J Hypertens* 17, 555-560.
148. Skurk, T., Lee, Y., Röhrig, K., and Hauner, H. (2001) Effect of angiotensin peptides on PAI-1 expression and production in human adipocytes., *Horm Metab Res* 33, 196-200.
149. Conlan, M., Folsom, A., Finch, A., Davis, C., Sorlie, P., Marcucci, G., and Wu, K. (1993) Associations of factor VIII and von Willebrand factor with age, race, sex, and risk factors for atherosclerosis. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study., *Thromb Haemost* 70, 380-385.
150. Cushman, M., Yanez, D., Psaty, B., Fried, L., Heiss, G., Lee, M., Polak, J., Savage, P., and Tracy, R. (1996) Association of fibrinogen and coagulation factors VII and VIII with cardiovascular

- risk factors in the elderly: the Cardiovascular Health Study. Cardiovascular Health Study Investigators., *Am J Epidemiol* 143, 665-676.
151. De Pergola, G., De Mitrio, V., Giorgino, F., Sciaraffia, M., Minenna, A., Di Bari, L., Pannacciulli, N., and Giorgino, R. (1997) Increase in both pro-thrombotic and anti-thrombotic factors in obese premenopausal women: relationship with body fat distribution., *Int J Obes Relat Metab Disord* 21, 527-535.
 152. Duncan, B., Schmidt, M., Chambless, L., Folsom, A., Carpenter, M., and Heiss, G. (2000) Fibrinogen, other putative markers of inflammation, and weight gain in middle-aged adults--the ARIC study. Atherosclerosis Risk in Communities., *Obes Res* 8, 279-286.
 153. Mitropoulos, K., Miller, G., Reeves, B., Wilkes, H., and Cruickshank, J. (1989) Factor VII coagulant activity is strongly associated with the plasma concentration of large lipoprotein particles in middle-aged men., *Atherosclerosis* 76, 203-208.
 154. Carvalho de Sousa, J., Bruckert, E., Giral, P., Soria, C., Chapman, J., Truffert, J., Dairou, F., De Gennes, J., and Caen, J. (1989) Coagulation factor VII and plasma triglycerides. Decreased catabolism as a possible mechanism of factor VII hyperactivity., *Haemostasis* 19, 125-130.
 155. Silveira, A., Karpe, F., Blombäck, M., Steiner, G., Walldius, G., and Hamsten, A. (1994) Activation of coagulation factor VII during alimentary lipemia., *Arterioscler Thromb* 14, 60-69.
 156. Kario, K., Nago, N., Kayaba, K., Saegusa, T., Matsuo, H., Goto, T., Tsutsumi, A., Ishikawa, S., Kuroda, T., Miyamoto, T., Matsuo, T., and Shimada, K. (1996) Characteristics of the insulin resistance syndrome in a Japanese population. The Jichi Medical School Cohort Study., *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 16, 269-274.
 157. Zahavi, J., Betteridge, J., Jones, N., Galton, D., and Kakkar, V. (1981) Enhanced in vivo platelet release reaction and malondialdehyde formation in patients with hyperlipidemia., *Am J Med* 70, 59-64.

158. Lowe, G., Drummond, M., Third, J., Bremner, W., Forbes, C., Prentice, C., and Lawrie, T. (1980) Increased plasma fibrinogen and platelet-aggregates in type II hyperlipoproteinaemia., *Thromb Haemost* 42, 1503-1507.
159. Trovati, M., Mularoni, E., Burzacca, S., Ponziani, M., Massucco, P., Mattiello, L., Piretto, V., Cavalot, F., and Anfossi, G. (1995) Impaired insulin-induced platelet antiaggregating effect in obesity and in obese NIDDM patients., *Diabetes* 44, 1318-1322.
160. Mertens, I., and Van Gaal, L. F. (2002) Obesity, haemostasis and the fibrinolytic system, *Obes Rev.* 3, 85-101.
161. Kareinen, A., Viitanen, L., Halonen, P., Lehto, S., and Laakso, M. (2001) Cardiovascular risk factors associated with insulin resistance cluster in families with early-onset coronary heart disease., *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 21, 1346-1352.
162. Juhan-Vague, I., Thompson, S., and Jespersen, J. (1993) Involvement of the hemostatic system in the insulin resistance syndrome. A study of 1500 patients with angina pectoris. The ECAT Angina Pectoris Study Group., *Arterioscler Thromb* 13, 1865-1873.
163. Eliasson, M., Røder, M., Dinesen, B., Evrin, P., and Lindahl, B. (1997) Proinsulin, intact insulin, and fibrinolytic variables and fibrinogen in healthy subjects. A population study., *Diabetes Care* 20, 1252-1255.
164. Raynaud, E., Pérez-Martin, A., Brun, J., Aïssa-Benhaddad, A., Fédou, C., and Mercier, J. (2000) Relationships between fibrinogen and insulin resistance., *Atherosclerosis* 150, 365-370.
165. Andersen, P., Nilsen, D., Lyberg Beckmann, S., Holme, I., and Hjermann, I. (1988) Increased fibrinolytic potential after diet intervention in healthy coronary high-risk individuals., *Acta Med Scand* 223, 499-506.
166. Primrose, J. N., Davies, J. A., Prentice, C. R., Hughes, R., and Johnston, D. (1992) Reduction in factor VII, fibrinogen and plasminogen activator inhibitor-1 activity after surgical treatment of morbid obesity, *Thromb Haemost.* 68, 396-399.

167. Huisveld, I., Leenen, R., and Kooy, K. (1990) Body composition and weight reduction in relation to antigen and activity of plasminogen activator inhibitor (PAI-I) in overweight individuals, *Fibrinolysis 4 (suppl 2)*, 84-85.
168. Juhan-Vague, I., Alessi, M., and Vague, P. (1991) Increased plasma plasminogen activator inhibitor 1 levels. A possible link between insulin resistance and atherothrombosis., *Diabetologia 34*, 457-462.
169. Taskinen, M. (2003) Diabetic dyslipidaemia: from basic research to clinical practice., *Diabetologia 46*, 733-749.
170. Ginsberg, H. (2000) Insulin resistance and cardiovascular disease., *J Clin Invest 106*, 453-458.
171. Arner, P. (2005) Human fat cell lipolysis: biochemistry, regulation and clinical role., *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 19*, 471-482.
172. Kraemer, F., and Shen, W. (2002) Hormone-sensitive lipase: control of intracellular tri-(di-)acylglycerol and cholesteryl ester hydrolysis., *J Lipid Res 43*, 1585-1594.
173. Adiels, M., Borén, J., Caslake, M., Stewart, P., Soro, A., Westerbacka, J., Wennberg, B., Olofsson, S., Packard, C., and Taskinen, M. (2005) Overproduction of VLDL1 driven by hyperglycemia is a dominant feature of diabetic dyslipidemia., *Arterioscler Thromb Vasc Biol 25*, 1697-1703.
174. Ginsberg, H., Zhang, Y., and Hernandez-Ono, A. (2006) Metabolic syndrome: focus on dyslipidemia., *Obesity (Silver Spring) 14 Suppl 1*, 41S-49S.
175. Lewis, G. (1997) Fatty acid regulation of very low density lipoprotein production., *Curr Opin Lipidol 8*, 146-153.
176. Julius, U. (2003) Influence of plasma free fatty acids on lipoprotein synthesis and diabetic dyslipidemia., *Exp Clin Endocrinol Diabetes 111*, 246-250.
177. Qureshi, K., and Abrams, G. (2007) Metabolic liver disease of obesity and role of adipose tissue in the pathogenesis of

- nonalcoholic fatty liver disease., *World J Gastroenterol* 13, 3540-3553.
178. Horton, J., Goldstein, J., and Brown, M. (2002) SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver., *J Clin Invest* 109, 1125-1131.
179. Yamashita, H., Takenoshita, M., Sakurai, M., Bruick, R., Henzel, W., Shillinglaw, W., Arnot, D., and Uyeda, K. (2001) A glucose-responsive transcription factor that regulates carbohydrate metabolism in the liver., *Proc Natl Acad Sci U S A* 98, 9116-9121.
180. Flier, J. (2004) Obesity wars: molecular progress confronts an expanding epidemic., *Cell* 116, 337-350.
181. Kojima, M., Hosoda, H., Date, Y., Nakazato, M., Matsuo, H., and Kangawa, K. (1999) Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach., *Nature* 402, 656-660.
182. Date, Y., Kojima, M., Hosoda, H., Sawaguchi, A., Mondal, M., Suganuma, T., Matsukura, S., Kangawa, K., and Nakazato, M. (2000) Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans., *Endocrinology* 141, 4255-4261.
183. Ariyasu, H., Takaya, K., Tagami, T., Ogawa, Y., Hosoda, K., Akamizu, T., Suda, M., Koh, T., Natsui, K., Toyooka, S., Shirakami, G., Usui, T., Shimatsu, A., Doi, K., Hosoda, H., Kojima, M., Kangawa, K., and Nakao, K. (2001) Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans., *J Clin Endocrinol Metab* 86, 4753-4758.
184. Lee, H., Wang, G., Englander, E., Kojima, M., and Greeley, G. J. (2002) Ghrelin, a new gastrointestinal endocrine peptide that stimulates insulin secretion: enteric distribution, ontogeny, influence of endocrine, and dietary manipulations., *Endocrinology* 143, 185-190.
185. Sakata, I., Nakamura, K., Yamazaki, M., Matsubara, M., Hayashi, Y., Kangawa, K., and Sakai, T. (2002) Ghrelin-producing cells exist

- as two types of cells, closed- and opened-type cells, in the rat gastrointestinal tract., *Peptides* 23, 531-536.
186. Gnanapavan, S., Kola, B., Bustin, S., Morris, D., McGee, P., Fairclough, P., Bhattacharya, S., Carpenter, R., Grossman, A., and Korbonits, M. (2002) The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans., *J Clin Endocrinol Metab* 87, 2988.
 187. van der Lely, A., Tschöp, M., Heiman, M., and Ghigo, E. (2004) Biological, physiological, pathophysiological, and pharmacological aspects of ghrelin., *Endocr Rev* 25, 426-457.
 188. Tschöp, M., Smiley, D., and Heiman, M. (2000) Ghrelin induces adiposity in rodents., *Nature* 407, 908-913.
 189. Kamegai, J., Tamura, H., Shimizu, T., Ishii, S., Sugihara, H., and Wakabayashi, I. (2000) Central effect of ghrelin, an endogenous growth hormone secretagogue, on hypothalamic peptide gene expression., *Endocrinology* 141, 4797-4800.
 190. Wren, A., Seal, L., Cohen, M., Brynes, A., Frost, G., Murphy, K., Dhillo, W., Ghatei, M., and Bloom, S. (2001) Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans., *J Clin Endocrinol Metab* 86, 5992.
 191. Wren, A., Small, C., Abbott, C., Dhillo, W., Seal, L., Cohen, M., Batterham, R., Taheri, S., Stanley, S., Ghatei, M., and Bloom, S. (2001) Ghrelin causes hyperphagia and obesity in rats., *Diabetes* 50, 2540-2547.
 192. Tschöp, M., Weyer, C., Tataranni, P., Devanarayan, V., Ravussin, E., and Heiman, M. (2001) Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity., *Diabetes* 50, 707-709.
 193. Shiiya, T., Nakazato, M., Mizuta, M., Date, Y., Mondal, M., Tanaka, M., Nozoe, S., Hosoda, H., Kangawa, K., and Matsukura, S. (2002) Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion., *J Clin Endocrinol Metab* 87, 240-244.
 194. Cummings, D., Weigle, D., Frayo, R., Breen, P., Ma, M., Dellinger, E., and Purnell, J. (2002) Plasma ghrelin levels after diet-induced

- weight loss or gastric bypass surgery., *N Engl J Med* 346, 1623-1630.
195. Fan, W., Boston, B., Kesterson, R., Hruby, V., and Cone, R. (1997) Role of melanocortinergic neurons in feeding and the agouti obesity syndrome., *Nature* 385, 165-168.
 196. Batterham, R., Cowley, M., Small, C., Herzog, H., Cohen, M., Dakin, C., Wren, A., Brynes, A., Low, M., Ghatei, M., Cone, R., and Bloom, S. (2002) Gut hormone PYY(3-36) physiologically inhibits food intake., *Nature* 418, 650-654.
 197. Ollmann, M., Wilson, B., Yang, Y., Kerns, J., Chen, Y., Gantz, I., and Barsh, G. (1997) Antagonism of central melanocortin receptors in vitro and in vivo by agouti-related protein., *Science* 278, 135-138.
 198. Cowley, M., Smith, R., Diano, S., Tschöp, M., Pronchuk, N., Grove, K., Strasburger, C., Bidlingmaier, M., Esterman, M., Heiman, M., Garcia-Segura, L., Nillni, E., Mendez, P., Low, M., Sotonyi, P., Friedman, J., Liu, H., Pinto, S., Colmers, W., Cone, R., and Horvath, T. (2003) The distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis., *Neuron* 37, 649-661.
 199. Loftus, T., Jaworsky, D., Frehywot, G., Townsend, C., Ronnett, G., Lane, M., and Kuhajda, F. (2000) Reduced food intake and body weight in mice treated with fatty acid synthase inhibitors., *Science* 288, 2379-2381.
 200. Lam, T., Gutierrez-Juarez, R., Poci, A., Bhanot, S., Tso, P., Schwartz, G., and Rossetti, L. (2007) Brain glucose metabolism controls the hepatic secretion of triglyceride-rich lipoproteins., *Nat Med* 13, 171-180.
 201. Zhang, F., Basinski, M., Beals, J., Briggs, S., Churgay, L., Clawson, D., DiMarchi, R., Furman, T., Hale, J., Hsiung, H., Schoner, B., Smith, D., Zhang, X., Wery, J., and Schevitz, R. (1997) Crystal structure of the obese protein leptin-E100., *Nature* 387, 206-209.
 202. Jéquier, E. (2002) Leptin signaling, adiposity, and energy balance., *Ann N Y Acad Sci* 967, 379-388.

203. Wanless, I., and Lentz, J. (1990) Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors., *Hepatology* 12, 1106-1110.
204. Reid, A. (2001) Nonalcoholic steatohepatitis., *Gastroenterology* 121, 710-723.
205. García-Monzón, C., Martín-Pérez, E., Iacono, O., Fernández-Bermejo, M., Majano, P., Apolinario, A., Larrañaga, E., and Moreno-Otero, R. (2000) Characterization of pathogenic and prognostic factors of nonalcoholic steatohepatitis associated with obesity., *J Hepatol* 33, 716-724.
206. Day, C., and James, O. (1998) Steatohepatitis: a tale of two "hits"?, *Gastroenterology* 114, 842-845.
207. Harrison, S., and Di Bisceglie, A. (2003) Advances in the understanding and treatment of nonalcoholic fatty liver disease., *Drugs* 63, 2379-2394.
208. Clark, J., Brancati, F., and Diehl, A. (2002) Nonalcoholic fatty liver disease., *Gastroenterology* 122, 1649-1657.
209. Nomura, H., Kashiwagi, S., Hayashi, J., Kajiyama, W., Tani, S., and Goto, M. (1988) Prevalence of fatty liver in a general population of Okinawa, Japan., *Jpn J Med* 27, 142-149.
210. Bellentani, S., Saccoccio, G., Masutti, F., Crocè, L., Brandi, G., Sasso, F., Cristanini, G., and Tiribelli, C. (2000) Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy., *Ann Intern Med* 132, 112-117.
211. Gupte, P., Amarapurkar, D., Agal, S., Bajjal, R., Kulshrestha, P., Pramanik, S., Patel, N., Madan, A., Amarapurkar, A., and Hafeezunnisa. (2004) Non-alcoholic steatohepatitis in type 2 diabetes mellitus., *J Gastroenterol Hepatol* 19, 854-858.
212. Jimba, S., Nakagami, T., Takahashi, M., Wakamatsu, T., Hirota, Y., Iwamoto, Y., and Wasada, T. (2005) Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with impaired glucose metabolism in Japanese adults., *Diabet Med* 22, 1141-1145.

213. Dixon, J., Bhathal, P., and O'Brien, P. (2001) Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese., *Gastroenterology* 121, 91-100.
214. Ratziu, V., Giral, P., Charlotte, F., Bruckert, E., Thibault, V., Theodorou, I., Khalil, L., Turpin, G., Opolon, P., and Poynard, T. (2000) Liver fibrosis in overweight patients., *Gastroenterology* 118, 1117-1123.
215. Banerji, M., Buckley, M., Chaiken, R., Gordon, D., Lebovitz, H., and Kral, J. (1995) Liver fat, serum triglycerides and visceral adipose tissue in insulin-sensitive and insulin-resistant black men with NIDDM., *Int J Obes Relat Metab Disord* 19, 846-850.
216. Marchesini, G., Brizi, M., Bianchi, G., Tomassetti, S., Bugianesi, E., Lenzi, M., McCullough, A., Natale, S., Forlani, G., and Melchionda, N. (2001) Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome., *Diabetes* 50, 1844-1850.
217. Marceau, P., Biron, S., Hould, F., Marceau, S., Simard, S., Thung, S., and Kral, J. (1999) Liver pathology and the metabolic syndrome X in severe obesity., *J Clin Endocrinol Metab* 84, 1513-1517.
218. Browning, J., Szczepaniak, L., Dobbins, R., Nuremberg, P., Horton, J., Cohen, J., Grundy, S., and Hobbs, H. (2004) Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity., *Hepatology* 40, 1387-1395.
219. Marchesini, G., Bugianesi, E., Forlani, G., Cerrelli, F., Lenzi, M., Manini, R., Natale, S., Vanni, E., Villanova, N., Melchionda, N., and Rizzetto, M. (2003) Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome., *Hepatology* 37, 917-923.
220. Chitturi, S., Abeygunasekera, S., Farrell, G., Holmes-Walker, J., Hui, J., Fung, C., Karim, R., Lin, R., Samarasinghe, D., Liddle, C., Weltman, M., and George, J. (2002) NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome., *Hepatology* 35, 373-379.
221. Hanley, A., Williams, K., Festa, A., Wagenknecht, L., D'Agostino, R. J., Kempf, J., Zinman, B., Haffner, S., and study, i. r. a. (2004)

- Elevations in markers of liver injury and risk of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study., *Diabetes* 53, 2623-2632.
222. Sattar, N., Scherbakova, O., Ford, I., O'Reilly, D., Stanley, A., Forrest, E., Macfarlane, P., Packard, C., Cobbe, S., Shepherd, J., and study, w. o. S. c. p. (2004) Elevated alanine aminotransferase predicts new-onset type 2 diabetes independently of classical risk factors, metabolic syndrome, and C-reactive protein in the west of Scotland coronary prevention study., *Diabetes* 53, 2855-2860.
223. Esteve-Lafuente, E., and Ricart-Engel, W. (2006) Esteatosis hepática y resistencia a la insulina: ¿qué ocurre primero?, *Clin Invest Arterioscl* 18 Supl. 1, 72-82.
224. Bugianesi, E., McCullough, A., and Marchesini, G. (2005) Insulin resistance: a metabolic pathway to chronic liver disease., *Hepatology* 42, 987-1000.
225. Tiikkainen, M., Häkkinen, A., Korshennikova, E., Nyman, T., Mäkimattila, S., and Yki-Järvinen, H. (2004) Effects of rosiglitazone and metformin on liver fat content, hepatic insulin resistance, insulin clearance, and gene expression in adipose tissue in patients with type 2 diabetes., *Diabetes* 53, 2169-2176.
226. Fernández-Real, J., and Ricart, W. (2003) Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome., *Endocr Rev* 24, 278-301.
227. Kugelmas, M., Hill, D., Vivian, B., Marsano, L., and McClain, C. (2003) Cytokines and NASH: a pilot study of the effects of lifestyle modification and vitamin E., *Hepatology* 38, 413-419.
228. Bahcecioglu, I., Yalniz, M., Ataseven, H., Ilhan, N., Ozercan, I., Seckin, D., and Sahin, K. (2005) Levels of serum hyaluronic acid, TNF-alpha and IL-8 in patients with nonalcoholic steatohepatitis., *Hepatogastroenterology* 52, 1549-1553.
229. López-Bermejo, A., Bosch, M., Recasens, M., Biarnés, J., Esteve, E., Casamitjana, R., Vendrell, J., Ricart, W., and Fernández-Real, J. (2005) Potential role of interleukin-18 in liver disease associated with insulin resistance., *Obes Res* 13, 1925-1931.

230. Capron, J., Delamarre, J., Dupas, J., Braillon, A., Degott, C., and Quenum, C. (1982) Fasting in obesity: another cause of liver injury with alcoholic hyaline?, *Dig Dis Sci* 27, 265-268.
231. Andersen, T., Gluud, C., Franzmann, M., and Christoffersen, P. (1991) Hepatic effects of dietary weight loss in morbidly obese subjects., *J Hepatol* 12, 224-229.
232. Eriksson, S., Eriksson, K., and Bondesson, L. (1986) Nonalcoholic steatohepatitis in obesity: a reversible condition., *Acta Med Scand* 220, 83-88.
233. Keefe, E., Adesman, P., Stenzel, P., and Palmer, R. (1987) Steatosis and cirrhosis in an obese diabetic. Resolution of fatty liver by fasting., *Dig Dis Sci* 32, 441-445.
234. James, O., and Day, C. (1999) Non-alcoholic steatohepatitis: another disease of affluence., *Lancet* 353, 1634-1636.
235. Sheth, S., Gordon, F., and Chopra, S. (1997) Nonalcoholic steatohepatitis., *Ann Intern Med* 126, 137-145.
236. Palmer, M., and Schaffner, F. (1990) Effect of weight reduction on hepatic abnormalities in overweight patients., *Gastroenterology* 99, 1408-1413.
237. Luyckx, F., Scheen, A., Desai, C., Dewe, W., Gielen, J., and Lefebvre, P. (1998) Effects of gastroplasty on body weight and related biological abnormalities in morbid obesity., *Diabetes Metab* 24, 355-361.
238. Halverson, J., Zuckerman, G., Koehler, R., Gentry, K., Michael, H., and DeSchryver-Kecsckemeti, K. (1981) Gastric bypass for morbid obesity: a medical--surgical assessment., *Ann Surg* 194, 152-160.
239. Ranløv, I., and Hardt, F. (1990) Regression of liver steatosis following gastroplasty or gastric bypass for morbid obesity., *Digestion* 47, 208-214.
240. Silverman, E., Sapala, J., and Appelman, H. (1995) Regression of hepatic steatosis in morbidly obese persons after gastric bypass., *Am J Clin Pathol* 104, 23-31.

241. Helling, T., and Gurrarn, K. (2006) Nonalcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, and bariatric surgery: a review., *Surg Obes Relat Dis* 2, 213-220.
242. Neuschwander-Tetri, B., and Caldwell, S. (2003) Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference., *Hepatology* 37, 1202-1219.
243. Stampfer, M., Maclure, K., Colditz, G., Manson, J., and Willett, W. (1992) Risk of symptomatic gallstones in women with severe obesity., *Am J Clin Nutr* 55, 652-658.
244. Jørgensen, T. (1989) Abdominal symptoms and gallstone disease: an epidemiological investigation., *Hepatology* 9, 856-860.
245. Vezina, W., Paradis, R., Grace, D., Zimmer, R., Lamont, D., Rycroft, K., King, M., Hutton, L., and Chey, W. (1990) Increased volume and decreased emptying of the gallbladder in large (morbidly obese, tall normal, and muscular normal) people., *Gastroenterology* 98, 1000-1007.
246. Rich-Edwards, J., Goldman, M., Willett, W., Hunter, D., Stampfer, M., Colditz, G., and Manson, J. (1994) Adolescent body mass index and infertility caused by ovulatory disorder., *Am J Obstet Gynecol* 171, 171-177.
247. Diamanti-Kandarakis, E., and Bergiele, A. (2001) The influence of obesity on hyperandrogenism and infertility in the female., *Obes Rev* 2, 231-238.
248. Carroll, K. (1998) Obesity as a risk factor for certain types of cancer., *Lipids* 33, 1055-1059.
249. Bergström, A., Pisani, P., Tenet, V., Wolk, A., and Adami, H. (2001) Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe., *Int J Cancer* 91, 421-430.
250. Calle, E., Rodriguez, C., Walker-Thurmond, K., and Thun, M. (2003) Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults., *N Engl J Med* 348, 1625-1638.
251. Ruhl, C., and Everhart, J. (1999) Overweight, but not high dietary fat intake, increases risk of gastroesophageal reflux disease

- hospitalization: the NHANES I Epidemiologic Followup Study. First National Health and Nutrition Examination Survey., *Ann Epidemiol* 9, 424-435.
252. Renehan, A., Roberts, D., and Dive, C. (2008) Obesity and cancer: pathophysiological and biological mechanisms., *Arch Physiol Biochem* 114, 71-83.
 253. Roberts, D., Dive, C., and Renehan, A. (2010) Biological mechanisms linking obesity and cancer risk: new perspectives., *Annu Rev Med* 61, 301-316.
 254. Gustafson, D., Rothenberg, E., Blennow, K., Steen, B., and Skoog, I. (2003) An 18-year follow-up of overweight and risk of Alzheimer disease., *Arch Intern Med* 163, 1524-1528.
 255. Kalmijn, S., Foley, D., White, L., Burchfiel, C., Curb, J., Petrovitch, H., Ross, G., Havlik, R., and Launer, L. (2000) Metabolic cardiovascular syndrome and risk of dementia in Japanese-American elderly men. The Honolulu-Asia aging study., *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20, 2255-2260.
 256. Fitzgibbon, M., Stolley, M., and Kirschenbaum, D. (1993) Obese people who seek treatment have different characteristics than those who do not seek treatment., *Health Psychol* 12, 342-345.
 257. Rodin, J., Schank, D., and Striegel-Moore, R. (1989) Psychological features of obesity., *Med Clin North Am* 73, 47-66.
 258. Gortmaker, S., Must, A., Perrin, J., Sobol, A., and Dietz, W. (1993) Social and economic consequences of overweight in adolescence and young adulthood., *N Engl J Med* 329, 1008-1012.
 259. Mokdad, A., Ford, E., Bowman, B., Dietz, W., Vinicor, F., Bales, V., and Marks, J. (2003) Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001., *JAMA* 289, 76-79.
 260. Felson, D., Zhang, Y., Anthony, J., Naimark, A., and Anderson, J. (1992) Weight loss reduces the risk for symptomatic knee osteoarthritis in women. The Framingham Study., *Ann Intern Med* 116, 535-539.
 261. Tuomilehto, J., Zimmet, P., Wolf, E., Taylor, R., Ram, P., and King, H. (1988) Plasma uric acid level and its association with diabetes

- mellitus and some biologic parameters in a biracial population of Fiji., *Am J Epidemiol* 127, 321-336.
262. Sakhaee, K., and Maalouf, N. (2008) Metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis., *Semin Nephrol* 28, 174-180.
263. Obligado, S., and Goldfarb, D. (2008) The association of nephrolithiasis with hypertension and obesity: a review., *Am J Hypertens* 21, 257-264.
264. Locke, G. r., Talley, N., Fett, S., Zinsmeister, A., and Melton, L. r. (1999) Risk factors associated with symptoms of gastroesophageal reflux., *Am J Med* 106, 642-649.
265. Barak, N., Ehrenpreis, E., Harrison, J., and Sitrin, M. (2002) Gastroesophageal reflux disease in obesity: pathophysiological and therapeutic considerations., *Obes Rev* 3, 9-15.
266. Zheng, Z., Margolis, K., Liu, S., Tinker, L., Ye, W., and Investigators, W. s. H. I. (2008) Effects of estrogen with and without progestin and obesity on symptomatic gastroesophageal reflux., *Gastroenterology* 135, 72-81.
267. Nilsson, M., Johnsen, R., Ye, W., Hveem, K., and Lagergren, J. (2003) Obesity and estrogen as risk factors for gastroesophageal reflux symptoms., *JAMA* 290, 66-72.
268. Peppard, P., Young, T., Palta, M., Dempsey, J., and Skatrud, J. (2000) Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing., *JAMA* 284, 3015-3021.
269. Young, T., Skatrud, J., and Peppard, P. (2004) Risk factors for obstructive sleep apnea in adults., *JAMA* 291, 2013-2016.
270. Salvador, J., Iriarte, J., Silva, C., Gómez Ambrosi, J., Díez Caballero, A., and Frühbeck, G. [The obstructive sleep apnoea syndrome in obesity: a conspirator in the shadow], *Rev Med Univ Navarra* 48, 55-62.
271. Moser, N., Phillips, B., Berry, D., and Harbison, L. (1994) What is hypopnea, anyway?, *Chest* 105, 426-428.
272. Rajala, R., Partinen, M., Sane, T., Pelkonen, R., Huikuri, K., and Seppäläinen, A. (1991) Obstructive sleep apnoea syndrome in morbidly obese patients., *J Intern Med* 230, 125-129.

273. Vgontzas, A., Tan, T., Bixler, E., Martin, L., Shubert, D., and Kales, A. (1994) Sleep apnea and sleep disruption in obese patients., *Arch Intern Med* 154, 1705-1711.
274. Valencia-Flores, M., Orea, A., Castaño, V., Resendiz, M., Rosales, M., Rebollar, V., Santiago, V., Gallegos, J., Campos, R., González, J., Oseguera, J., García-Ramos, G., and Bliwise, D. (2000) Prevalence of sleep apnea and electrocardiographic disturbances in morbidly obese patients., *Obes Res* 8, 262-269.
275. Young, T., Peppard, P., and Gottlieb, D. (2002) Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective., *Am J Respir Crit Care Med* 165, 1217-1239.
276. JM, D. d. A. (2004) Tratamiento de la apnea del sueño: indicaciones y controversias, In *Trastornos respiratorios del sueño* (Álvarez-Sala, J., and González Mangado, N., Eds.) 1ª ed., pp 175-187, Ergon, Madrid.
277. Lopata, M., and Onal, E. (1982) Mass loading, sleep apnea, and the pathogenesis of obesity hypoventilation., *Am Rev Respir Dis* 126, 640-645.
278. (1999) Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation--a consensus conference report., *Chest* 116, 521-534.
279. Moloney, M. (2000) Dietary treatments of obesity., *Proc Nutr Soc* 59, 601-608.
280. Garaulet, M., and Pérez de Heredia, F. (2010) Behavioural therapy in the treatment of obesity (II): role of the Mediterranean diet., *Nutr Hosp* 25, 9-17.
281. Tsai, A., and Wadden, T. (2006) The evolution of very-low-calorie diets: an update and meta-analysis., *Obesity (Silver Spring)* 14, 1283-1293.
282. Garaulet, M., and Pérez de Heredia, F. (2009) Behavioural therapy in the treatment of obesity (I): new directions for clinical practice., *Nutr Hosp* 24, 629-639.

283. Flodgren, G., Deane, K., Dickinson, H., Kirk, S., Alberti, H., Beyer, F., Brown, J., Penney, T., Summerbell, C., and Eccles, M. (2010) Interventions to change the behaviour of health professionals and the organisation of care to promote weight reduction in overweight and obese people., *Cochrane Database Syst Rev* 3, CD000984.
284. Bray, G., and Tartaglia, L. (2000) Medicinal strategies in the treatment of obesity., *Nature* 404, 672-677.
285. Woo, T. (2009) Pharmacotherapy and surgery treatment for the severely obese adolescent., *J Pediatr Health Care* 23, 206-212; quiz 213-205.
286. Weigle, D. (2003) Pharmacological therapy of obesity: past, present, and future., *J Clin Endocrinol Metab* 88, 2462-2469.
287. Idelevich, E., Kirch, W., and Schindler, C. (2009) Current pharmacotherapeutic concepts for the treatment of obesity in adults., *Ther Adv Cardiovasc Dis* 3, 75-90.
288. Albrecht, R., and Pories, W. (1999) Surgical intervention for the severely obese., *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 13, 149-172.
289. (1992) Gastrointestinal surgery for severe obesity: National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement., *Am J Clin Nutr* 55, 615S-619S.
290. Deitel, M. (1998) Overview of operations for morbid obesity., *World J Surg* 22, 913-918.
291. Abu-Jaish, W., and Rosenthal, R. (2010) Sleeve gastrectomy: a new surgical approach for morbid obesity., *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 4, 101-119.
292. Rosen, D., Dakin, G., and Pomp, A. (2009) Sleeve gastrectomy., *Minerva Chir* 64, 285-295.
293. Kim, C., and Sarr, M. (1992) Severe reflux esophagitis after vertical banded gastroplasty for treatment of morbid obesity., *Mayo Clin Proc* 67, 33-35.
294. Nightengale, M., Sarr, M., Kelly, K., Jensen, M., Zinsmeister, A., and Palumbo, P. (1991) Prospective evaluation of vertical banded

- gastroplasty as the primary operation for morbid obesity., *Mayo Clin Proc* 66, 773-782.
295. MacLean, L., Rhode, B., and Forse, R. (1990) Late results of vertical banded gastroplasty for morbid and super obesity., *Surgery* 107, 20-27.
 296. Ramsey-Stewart, G. (1995) Vertical banded gastroplasty for morbid obesity: weight loss at short and long-term follow up., *Aust N Z J Surg* 65, 4-7.
 297. Balsiger, B., Poggio, J., Mai, J., Kelly, K., and Sarr, M. (2000) Ten and more years after vertical banded gastroplasty as primary operation for morbid obesity., *J Gastrointest Surg* 4, 598-605.
 298. Scopinaro, N., Adami, G., Marinari, G., Gianetta, E., Traverso, E., Friedman, D., Camerini, G., Baschieri, G., and Simonelli, A. (1998) Biliopancreatic diversion., *World J Surg* 22, 936-946.
 299. Brethauer, S., Chand, B., and Schauer, P. (2006) Risks and benefits of bariatric surgery: current evidence., *Cleve Clin J Med* 73, 993-1007.
 300. Christou, N., Sampalis, J., Liberman, M., Look, D., Auger, S., McLean, A., and MacLean, L. (2004) Surgery decreases long-term mortality, morbidity, and health care use in morbidly obese patients., *Ann Surg* 240, 416-423; discussion 423-414.
 301. DeMaria, E., Sugerman, H., Kellum, J., Meador, J., and Wolfe, L. (2002) Results of 281 consecutive total laparoscopic Roux-en-Y gastric bypasses to treat morbid obesity., *Ann Surg* 235, 640-645; discussion 645-647.
 302. Schauer, P., Burguera, B., Ikramuddin, S., Cottam, D., Gourash, W., Hamad, G., Eid, G., Mattar, S., Ramanathan, R., Barinas-Mitchel, E., Rao, R., Kuller, L., and Kelley, D. (2003) Effect of laparoscopic Roux-en Y gastric bypass on type 2 diabetes mellitus., *Ann Surg* 238, 467-484; discussion 484-465.
 303. Schauer, P., Ikramuddin, S., Gourash, W., Ramanathan, R., and Luketich, J. (2000) Outcomes after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity., *Ann Surg* 232, 515-529.

304. Wittgrove, A., and Clark, G. (2000) Laparoscopic gastric bypass, Roux-en-Y- 500 patients: technique and results, with 3-60 month follow-up., *Obes Surg* 10, 233-239.
305. Mattar, S., Velcu, L., Rabinovitz, M., Demetris, A., Krasinskas, A., Barinas-Mitchell, E., Eid, G., Ramanathan, R., Taylor, D., and Schauer, P. (2005) Surgically-induced weight loss significantly improves nonalcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome., *Ann Surg* 242, 610-617; discussion 618-620.
306. Sugerman, H., Sugerman, E., Wolfe, L., Kellum, J. J., Schweitzer, M., and DeMaria, E. (2001) Risks and benefits of gastric bypass in morbidly obese patients with severe venous stasis disease., *Ann Surg* 234, 41-46.
307. Sugerman, H., Felton, W. r., Sismanis, A., Kellum, J., DeMaria, E., and Sugerman, E. (1999) Gastric surgery for pseudotumor cerebri associated with severe obesity., *Ann Surg* 229, 634-640; discussion 640-632.
308. Eid, G., Cottam, D., Velcu, L., Mattar, S., Korytkowski, M., Gosman, G., Hindi, P., and Schauer, P. (2005) Effective treatment of polycystic ovarian syndrome with Roux-en-Y gastric bypass., *Surg Obes Relat Dis* 1, 77-80.
309. O'Brien, P., and Dixon, J. (2003) Lap-band: outcomes and results., *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 13, 265-270.
310. O'Brien, P., Dixon, J., Brown, W., Schachter, L., Chapman, L., Burn, A., Dixon, M., Scheinkestel, C., Halket, C., Sutherland, L., Korin, A., and Baquie, P. (2002) The laparoscopic adjustable gastric band (Lap-Band): a prospective study of medium-term effects on weight, health and quality of life., *Obes Surg* 12, 652-660.
311. Buchwald, H., Avidor, Y., Braunwald, E., Jensen, M., Pories, W., Fahrenbach, K., and Schoelles, K. (2004) Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis., *JAMA* 292, 1724-1737.
312. Fontaine, K., Redden, D., Wang, C., Westfall, A., and Allison, D. (2003) Years of life lost due to obesity., *JAMA* 289, 187-193.

313. Flum, D., and Dellinger, E. (2004) Impact of gastric bypass operation on survival: a population-based analysis., *J Am Coll Surg* 199, 543-551.
314. Olefsky, J., Reaven, G., and Farquhar, J. (1974) Effects of weight reduction on obesity. Studies of lipid and carbohydrate metabolism in normal and hyperlipoproteinemic subjects., *J Clin Invest* 53, 64-76.
315. Sörbris, R., Petersson, B., and Nilsson-Ehle, P. (1981) Effects of weight reduction on plasma lipoproteins and adipose tissue metabolism in obese subjects., *Eur J Clin Invest* 11, 491-498.
316. Colman, E., Katznel, L., Rogus, E., Coon, P., Muller, D., and Goldberg, A. (1995) Weight loss reduces abdominal fat and improves insulin action in middle-aged and older men with impaired glucose tolerance., *Metabolism* 44, 1502-1508.
317. Katznel, L., Bleecker, E., Colman, E., Rogus, E., Sorkin, J., and Goldberg, A. (1995) Effects of weight loss vs aerobic exercise training on risk factors for coronary disease in healthy, obese, middle-aged and older men. A randomized controlled trial., *JAMA* 274, 1915-1921.
318. Katznel, L., Coon, P., Dengel, J., and Goldberg, A. (1995) Effects of an American Heart Association step I diet and weight loss on lipoprotein lipid levels in obese men with silent myocardial ischemia and reduced high-density lipoprotein cholesterol., *Metabolism* 44, 307-314.
319. Andersen, R., Wadden, T., Bartlett, S., Vogt, R., and Weinstock, R. (1995) Relation of weight loss to changes in serum lipids and lipoproteins in obese women., *Am J Clin Nutr* 62, 350-357.
320. Kuusi, T., Saarinen, P., and Nikkilä, E. (1980) Evidence for the role of hepatic endothelial lipase in the metabolism of plasma high density lipoprotein₂ in man., *Atherosclerosis* 36, 589-593.
321. Shirai, K., Barnhart, R., and Jackson, R. (1981) Hydrolysis of human plasma high density lipoprotein 2- phospholipids and triglycerides by hepatic lipase., *Biochem Biophys Res Commun* 100, 591-599.

322. Purnell, J., Kahn, S., Albers, J., Nevin, D., Brunzell, J., and Schwartz, R. (2000) Effect of weight loss with reduction of intra-abdominal fat on lipid metabolism in older men., *J Clin Endocrinol Metab* 85, 977-982.
323. Goodpaster, B., Kelley, D., Wing, R., Meier, A., and Thaete, F. (1999) Effects of weight loss on regional fat distribution and insulin sensitivity in obesity., *Diabetes* 48, 839-847.
324. Riches, F., Watts, G., Naoumova, R., Kelly, J., Croft, K., and Thompson, G. (1998) Hepatic secretion of very-low-density lipoprotein apolipoprotein B-100 studied with a stable isotope technique in men with visceral obesity., *Int J Obes Relat Metab Disord* 22, 414-423.
325. Riches, F., Watts, G., Hua, J., Stewart, G., Naoumova, R., and Barrett, P. (1999) Reduction in visceral adipose tissue is associated with improvement in apolipoprotein B-100 metabolism in obese men., *J Clin Endocrinol Metab* 84, 2854-2861.
326. Zambon, A., Austin, M., Brown, B., Hokanson, J., and Brunzell, J. (1993) Effect of hepatic lipase on LDL in normal men and those with coronary artery disease., *Arterioscler Thromb* 13, 147-153.
327. Auwerx, J., Marzetta, C., Hokanson, J., and Brunzell, J. (1989) Large buoyant LDL-like particles in hepatic lipase deficiency., *Arteriosclerosis* 9, 319-325.
328. Lamarche, B., Tchernof, A., Moorjani, S., Cantin, B., Dagenais, G., Lupien, P., and Després, J. (1997) Small, dense low-density lipoprotein particles as a predictor of the risk of ischemic heart disease in men. Prospective results from the Québec Cardiovascular Study., *Circulation* 95, 69-75.
329. Stampfer, M., Krauss, R., Ma, J., Blanche, P., Holl, L., Sacks, F., and Hennekens, C. (1996) A prospective study of triglyceride level, low-density lipoprotein particle diameter, and risk of myocardial infarction., *JAMA* 276, 882-888.
330. Gardner, C., Fortmann, S., and Krauss, R. (1996) Association of small low-density lipoprotein particles with the incidence of coronary artery disease in men and women., *JAMA* 276, 875-881.

331. Zambon, A., Hokanson, J., Brown, B., and Brunzell, J. (1999) Evidence for a new pathophysiological mechanism for coronary artery disease regression: hepatic lipase-mediated changes in LDL density., *Circulation* 99, 1959-1964.
332. Podnos, Y., Jimenez, J., Wilson, S., Stevens, C., and Nguyen, N. (2003) Complications after laparoscopic gastric bypass: a review of 3464 cases., *Arch Surg* 138, 957-961.
333. Geerts, W., Pineo, G., Heit, J., Bergqvist, D., Lassen, M., Colwell, C., and Ray, J. (2004) Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy., *Chest* 126, 338S-400S.
334. Wille-Jørgensen, P., and Ott, P. (1990) Predicting failure of low-dose prophylactic heparin in general surgical procedures., *Surg Gynecol Obstet* 171, 126-130.
335. Heit, J. (2002) Venous thromboembolism epidemiology: implications for prevention and management., *Semin Thromb Hemost* 28 Suppl 2, 3-13.
336. Higa, K., Ho, T., and Boone, K. (2001) Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass: technique and 3-year follow-up., *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 11, 377-382.
337. Papasavas, P., Hayetian, F., Caushaj, P., Landreneau, R., Maurer, J., Keenan, R., Quinlin, R., and Gagné, D. (2002) Outcome analysis of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity. The first 116 cases., *Surg Endosc* 16, 1653-1657.
338. Blachar, A., Federle, M., Pealer, K., Ikramuddin, S., and Schauer, P. (2002) Gastrointestinal complications of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass surgery: clinical and imaging findings., *Radiology* 223, 625-632.
339. Oliak, D., Ballantyne, G., Davies, R., Wasielewski, A., and Schmidt, H. (2002) Short-term results of laparoscopic gastric bypass in patients with BMI \geq 60., *Obes Surg* 12, 643-647.
340. Sugerman, H., Brewer, W., Shiffman, M., Brolin, R., Fobi, M., Linner, J., MacDonald, K., MacGregor, A., Martin, L., and Oram-Smith, J. (1995) A multicenter, placebo-controlled, randomized,

- double-blind, prospective trial of prophylactic ursodiol for the prevention of gallstone formation following gastric-bypass-induced rapid weight loss., *Am J Surg* 169, 91-96; discussion 96-97.
341. Iglézias Brandão de Oliveira, C., Adami Chaim, E., and da Silva, B. (2003) Impact of rapid weight reduction on risk of cholelithiasis after bariatric surgery., *Obes Surg* 13, 625-628.
342. Bloomberg, R., Fleishman, A., Nalle, J., Herron, D., and Kini, S. (2005) Nutritional deficiencies following bariatric surgery: what have we learned?, *Obes Surg* 15, 145-154.
343. Coates, P., Fernstrom, J., Fernstrom, M., Schauer, P., and Greenspan, S. (2004) Gastric bypass surgery for morbid obesity leads to an increase in bone turnover and a decrease in bone mass., *J Clin Endocrinol Metab* 89, 1061-1065.
344. Selye, H. (1956) *The stress of life*, McGraw-Hill, New York,.
345. SELYE, H. (1956) What is stress?, *Metabolism* 5, 525-530.
346. Selye, H. (1998) A syndrome produced by diverse nocuous agents. 1936., *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 10, 230-231.
347. Kopin, I. (1995) Definitions of stress and sympathetic neuronal responses., *Ann N Y Acad Sci* 771, 19-30.
348. Vigas, M. (1984) Problems of definition of stress stimulus and specificity of stress response., In *Stress. Role of catecholamines and other neurotransmitters*. (Breach, G. a., Ed.), pp 27-35, New York.
349. Fernández-Castro, J., and Edo-Izquierdo, S. (1998) ¿Se puede medir el estrés?: Un análisis de los elementos que componen el proceso del estrés., *Avances en Psicología Clínica Latinoamericana* 16, 133-148.
350. Lazarus, R. (1993) From psychological stress to the emotions: a history of changing outlooks., *Annu Rev Psychol* 44, 1-21.
351. Fernández-Castro, J. (1999) Las estrategias para afrontar el estrés y la competencia percibida: influencias sobre la salud, In *Emociones y Salud* (Ariel, Ed.), pp 364-385, Barcelona.

352. Herman, J., and Cullinan, W. (1997) Neurocircuitry of stress: central control of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis., *Trends Neurosci* 20, 78-84.
353. Dorn, L., and Chrousos, G. (1993) The endocrinology of stress and stress system disorders in adolescence., *Endocrinol Metab Clin North Am* 22, 685-700.
354. Chrousos, G. (1992) Regulation and dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. The corticotropin-releasing hormone perspective., *Endocrinol Metab Clin North Am* 21, 833-858.
355. Siiteri, P., Murai, J., Hammond, G., Nisker, J., Raymoure, W., and Kuhn, R. (1982) The serum transport of steroid hormones., *Recent Prog Horm Res* 38, 457-510.
356. Kvetnansky, R., Sun, C., Lake, C., Thoa, N., Torda, T., and Kopin, I. (1978) Effect of handling and forced immobilization on rat plasma levels of epinephrine, norepinephrine, and dopamine-beta-hydroxylase., *Endocrinology* 103, 1868-1874.
357. Keller-Wood, M., and Dallman, M. (1984) Corticosteroid inhibition of ACTH secretion., *Endocr Rev* 5, 1-24.
358. Noble, R. (2002) Diagnosis of stress., *Metabolism* 51, 37-39.
359. Brindley, D., and Rolland, Y. (1989) Possible connections between stress, diabetes, obesity, hypertension and altered lipoprotein metabolism that may result in atherosclerosis., *Clin Sci (Lond)* 77, 453-461.
360. Brindley, D. (1984) Intracellular translocation of phosphatidate phosphohydrolase and its possible role in the control of glycerolipid synthesis., *Prog Lipid Res* 23, 115-133.
361. Mangiapane, E., and Brindley, D. (1986) Effects of dexamethasone and insulin on the synthesis of triacylglycerols and phosphatidylcholine and the secretion of very-low-density lipoproteins and lysophosphatidylcholine by monolayer cultures of rat hepatocytes., *Biochem J* 233, 151-160.
362. Bartlett, S., and Gibbons, G. (1988) Short- and longer-term regulation of very-low-density lipoprotein secretion by insulin,

- dexamethasone and lipogenic substrates in cultured hepatocytes. A biphasic effect of insulin., *Biochem J* 249, 37-43.
363. Brindle, N., and Ontko, J. (1988) Alpha-adrenergic suppression of very-low-density-lipoprotein triacylglycerol secretion by isolated rat hepatocytes., *Biochem J* 250, 363-368.
364. Ball, K., Speake, B., and Robinson, D. (1986) Effects of adrenaline on the turnover of lipoprotein lipase in rat adipose tissue., *Biochim Biophys Acta* 877, 399-405.
365. Górski, J., and Stankiewicz-Choroszuca, B. (1982) The effect of hormones on lipoprotein lipase activity in skeletal muscles of the rat., *Horm Metab Res* 14, 189-191.
366. Eckel, R. (1989) Lipoprotein lipase. A multifunctional enzyme relevant to common metabolic diseases., *N Engl J Med* 320, 1060-1068.
367. Brown, M., and Goldstein, J. (1986) A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis., *Science* 232, 34-47.
368. Salter, A., Fisher, S., and Brindley, D. (1988) Interactions of triiodothyronine, insulin and dexamethasone on the binding of human LDL to rat hepatocytes in monolayer culture., *Atherosclerosis* 71, 77-80.
369. Lohman, T., Roche, F., and Reynaldo, M. (1988) *Anthropometric Standardization Reference Manual*, Human Kinetics Books, Champaign, Illinois.
370. Rubio Herrera, M. Á. (2006) *Manual de Obesidad Mórbida*, Madrid.
371. Deurenberg, P., Weststrate, J., and Seidell, J. (1991) Body mass index as a measure of body fatness: age- and sex-specific prediction formulas., *Br J Nutr* 65, 105-114.
372. Bonora, E., Micciolo, R., Ghiatas, A., Lancaster, J., Alyassin, A., Muggeo, M., and DeFronzo, R. (1995) Is it possible to derive a reliable estimate of human visceral and subcutaneous abdominal adipose tissue from simple anthropometric measurements?, *Metabolism* 44, 1617-1625.
373. Mason, E., and Ito, C. (1967) Gastric bypass in obesity., *Surg Clin North Am* 47, 1345-1351.

374. Abdollahi, M., Cushman, M., and Rosendaal, F. (2003) Obesity: risk of venous thrombosis and the interaction with coagulation factor levels and oral contraceptive use., *Thromb Haemost* 89, 493-498.
375. Allain, C., Poon, L., Chan, C., Richmond, W., and Fu, P. (1974) Enzymatic determination of total serum cholesterol., *Clin Chem* 20, 470-475.
376. Friedewald, W., Levy, R., and Fredrickson, D. (1972) Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge., *Clin Chem* 18, 499-502.
377. HAVEL, R., EDER, H., and BRAGDON, J. (1955) The distribution and chemical composition of ultracentrifugally separated lipoproteins in human serum., *J Clin Invest* 34, 1345-1353.
378. Fossati, P., and Prencipe, L. (1982) Serum triglycerides determined colorimetrically with an enzyme that produces hydrogen peroxide., *Clin Chem* 28, 2077-2080.
379. CLAUSS, A. (1957) [Rapid physiological coagulation method in determination of fibrinogen.], *Acta Haematol* 17, 237-246.
380. Brolin, R. (2002) Bariatric surgery and long-term control of morbid obesity., *JAMA* 288, 2793-2796.
381. Rubino, F., Gagner, M., Gentileschi, P., Kini, S., Fukuyama, S., Feng, J., and Diamond, E. (2004) The early effect of the Roux-en-Y gastric bypass on hormones involved in body weight regulation and glucose metabolism., *Ann Surg* 240, 236-242.
382. Kashyap, S., Daud, S., Kelly, K., Gastaldelli, A., Win, H., Brethauer, S., Kirwan, J., and Schauer, P. (2010) Acute effects of gastric bypass versus gastric restrictive surgery on beta-cell function and insulinotropic hormones in severely obese patients with type 2 diabetes., *Int J Obes (Lond)* 34, 462-471.
383. Fobi, M., Lee, H., Holness, R., and Cabinda, D. (1998) Gastric bypass operation for obesity., *World J Surg* 22, 925-935.
384. Higa, K., Boone, K., Ho, T., and Davies, O. (2000) Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity: technique and

- preliminary results of our first 400 patients., *Arch Surg* 135, 1029-1033; discussion 1033-1024.
385. Sosa, J., Pombo, H., Pallavicini, H., and Ruiz-Rodriguez, M. (2004) Laparoscopic gastric bypass beyond age 60., *Obes Surg* 14, 1398-1401.
386. Heath, M., Kow, L., Slavotinek, J., Valentine, R., Toouli, J., and Thompson, C. (2009) Abdominal adiposity and liver fat content 3 and 12 months after gastric banding surgery., *Metabolism* 58, 753-758.
387. Phillips, M., Lewis, M., Chew, V., Kow, L., Slavotinek, J., Daniels, L., Valentine, R., Toouli, J., and Thompson, C. (2005) The early effects of weight loss surgery on regional adiposity., *Obes Surg* 15, 1449-1455.
388. Wajchenberg, B. (2000) Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome., *Endocr Rev* 21, 697-738.
389. Wang, J., Thornton, J., Kolesnik, S., and Pierson, R. J. (2000) Anthropometry in body composition. An overview., *Ann N Y Acad Sci* 904, 317-326.
390. Jackson, A., Pollock, M., and Ward, A. (1980) Generalized equations for predicting body density of women., *Med Sci Sports Exerc* 12, 175-181.
391. Jackson, A., and Pollock, M. (1978) Generalized equations for predicting body density of men., *Br J Nutr* 40, 497-504.
392. Durnin, J., and Womersley, J. (1974) Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years., *Br J Nutr* 32, 77-97.
393. Wang, J., Thornton, J., Russell, M., Burastero, S., Heymsfield, S., and Pierson, R. J. (1994) Asians have lower body mass index (BMI) but higher percent body fat than do whites: comparisons of anthropometric measurements., *Am J Clin Nutr* 60, 23-28.
394. Martin, A., Spent, L., Drinkwater, D., and Clarys, J. (1990) Anthropometric estimation of muscle mass in men., *Med Sci Sports Exerc* 22, 729-733.

395. Eisenkölbl, J., Kartasurya, M., and Widhalm, K. (2001) Underestimation of percentage fat mass measured by bioelectrical impedance analysis compared to dual energy X-ray absorptiometry method in obese children., *Eur J Clin Nutr* 55, 423-429.
396. Bellido, D., Martínez, M., and Morales, M. (2005) Composición corporal en la obesidad mórbida, In *Manual de obesidad mórbida*, pp 79-91, Editorial Médica Panamericana, Madrid.
397. Goran, M., Gower, B., Treuth, M., and Nagy, T. (1998) Prediction of intra-abdominal and subcutaneous abdominal adipose tissue in healthy pre-pubertal children., *Int J Obes Relat Metab Disord* 22, 549-558.
398. Rolland-Cachera, M., Brambilla, P., Manzoni, P., Akrouf, M., Sironi, S., Del Maschio, A., and Chiumello, G. (1997) Body composition assessed on the basis of arm circumference and triceps skinfold thickness: a new index validated in children by magnetic resonance imaging., *Am J Clin Nutr* 65, 1709-1713.
399. Romero-Corral, A., Somers, V., Sierra-Johnson, J., Thomas, R., Collazo-Clavell, M., Korinek, J., Allison, T., Batsis, J., Sert-Kuniyoshi, F., and Lopez-Jimenez, F. (2008) Accuracy of body mass index in diagnosing obesity in the adult general population., *Int J Obes (Lond)* 32, 959-966.
400. Armario, A., Marti, J., and Gil, M. (1990) The serum glucose response to acute stress is sensitive to the intensity of the stressor and to habituation., *Psychoneuroendocrinology* 15, 341-347.
401. Márquez, C., Belda, X., and Armario, A. (2002) Post-stress recovery of pituitary-adrenal hormones and glucose, but not the response during exposure to the stressor, is a marker of stress intensity in highly stressful situations., *Brain Res* 926, 181-185.
402. Hickey, M., Pories, W., MacDonald, K. J., Cory, K., Dohm, G., Swanson, M., Israel, R., Barakat, H., Considine, R., Caro, J., and Houmard, J. (1998) A new paradigm for type 2 diabetes mellitus: could it be a disease of the foregut?, *Ann Surg* 227, 637-643; discussion 643-634.

403. Pories, W., Swanson, M., MacDonald, K., Long, S., Morris, P., Brown, B., Barakat, H., deRamon, R., Israel, G., and Dolezal, J. (1995) Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus., *Ann Surg* 222, 339-350; discussion 350-332.
404. Ponce, J., Haynes, B., Paynter, S., Fromm, R., Lindsey, B., Shafer, A., Manahan, E., and Sutterfield, C. (2004) Effect of Lap-Band-induced weight loss on type 2 diabetes mellitus and hypertension., *Obes Surg* 14, 1335-1342.
405. Rubino, F. (2006) Bariatric surgery: effects on glucose homeostasis., *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 9, 497-507.
406. Korner, J., Inabnet, W., Febres, G., Conwell, I., McMahan, D., Salas, R., Taveras, C., Schrope, B., and Bessler, M. (2009) Prospective study of gut hormone and metabolic changes after adjustable gastric banding and Roux-en-Y gastric bypass., *Int J Obes (Lond)* 33, 786-795.
407. Evans, J., Goldfine, I., Maddux, B., and Grodsky, G. (2002) Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes., *Endocr Rev* 23, 599-622.
408. Lewis, G., Carpentier, A., Adeli, K., and Giacca, A. (2002) Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes., *Endocr Rev* 23, 201-229.
409. Cummings, D., Overduin, J., and Foster-Schubert, K. (2004) Gastric bypass for obesity: mechanisms of weight loss and diabetes resolution., *J Clin Endocrinol Metab* 89, 2608-2615.
410. Mason, E. (2005) The mechanisms of surgical treatment of type 2 diabetes., *Obes Surg* 15, 459-461.
411. Patrìti, A., Facchiano, E., Sanna, A., Gullà, N., and Donini, A. (2004) The enteroinsular axis and the recovery from type 2 diabetes after bariatric surgery., *Obes Surg* 14, 840-848.
412. Mason, E. (1999) Ileal [correction of ilial] transposition and enteroglucagon/GLP-1 in obesity (and diabetic?) surgery., *Obes Surg* 9, 223-228.

413. Pories, W., and Albrecht, R. (2001) Etiology of type II diabetes mellitus: role of the foregut., *World J Surg* 25, 527-531.
414. Rubino, F., and Gagner, M. (2002) Potential of surgery for curing type 2 diabetes mellitus., *Ann Surg* 236, 554-559.
415. Ahrén, B. (2003) Gut peptides and type 2 diabetes mellitus treatment., *Curr Diab Rep* 3, 365-372.
416. Gautier, J., Fetita, S., Sobngwi, E., and Salaün-Martin, C. (2005) Biological actions of the incretins GIP and GLP-1 and therapeutic perspectives in patients with type 2 diabetes., *Diabetes Metab* 31, 233-242.
417. Näslund, E., Grybäck, P., Hellström, P., Jacobsson, H., Holst, J., Theodorsson, E., and Backman, L. (1997) Gastrointestinal hormones and gastric emptying 20 years after jejunoileal bypass for massive obesity., *Int J Obes Relat Metab Disord* 21, 387-392.
418. Rubino, F., Forgione, A., Cummings, D., Vix, M., Gnuli, D., Mingrone, G., Castagneto, M., and Marescaux, J. (2006) The mechanism of diabetes control after gastrointestinal bypass surgery reveals a role of the proximal small intestine in the pathophysiology of type 2 diabetes., *Ann Surg* 244, 741-749.
419. Cowan, G. J., and Buffington, C. (1998) Significant changes in blood pressure, glucose, and lipids with gastric bypass surgery., *World J Surg* 22, 987-992.
420. Shargorodsky, M., Fleed, A., Boaz, M., Gavish, D., and Zimlichman, R. (2006) The effect of a rapid weight loss induced by laparoscopic adjustable gastric banding on arterial stiffness, metabolic and inflammatory parameters in patients with morbid obesity., *Int J Obes (Lond)* 30, 1632-1638.
421. Zambon, S., Romanato, G., Sartore, G., Marin, R., Busetto, L., Zanoni, S., Favretti, F., Sergi, G., Fioretto, P., and Manzato, E. (2009) Bariatric surgery improves atherogenic LDL profile by triglyceride reduction., *Obes Surg* 19, 190-195.
422. Haus, J., Solomon, T., Marchetti, C., Edmison, J., González, F., and Kirwan, J. (2010) Free fatty acid-induced hepatic insulin resistance

- is attenuated following lifestyle intervention in obese individuals with impaired glucose tolerance., *J Clin Endocrinol Metab* 95, 323-327.
423. Peti, A., Juhasz, A., Kenyeres, P., Varga, Z., Seres, I., Kovacs, G., Paragh, G., and Bajnok, L. (2010) Relationship of adipokines and non-esterified fatty acid to the insulin resistance in nondiabetic individuals., *J Endocrinol Invest*.
424. Riksen, N., Bosselaar, M., Bakker, S., Heine, R., Rongen, G., Tack, C., and Smits, P. (2007) Acute elevation of plasma non-esterified fatty acids increases pulse wave velocity and induces peripheral vasodilation in humans in vivo., *Clin Sci (Lond)* 113, 33-40.
425. Grundy, S. (2004) Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease., *J Clin Endocrinol Metab* 89, 2595-2600.
426. Johansson, L., Roos, M., Kullberg, J., Weis, J., Ahlström, H., Sundbom, M., Edén Engström, B., and Karlsson, F. (2008) Lipid mobilization following Roux-en-Y gastric bypass examined by magnetic resonance imaging and spectroscopy., *Obes Surg* 18, 1297-1304.
427. Cummings, D., and Shannon, M. (2003) Ghrelin and gastric bypass: is there a hormonal contribution to surgical weight loss?, *J Clin Endocrinol Metab* 88, 2999-3002.
428. Geloneze, B., Tambascia, M., Pilla, V., Geloneze, S., Repetto, E., and Pareja, J. (2003) Ghrelin: a gut-brain hormone: effect of gastric bypass surgery., *Obes Surg* 13, 17-22.
429. Tritos, N., Mun, E., Bertkau, A., Grayson, R., Maratos-Flier, E., and Goldfine, A. (2003) Serum ghrelin levels in response to glucose load in obese subjects post-gastric bypass surgery., *Obes Res* 11, 919-924.
430. Frühbeck, G., Diez-Caballero, A., Gil, M., Montero, I., Gómez-Ambrosi, J., Salvador, J., and Cienfuegos, J. (2004) The decrease in plasma ghrelin concentrations following bariatric surgery depends on the functional integrity of the fundus., *Obes Surg* 14, 606-612.

431. Frühbeck, G., Diez Caballero, A., and Gil, M. (2004) Fundus functionality and ghrelin concentrations after bariatric surgery., *N Engl J Med* 350, 308-309.
432. Frühbeck, G., Rotellar, F., Hernández-Lizoain, J., Gil, M., Gómez-Ambrosi, J., Salvador, J., and Cienfuegos, J. (2004) Fasting plasma ghrelin concentrations 6 months after gastric bypass are not determined by weight loss or changes in insulinemia., *Obes Surg* 14, 1208-1215.
433. Faraj, M., Havel, P., Phélis, S., Blank, D., Sniderman, A., and Cianflone, K. (2003) Plasma acylation-stimulating protein, adiponectin, leptin, and ghrelin before and after weight loss induced by gastric bypass surgery in morbidly obese subjects., *J Clin Endocrinol Metab* 88, 1594-1602.
434. Holdstock, C., Engström, B., Ohrvall, M., Lind, L., Sundbom, M., and Karlsson, F. (2003) Ghrelin and adipose tissue regulatory peptides: effect of gastric bypass surgery in obese humans., *J Clin Endocrinol Metab* 88, 3177-3183.
435. Mun, E., Blackburn, G., and Matthews, J. (2001) Current status of medical and surgical therapy for obesity., *Gastroenterology* 120, 669-681.
436. Hansen, T., Dall, R., Hosoda, H., Kojima, M., Kangawa, K., Christiansen, J., and Jørgensen, J. (2002) Weight loss increases circulating levels of ghrelin in human obesity., *Clin Endocrinol (Oxf)* 56, 203-206.
437. Munding, T., Cummings, D., and Tabor, G. J. (2006) Direct stimulation of ghrelin secretion by sympathetic nerves., *Endocrinology* 147, 2893-2901.
438. Saad, M., Bernaba, B., Hwu, C., Jinagouda, S., Fahmi, S., Kogosov, E., and Boyadjian, R. (2002) Insulin regulates plasma ghrelin concentration., *J Clin Endocrinol Metab* 87, 3997-4000.
439. Krsek, M., Rosická, M., Haluzík, M., Svobodová, J., Kotlíková, E., Justová, V., Lacinová, Z., and Jarkovská, Z. (2002) Plasma ghrelin levels in patients with short bowel syndrome., *Endocr Res* 28, 27-33.

440. Liou, J., Lin, J., Lee, W., Wang, H., Lee, Y., Chiu, H., and Wu, M. (2008) The serial changes of ghrelin and leptin levels and their relations to weight loss after laparoscopic minigastric bypass surgery., *Obes Surg* 18, 84-89.
441. Wallace, A., Sattar, N., and McMillan, D. (1998) Effect of weight loss and the inflammatory response on leptin concentrations in gastrointestinal cancer patients., *Clin Cancer Res* 4, 2977-2979.
442. Schols, A., Creutzberg, E., Buurman, W., Campfield, L., Saris, W., and Wouters, E. (1999) Plasma leptin is related to proinflammatory status and dietary intake in patients with chronic obstructive pulmonary disease., *Am J Respir Crit Care Med* 160, 1220-1226.
443. Rubino, F., Zizzari, P., Tomasetto, C., Bluet-Pajot, M., Forgione, A., Vix, M., Grouselle, D., and Marescaux, J. (2005) The role of the small bowel in the regulation of circulating ghrelin levels and food intake in the obese Zucker rat., *Endocrinology* 146, 1745-1751.
444. Rentsch, J., and Chiesi, M. (1996) Regulation of ob gene mRNA levels in cultured adipocytes., *FEBS Lett* 379, 55-59.
445. Wabitsch, M., Jensen, P., Blum, W., Christoffersen, C., Englaro, P., Heinze, E., Rascher, W., Teller, W., Tornqvist, H., and Hauner, H. (1996) Insulin and cortisol promote leptin production in cultured human fat cells., *Diabetes* 45, 1435-1438.
446. Papanicolaou, S., Schneider, S., Petersen, R., and Fried, S. (1997) Dexamethasone increases leptin expression in humans in vivo., *J Clin Endocrinol Metab* 82, 1635-1637.
447. Spinedi, E., and Gaillard, R. (1998) A regulatory loop between the hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis and circulating leptin: a physiological role of ACTH., *Endocrinology* 139, 4016-4020.
448. Stratton, R., Dewit, O., Crowe, E., Jennings, G., Villar, R., and Elia, M. (1997) Plasma leptin, energy intake and hunger following total hip replacement surgery., *Clin Sci (Lond)* 93, 113-117.
449. Hernández, C., Simó, R., Chacón, P., Sabin, P., Baena, J., Castellanos, J., and Planas, M. (2000) Influence of surgical stress and parenteral nutrition on serum leptin concentration., *Clin Nutr* 19, 61-64.

450. Sierra-Honigmann, M., Nath, A., Murakami, C., García-Cardeña, G., Papapetropoulos, A., Sessa, W., Madge, L., Schechner, J., Schwabb, M., Polverini, P., and Flores-Riveros, J. (1998) Biological action of leptin as an angiogenic factor., *Science* 281, 1683-1686.
451. Kopp, C., Kopp, H., Steiner, S., Kriwanek, S., Krzyzanowska, K., Bartok, A., Roka, R., Minar, E., and Schernthaner, G. (2003) Weight loss reduces tissue factor in morbidly obese patients., *Obes Res* 11, 950-956.
452. Visser, M., Bouter, L., McQuillan, G., Wener, M., and Harris, T. (1999) Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults., *JAMA* 282, 2131-2135.
453. Danesh, J., Muir, J., Wong, Y., Ward, M., Gallimore, J., and Pepys, M. (1999) Risk factors for coronary heart disease and acute-phase proteins. A population-based study., *Eur Heart J* 20, 954-959.
454. Engeli, S., Feldpausch, M., Gorzelniak, K., Hartwig, F., Heintze, U., Janke, J., Möhlig, M., Pfeiffer, A., Luft, F., and Sharma, A. (2003) Association between adiponectin and mediators of inflammation in obese women., *Diabetes* 52, 942-947.
455. Heilbronn, L., and Clifton, P. (2002) C-reactive protein and coronary artery disease: influence of obesity, caloric restriction and weight loss., *J Nutr Biochem* 13, 316-321.
456. Holdstock, C., Lind, L., Engstrom, B., Ohrvall, M., Sundbom, M., Larsson, A., and Karlsson, F. (2005) CRP reduction following gastric bypass surgery is most pronounced in insulin-sensitive subjects., *Int J Obes (Lond)* 29, 1275-1280.
457. De Pergola, G., De Mitrio, V., Sciaraffia, M., Pannacciulli, N., Minenna, A., Giorgino, F., Petronelli, M., Laudadio, E., and Giorgino, R. (1997) Lower androgenicity is associated with higher plasma levels of prothrombotic factors irrespective of age, obesity, body fat distribution, and related metabolic parameters in men., *Metabolism* 46, 1287-1293.
458. Mavri, A., Alessi, M., Bastelica, D., Geel-Georgelin, O., Fina, F., Sentocnik, J., Stegnar, M., and Juhan-Vague, I. (2001) Subcutaneous abdominal, but not femoral fat expression of

- plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) is related to plasma PAI-1 levels and insulin resistance and decreases after weight loss., *Diabetologia* 44, 2025-2031.
459. Bastard, J., Vidal, H., Jardel, C., Bruckert, E., Robin, D., Vallier, P., Blondy, P., Turpin, G., Forest, C., and Hainque, B. (2000) Subcutaneous adipose tissue expression of plasminogen activator inhibitor-1 gene during very low calorie diet in obese subjects., *Int J Obes Relat Metab Disord* 24, 70-74.
460. Bastelica, D., Morange, P., Berthet, B., Borghi, H., Lacroix, O., Grino, M., Juhan-Vague, I., and Alessi, M. (2002) Stromal cells are the main plasminogen activator inhibitor-1-producing cells in human fat: evidence of differences between visceral and subcutaneous deposits., *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 22, 173-178.
461. Chen, Y., Su, M., Walia, R., Hao, Q., Covington, J., and Vaughan, D. (1998) Sp1 sites mediate activation of the plasminogen activator inhibitor-1 promoter by glucose in vascular smooth muscle cells., *J Biol Chem* 273, 8225-8231.
462. Chautan, M., Latron, Y., Anfosso, F., Alessi, M., Lafont, H., Juhan-Vague, I., and Nalbone, G. (1993) Phosphatidylinositol turnover during stimulation of plasminogen activator inhibitor-1 secretion induced by oxidized low density lipoproteins in human endothelial cells., *J Lipid Res* 34, 101-110.
463. Calles-Escandon, J., Mirza, S., Sobel, B., and Schneider, D. (1998) Induction of hyperinsulinemia combined with hyperglycemia and hypertriglyceridemia increases plasminogen activator inhibitor 1 in blood in normal human subjects., *Diabetes* 47, 290-293.
464. Uchida, Y., Ohba, K., Yoshioka, T., Irie, K., Muraki, T., and Maru, Y. (2004) Cellular carbonyl stress enhances the expression of plasminogen activator inhibitor-1 in rat white adipocytes via reactive oxygen species-dependent pathway., *J Biol Chem* 279, 4075-4083.
465. Chen, L., Lin, M., Chen, Z., Hwang, S., and Chiou, S. (2006) Association of insulin resistance and hematologic parameters: study of a middle-aged and elderly Chinese population in Taiwan., *J Chin Med Assoc* 69, 248-253.

466. Yetkin, E. (2008) Mean platelet volume not so far from being a routine diagnostic and prognostic measurement., *Thromb Haemost* 100, 3-4.
467. Coban, E., Ozdogan, M., Yazicioglu, G., and Akcit, F. (2005) The mean platelet volume in patients with obesity., *Int J Clin Pract* 59, 981-982.
468. Muscari, A., De Pascalis, S., Cenni, A., Ludovico, C., Castaldini, N., Antonelli, S., Bianchi, G., Magalotti, D., and Zoli, M. (2008) Determinants of mean platelet volume (MPV) in an elderly population: relevance of body fat, blood glucose and ischaemic electrocardiographic changes., *Thromb Haemost* 99, 1079-1084.
469. Tavil, Y., Sen, N., Yazici, H., Hizal, F., Abaci, A., and Cengel, A. (2007) Mean platelet volume in patients with metabolic syndrome and its relationship with coronary artery disease., *Thromb Res* 120, 245-250.
470. Samocha-Bonet, D., Justo, D., Rogowski, O., Saar, N., Abu-Abeid, S., Shenkerman, G., Shapira, I., Berliner, S., and Tomer, A. (2008) Platelet counts and platelet activation markers in obese subjects., *Mediators Inflamm* 2008, 834153.
471. Konstantinides, S., Schäfer, K., Koschnick, S., and Loskutoff, D. (2001) Leptin-dependent platelet aggregation and arterial thrombosis suggests a mechanism for atherothrombotic disease in obesity., *J Clin Invest* 108, 1533-1540.
472. Bodary, P., Westrick, R., Wickenheiser, K., Shen, Y., and Eitzman, D. (2002) Effect of leptin on arterial thrombosis following vascular injury in mice., *JAMA* 287, 1706-1709.
473. Wallace, A., McMahon, A., Packard, C., Kelly, A., Shepherd, J., Gaw, A., and Sattar, N. (2001) Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the west of Scotland coronary prevention study (WOSCOPS). *Circulation* 104, 3052-3056.
474. Wolk, R., Berger, P., Lennon, R., Brilakis, E., Johnson, B., and Somers, V. (2004) Plasma leptin and prognosis in patients with established coronary atherosclerosis., *J Am Coll Cardiol* 44, 1819-1824.

475. Corica, F., Corsonello, A., Lucchetti, M., Malara, A., De Domenico, D., Cannavò, L., Foti, S., Valenti, A., Ientile, R., and Saitta, A. (2007) Relationship between metabolic syndrome and platelet responsiveness to leptin in overweight and obese patients., *Int J Obes (Lond)* 31, 842-849.
476. Westerbacka, J., Yki-Järvinen, H., Turpeinen, A., Rissanen, A., Vehkavaara, S., Syrjälä, M., and Lassila, R. (2002) Inhibition of platelet-collagen interaction: an in vivo action of insulin abolished by insulin resistance in obesity., *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 22, 167-172.
477. Anfossi, G., Mularoni, E., Burzacca, S., Ponziani, M., Massucco, P., Mattiello, L., Cavalot, F., and Trovati, M. (1998) Platelet resistance to nitrates in obesity and obese NIDDM, and normal platelet sensitivity to both insulin and nitrates in lean NIDDM., *Diabetes Care* 21, 121-126.
478. Dellas, C., Schäfer, K., Rohm, I., Lankeit, M., Ellrott, T., Faustin, V., Riggert, J., Hasenfuss, G., and Konstantinides, S. (2008) Absence of leptin resistance in platelets from morbidly obese individuals may contribute to the increased thrombosis risk in obesity., *Thromb Haemost* 100, 1123-1129.
479. Verma, S., Wang, C., Li, S., Dumont, A., Fedak, P., Badiwala, M., Dhillon, B., Weisel, R., Li, R., Mickle, D., and Stewart, D. (2002) A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis., *Circulation* 106, 913-919.
480. Rillaerts, E., van Gaal, L., Xiang, D., Vansant, G., and De Leeuw, I. (1989) Blood viscosity in human obesity: relation to glucose tolerance and insulin status., *Int J Obes* 13, 739-745.
481. Fanari, P., Somazzi, R., Nasrawi, F., Ticozzelli, P., Grugni, G., Agosti, R., and Longhini, E. (1993) Haemorheological changes in obese adolescents after short-term diet., *Int J Obes Relat Metab Disord* 17, 487-494.
482. Avellone, G., Di Garbo, V., Cordova, R., Cucinella, G., De Simone, R., Raneli, G., and Bompiani, G. (1994) Evaluation of

- cardiovascular risk factors in overweight and obese subjects., *Int Angiol* 13, 25-29.
483. Licata, G., Scaglione, R., Avellone, G., Ganguzza, A., Corrao, S., Arnone, S., and Di Chiara, T. (1995) Hemostatic function in young subjects with central obesity: relationship with left ventricular function., *Metabolism* 44, 1417-1421.
484. Landin, K., Stigendal, L., Eriksson, E., Krotkiewski, M., Risberg, B., Tengborn, L., and Smith, U. (1990) Abdominal obesity is associated with an impaired fibrinolytic activity and elevated plasminogen activator inhibitor-1., *Metabolism* 39, 1044-1048.
485. Avellone, G., Di Garbo, V., Cordova, R., Raneli, G., De Simone, R., and Bompiani, G. (1994) Coagulation, fibrinolysis and haemorheology in premenopausal obese women with different body fat distribution., *Thromb Res* 75, 223-231.
486. Dahlgren, E., Janson, P., Johansson, S., Lapidus, L., Lindstedt, G., and Tengborn, L. (1994) Hemostatic and metabolic variables in women with polycystic ovary syndrome., *Fertil Steril* 61, 455-460.
487. Ditschuneit, H., Flechtner-Mors, M., and Adler, G. (1995) Fibrinogen in obesity before and after weight reduction., *Obes Res* 3, 43-48.
488. Marckmann, P., Toubro, S., and Astrup, A. (1998) Sustained improvement in blood lipids, coagulation, and fibrinolysis after major weight loss in obese subjects., *Eur J Clin Nutr* 52, 329-333.
489. Folsom, A., Qamhieh, H., Wing, R., Jeffery, R., Stinson, V., Kuller, L., and Wu, K. (1993) Impact of weight loss on plasminogen activator inhibitor (PAI-1), factor VII, and other hemostatic factors in moderately overweight adults., *Arterioscler Thromb* 13, 162-169.
490. Slabber, M., Barnard, H., Kuyl, J., and Badenhorst, C. (1992) Effect of a short-term very low calorie diet on plasma lipids, fibrinogen, and factor VII in obese subjects., *Clin Biochem* 25, 334-335.
491. DeKeyser, F., Leker, R., and Weidenfeld, J. (2000) Activation of the adrenocortical axis by surgical stress: involvement of central norepinephrine and interleukin-1., *Neuroimmunomodulation* 7, 182-188.

492. Castejón-Casado, J., Moreno-Prieto, M., Valladares-Mendías, J., Alaminos-Mingorance, M., López-Candel, E., and Ramírez-Navarro, A. (2001) Hormonal response to surgical stress in schoolchildren., *Eur J Pediatr Surg* 11, 44-47.
493. Valladares Mendías, J., Alaminos Mingorance, M., Castejón Casado, J., Moreno Prieto, M., and Ramírez Navarro, A. (2000) [Surgical stress and hypophyseal-adrenal activation in childhood], *Cir Pediatr* 13, 145-149.
494. NEY, R., SHIMIZU, N., NICHOLSON, W., ISLAND, D., and LIDDLE, G. (1963) CORRELATION OF PLASMA ACTH CONCENTRATION WITH ADRENOCORTICAL RESPONSE IN NORMAL HUMAN SUBJECTS, SURGICAL PATIENTS, AND PATIENTS WITH CUSHING'S DISEASE., *J Clin Invest* 42, 1669-1677.
495. Gann, D., Cryer, G., and Pirkle, J. J. (1977) Physiological inhibition and facilitation of adrenocortical response to hemorrhage., *Am J Physiol* 232, R5-9.
496. MOORE, F., STEENBURG, R., BALL, M., WILSON, G., and MYRDEN, J. (1955) Studies in surgical endocrinology. I. The urinary excretion of 17-hydroxycorticoids, and associated metabolic changes, in cases of soft tissue trauma of varying severity and in bone trauma., *Ann Surg* 141, 145-174.
497. HUME, D., and EGDAHL, R. (1959) The importance of the brain in the endocrine response to injury., *Ann Surg* 150, 697-712.
498. HUME, D., BELL, C., and BARTTER, F. (1962) Direct measurement of adrenal secretion during operative trauma and convalescence., *Surgery* 52, 174-187.
499. Chernow, B., Alexander, H., Smallridge, R., Thompson, W., Cook, D., Beardsley, D., Fink, M., Lake, C., and Fletcher, J. (1987) Hormonal responses to graded surgical stress., *Arch Intern Med* 147, 1273-1278.
500. Barton, R., Stoner, H., and Watson, S. (1987) Relationships among plasma cortisol, adrenocorticotrophin, and severity of injury in recently injured patients., *J Trauma* 27, 384-392.

501. Björntorp, P., and Rosmond, R. (2000) Obesity and cortisol., *Nutrition* 16, 924-936.
502. Manco, M., Fernández-Real, J., Valera-Mora, M., Déchaud, H., Nanni, G., Tondolo, V., Calvani, M., Castagneto, M., Pugeat, M., and Mingrone, G. (2007) Massive weight loss decreases corticosteroid-binding globulin levels and increases free cortisol in healthy obese patients: an adaptive phenomenon?, *Diabetes Care* 30, 1494-1500.
503. Purnell, J., Kahn, S., Samuels, M., Brandon, D., Loriaux, D., and Brunzell, J. (2009) Enhanced cortisol production rates, free cortisol, and 11beta-HSD-1 expression correlate with visceral fat and insulin resistance in men: effect of weight loss., *Am J Physiol Endocrinol Metab* 296, E351-357.
504. Targher, G., Bertolini, L., Rodella, S., Lippi, G., Franchini, M., Zoppini, G., Muggeo, M., and Day, C. (2008) NASH predicts plasma inflammatory biomarkers independently of visceral fat in men., *Obesity (Silver Spring)* 16, 1394-1399.
505. Angulo, P., Keach, J., Batts, K., and Lindor, K. (1999) Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis., *Hepatology* 30, 1356-1362.
506. Medina, J., Fernández-Salazar, L., García-Buey, L., and Moreno-Otero, R. (2004) Approach to the pathogenesis and treatment of nonalcoholic steatohepatitis., *Diabetes Care* 27, 2057-2066.
507. Luyckx, F., Lefebvre, P., and Scheen, A. (2000) Non-alcoholic steatohepatitis: association with obesity and insulin resistance, and influence of weight loss., *Diabetes Metab* 26, 98-106.
508. Clark, J., Alkhuraishi, A., Solga, S., Alli, P., Diehl, A., and Magnuson, T. (2005) Roux-en-Y gastric bypass improves liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease., *Obes Res* 13, 1180-1186.

APÉNDICES

APÉNDICE 1: ANESTESIA EN ENFERMOS INTERVENIDOS POR OBESIDAD MORBIDA

- **Vías:** Al menos 2 vías del calibre 18G, si el paciente es ASA 1 ó 2, no es necesario vía central.
- **Vía aérea:** Tubo del 8 si posible, con 3 minutos de hiperoxigeneación (oxígeno al 100%) antes de la inducción. Si IMC>45 o criterios de intubación difícil, se practica intubación por fibroscopia.
- **Monitorización respiratoria:** Capnografía, Paw . Se utiliza ventilación por presión.
- **Monitorización hemodinámica:**
 - TA incruenta (manguito grande), Frecuencia cardiaca.
 - TA cruenta si presenta patología asociada importante (ASA 3)
- **Protección de partes duras.**
- **Medias de compresión neumática.**

Anestesia:

Profilaxis con amoxicilina-ácido clavulánico 1 g 30 minutos antes de la inducción.

Inducción:

- Propofol : 2 mg/Kg (según peso ideal = altura en cm - 100).
- Relajante muscular (según peso ideal). Si no se intuba con fibroscopia se recomienda no relajar.
- Fentanilo 2 microg/kg (según peso ideal).

Mantenimiento :

- Sevoforane ó Desflurane ó Propofol endovenoso.
- Relajante en perfusión continua según peso ideal.
- Fentanilo 2 µg/Kg/h.

Al finalizar se infiltran las heridas quirúrgicas con anestésico local
Paracetamol 1 g más Dexketoprofeno 50 mg 15 minutos antes de despertar.
Maniobras de reclutamiento antes de extubar.

Postoperatorio

- Suero fisiológico o glucosalino 3000 cc/24 h.
- Clexane 40 mg/24 h el primer día y 40mg/12 h a partir del segundo día.
- Dexketoprofeno 50 mg y Paracetamol 1 g alternos cada 4 h.
Rescate : Nolotil 1 ampolla cada 8 horas.
No suele ser necesario añadir bomba de morfina.
- Omeprazol 40 mg/24 h.
- Glicemias cada 6 h e insulina según glicemias.
- Medias de compresión neumática.
- Deambulación precoz.
- No utilizar CPAP en el postoperatorio inmediato.

APÉNDICE 2: DIETA LÍQUIDA



DIETA HIPOCALÓRICA (VLCD)

614,5 Kcal. / 75,5g H. de C (49 %TDE) /
50g de Prot. (33% TDE) / 12,5 g de Gr. (18% TDE)

DESAYUNO

- **VegeStart o Optisource** ®
- **Plantaben** (1 sobre disuelto en un vaso de agua)

COMIDA:

- **Caldo poco graso** (1 taza)
- **VegeStart o Optisource** ®
- **Plantaben** (1 sobre disuelto en un vaso de agua)

CENA:

- **Caldo poco graso** (1 taza)
- **VegeStart o Optisource** ®
- **Plantaben** (1 sobre disuelto en un vaso de agua)

COMENTARIOS Y ACLARACIONES:

- ✓ Esta dieta es muy rigurosa. Siempre se ha de realizar bajo estricto control médico y se ha de suplementar con vitaminas y minerales.
- ✓ La sal está permitida, siempre que el médico no indique lo contrario
- ✓ El agua no engorda. Conviene tomar entre 1 a 2 litros al día. También son de consumo libre el café descafeinado, el té, otras infusiones (manzanilla, menta, etc.) y el caldo de verduras o de pollo no graso.

APÉNDICE 3: DIETA TRITURADA



CÓMO ES LA DIETA TRITURADA DESPUÉS DE LA INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA PRACTICADA PARA REDUCIR LA OBESIDAD

Dieta triturada

Después de pasar unos días con una alimentación líquida, se pasa a tomar alimentos y platos preparados en forma y consistencia de purés (***puré de patata, puré de calabacín, puré de judías verdes con zanahoria, puré de pollo, puré de pescado, puré de huevo***). O también, alimentos cocidos o preparados de manera que queden de una consistencia parecida al puré (***manzana al horno o hervida, yogurt, queso fresco muy blando***). Tendrá que seguir tomando muchos alimentos líquidos.

Iría bien preparar unos purés hechos con *caldo, patata hervida, una pequeña cantidad de verdura, pollo o pescado blanco hervidos*. Lo podrá tomar para comer, para cenar y puede ser a otras horas. Fíjese bien en las cantidades.

Tendrá que ser muy cuidadoso al preparar los triturados, ya que han de quedar muy finos, sin grumos, ni demasiado líquidos ni demasiado espesos. Los podrá triturar con una batidora eléctrica.

No ha de tomar más de cuatro cucharadas soperas en cada comida (unos 40 cc). A la hora de tomarlo, se ha de estar el tiempo suficiente, unos 30 minutos (o más). Póngase en la boca una cucharada no muy llena, se va preparando para tragarla, y lo hace despacio. Descanse un poco, y empiece con una segunda cucharada. Si llega un momento que se siente muy lleno / a, descanse el tiempo que haga falta antes de empezar a tomar otra cucharada. Si esta sensación de plenitud continúa, deje el alimento que no ha tomado, y espere una o dos horas.

Inmediatamente después de tomar los purés, no beba, que le podría sentar mal. Espere tres cuartos de hora o una hora antes de hacerlo. Unas horas más tarde, podrá repetir otras cuatro cucharadas del puré.

Entre las comidas principales, beba: agua, infusiones, zumos, caldo. No olvide de tomar unos dos litros al día. Tendrá que tomar más si suda, hace calor o tiene sed.

Yogurt y leche con galletas. El yogurt natural descremado se podrá tomar dos o tres veces al día; se puede añadir una cucharadita de azúcar, o unas gotas de sacarina líquida. Dentro de la leche, puede deshacer una galleta “María”.

DIETA TRITURADA POSTCIRUGIA BARIÁTRICA

Ejemplo de repartición de los alimentos:

Ingesta vía oral	
Desayuno 8,30 – 9h	Leche desnatada ó yogurt desnatado (100cc) con 1 cucharadita de proteínas en polvo (10g). Puede añadir café flojito
Media mañana 11h	1 cortado ó yogurt desnatado (100cc) con 1 cucharadita de proteínas en polvo (10g). Puede añadir café flojito
Comida I 12,30h	<i>Triturar.</i> Patata (25g), zanahoria o calabacín o judías verdes (20g) y pollo o pescado blanco hervido (30g) + 1 cucharadita de proteínas en polvo. Añadir caldo
Comida II 14,30h	<i>Triturar.</i> Patata (25g), zanahoria o calabacín o judías verdes (20g) y pollo o pescado blanco hervido (30g). Añadir caldo.
Merienda 17,30h	Leche desnatada (100 cc) + 2 galletas tipo "María". Puede añadir café flojito
Cena 20,30 – 21h	<i>Triturar.</i> Patata (25g), zanahoria o calabacín o judías verdes (20g) y pollo o pescado blanco hervido (30g).+ 1 cucharadita de proteínas en polvo. Añadir caldo
Antes de ir a dormir	Leche desnatada ó yogurt desnatado (100cc) con 1 cucharadita de proteínas en polvo (10g)

	H.C.	PROT.	GR.	KCAL.
TOTAL / DIA	89	81	19,5	855,5
% total calórico / d	42 %	38 %	20 %	

NOTAS:

- **La cantidad total diaria de aceite** que se ha de utilizar en esta dieta es de 1½ cucharada. El más recomendable es el aceite de oliva, pero también se puede utilizar de girasol o de maíz..
- Puede utilizar azúcar, con moderación
- Puede utilizar sal, siempre que le médico no indique lo contrario
- Entre horas puede tomar agua y / o infusión (té, maría luisa, menta poleo), cortados, zumos de fruta (sin pulpa), gazpacho, zumo de tomate (100 cc).
- Los alimentos líquidos indicados, se irán tomando a cucharadas (o a pequeños sorbos), según la sensación de plenitud gástrica. Se efectuará una pausa en la ingesta, o se seguirán tomando pequeños volúmenes de alimentos líquidos según sea la sensación de bienestar.

APÉNDICE 4: DIETA BLANDA



CÓMO ES LA DIETA BLANDA DESPUÉS DE LA INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA PRACTICADA PARA REDUCIR LA OBESIDAD

Dieta blanda

Ya es el momento de empezar a comer algunos alimentos sólidos, como pollo hervido y pescado blanco hervido. Estos alimentos se tendrán que tomar en ***muy pequeñas cantidades*** (ya lo tiene anotado en la hoja de la dieta) y ***los tendrá que masticar muy bien*** antes de tragarlos.

Seguramente que, antes de la operación, algunas veces no masticaba perfectamente algunos alimentos, y esto no era ningún problema. Pero, ahora sí que lo sería.

Tendrá que aprender a comer lentamente, masticar muy cuidadosamente y no sobrepasar la cantidad de alimento que tiene indicado en su dieta.

Podría pasar que, las primeras veces que coma alimentos sólidos, no lo haga muy bien, y tenga pesadez de estómago durante unos minutos (10 o 20) después de comer. A medida que vaya masticando mejor, la molestia irá desapareciendo.

Recuerde que, junto con el pollo o el pescado, se puede introducir en la boca una ***pequeña cantidad*** de líquido (caldo, agua) o de puré. Esto hará que el alimento que trague no sea demasiado espeso.

Durante el mes que seguirá esta dieta, continuará tomando alimentos líquidos y purés. No se ha de descuidar de beber (agua, infusiones, caldo, zumos) en cantidad suficiente.

Y si en su dieta hay leche, yogurt y quizás queso fresco, no lo deje de tomar, ya que estos alimentos proporcionan sustancias nutritivas (calcio, proteínas) muy convenientes.

Y, finalmente, recordarle que no ha de beber después de tomar alimentos sólidos o purés, ya que le podría sentar mal. Lo ha de hacer entre

comidas, o antes de empezar a comer. Y, siempre, muy lentamente, como ya sabe.

DIETA BLANDA POSTCIRUGIA BARIÁTRICA
EJEMPLO DE REPARTICIÓN DE LOS ALIMENTOS

Ingesta via oral	
Desayuno 8,30 - 9h	Leche desnatada o yogur desnatado (100cc) con 1 cucharadita de proteínas. en polvo (10g)
Media mañana	1 Cortado + 1 cucharadita de proteínas en polvo Pan (1 rebanada pequeña) con tomate, sin las semillas, con queso bajo en grasas (20 g) y 1 loncha de jamón York o pavo (20 g)
Comida	Sémola ó fideos de cabello de ángel (2 cucharadas soperas) con 30 g de pollo ó pescado blanco (hervido) ó 1 loncha de jamón York o pavo (20 g) + 1 cucharadita de proteínas en polvo
Merienda	Fruta triturada: Pera o manzana (50g) con zumo de fruta (25 cc)
Cena	Puré de verdura con patata (2 cucharadas) con 30 g de pescado blanco hervido ó ½ tortilla a la francesa + cucharadita de proteínas en polvo
Antes de ir a dormir	Leche desnatada o yogur desnatado (100cc) con 1 cucharadita de proteínas en polvo (10 g)

	H. C.	PROT.	GR.	KCAL.
TOTAL / DÍA	95 g	67,5 g	19 g	821
% Total calórico / día	46 %	33 %	21 %	

NOTAS:

- **La cantidad total diaria de aceite** que se ha de utilizar en esta dieta es de 1½ cucharada. El más recomendable es el aceite de oliva, pero también se puede utilizar de girasol o de maíz..
- Puede utilizar azúcar, con moderación
- Puede utilizar sal, siempre que le médico no indique lo contrario
- Entre horas puede tomar agua y / o infusión (té, maría luisa, menta poleo), cortados, zumos de fruta (sin pulpa), gazpacho, zumo de tomate (100 cc).
- Los alimentos líquidos indicados, se irán tomando a cucharadas (o a pequeños sorbos), según la sensación de plenitud gástrica. Se efectuará una pausa en la ingesta, o se seguirán tomando pequeños volúmenes de alimentos líquidos según sea la sensación de bienestar.

APÉNDICE 5: TABLA DE PACIENTES

Nº paciente	IMC	TTO DLP	Dislipemia	CT	HDL	LDL	TG	EDAD DE CB
1	47,73	nada	si	237	69	147	104	56
2	47,59	nada	si	237	66	146	125	35
3	51,24	nada	si	219	56	142	110	59
4	51,37	nada	si	241	68	150	120	56
5	51,61	nada	si	242	62	139	208	52
6	49,78	nada	si	256	45	151	304	36
7	40,64	nada	no	175	39	108	142	32
8	45,63	nada	si	216	47	138	155	40
9	41,28	nada	si	203	40	148	72	27
10	49,98	nada	si	241	47	154	199	52
11	44,68	fibrato	si	187	37	109	203	40
12	47,23	nada	no	172	41	109	112	48
13	43,91	estatina	si	234	50	156	141	52
14	50,42	nada	no	170	39	101	148	42
15	46,49	nada	si	206	42	133	155	43
16	55,34	nada	si	326	69	210	235	43
17	50,90	nada	no	182	52	113	84	50
18								
19	36,92	nada	no	148	38	96	72	55
20	58,68	estatina	si	236	48	143	224	57
21	57,94	nada	si	267	45	198	125	58
22	53,38	nada	si	210	44	131	173	24
23	47,87	nada	si	248	54	176	91	56
24	44,85	nada	si	228	38	158	160	35
25	43,69	nada	si	203	51	127	123	54
26	58,93	nada	no	165	41	104	98	21
27								
28	38,70	nada	no	155	39	88	143	56
29	47,47	nada	si	234	55	158	102	61
30	45,73	nada	no	188	54	116	91	41
31	54,72	nada	no	198	46	127	110	23
32	50,10	estatina	si	220	43	142	175	37
33	47,77	nada	si	244	55	153	179	59
34	54,78	nada	no	115	35	69	54	45
35	51,06	nada	no	179	39	116	120	53
36	51,89	nada	no	178	47	109	112	27

Nº paciente	IFG	DM	TTO DM	HTA	Sistolica	Diastolica
1	2	2	nada	1		
2	2	1	metformina	1	130	95
3	2	2	nada	1	185	125
4	1	2	dieta	1	150	85
5	2	1	metformina	1	140	95
6	2	2	nada	1	145	95
7	2	2	nada	2	120	75
8	2	2	nada	1		
9	2	2	nada	2	110	85
10	2	1	insulina	1	120	80
11	2	1	metformina y glitazona	1	140	100
12	2	2	nada	1	130	85
13	2	1	metformina	1	170	110
14	2	2	nada	1	155	100
15	2	2	nada	1	120	90
16	1	2	dieta	1	160	100
17	2	2	nada	1	175	90
18						
19	2	2	nada	1	140	90
20	1	2	metformina	1	155	115
21	1	2	dieta	1		
22	2	2	nada	2	120	75
23	2	2	nada	2	145	85
24	2	2	nada	1	165	85
25	2	1	metformina	1	120	80
26	2	2	nada	2	110	80
27						
28	2	1	insulina	1	170	105
29	2	2	nada	2	135	80
30	1	2	dieta	1	145	90
31	2	2	nada	1	130	90
32	2	1	metformina	1	130	90
33	1	2	dieta	1	140	80
34	1	2	dieta	1	155	90
35	2	2	nada	1	160	90
36	1	2	dieta	1	130	100

Nº paciente	Tratamiento HTA	TALL A	PESO	CINT	CAD	ICC
1	antagonista del calcio	1,525	111	121,5		
2	dieta	1,435	98	137,5	140	0,98
3	IECA y diurético	1,605	132	143	158	0,91
4	diuretico y ARA-2	1,68	145	147,5	153	0,96
5	diurético	1,55	124	160,5	168,5	0,95
6	IECA	1,5	112	115	135	0,85
7	dieta	1,66	112	112	128	0,88
8	IECA y diurético	1,89	163	147		
9	dieta	1,625	109	124	134	0,93
10	IECA y doxazosina	1,53	117	139,5	150	0,93
11	IECA	1,82	148	145	138	1,05
12	IECA	1,74	143	147	150	0,98
13	diuretico y beta bloqueante	1,55	105,5	124,5	132	0,94
14	antagonista del calcio	1,615	131,5	136	152	0,89
15	dieta	1,62	122	136	140	0,97
16	diurético	1,735	166,6	165	160	1,03
17	dieta	1,47	110	129,5	145,5	0,89
18						
19	IECA y diuretico	1,765	115	114		
20	beta bloqueante	1,58	146,5	148	170	0,87
21	IECA	1,56	141	153	155	0,99
22	dieta	1,595	135,8	117	143	0,82
23	dieta	1,57	118	131	139	0,94
24	beta bloqueante	1,735	135	131	121	1,08
25	IECA y diurético	1,49	97	120	126	0,95
26	dieta	1,614	153,5	145	153	0,95
27						
28	IECA y antagonista del calcio	1,79	124	129	119	1,08
29	dieta	1,59	120	128	146	0,88
30	dieta	1,59	115,6	129	144	0,90
31	dieta	1,71	160	153	161	0,95
32	dieta	1,65	136,4	139,5	141	0,99
33	IECA y diurético	1,585	120	143	146,5	0,98
34	dieta	1,68	154,6	142,5		
35	antagonista Ca, diurético y ARA-2	1,65	139	140	146	0,96
36	dieta	1,81	170	135	154	0,88

Nº paciente	Peso teórico	Exceso de peso	% Exceso peso
1	55	56,0	101,82
2	47	51,0	108,51
3	62	70,0	112,90
4	71	74,0	104,23
5	60	64,0	106,67
6	56	56,0	100,00
7	66	46,0	69,70
8	85	78,0	91,76
9	60	49,0	81,67
10	55	62,0	112,73
11	77,8	70,2	90,23
12	77	66,0	85,71
13	58	47,5	81,90
14	63	68,5	108,73
15	66	56,0	84,85
16	70,5	96,1	136,31
17	54	56,0	103,70
18			
19	73,8	41,2	55,83
20	60	86,5	144,17
21	57	84,0	147,37
22	60	75,8	126,33
23	59	59,0	100,00
24	76	59,0	77,63
25	53	44,0	83,02
26	64	89,5	139,84
27			
28	81	43,0	53,09
29	62	58,0	93,55
30	58,9	56,7	96,26
31	67,4	92,6	137,39
32	68	68,4	100,59
33	61	59,0	96,72
34	71	83,6	117,75
35	70	69,0	98,57
36	82	88,0	107,32

Nota: Los pacientes 18 y 27 no se procesaron por imposibilidad de seguimiento, por eso el total de pacientes es 34, ya que para no variar el número asignado a cada paciente no fueron eliminados estos registros.

Abreviaturas de la tabla de pacientes	
1	Si
2	No
TTO	Tratamiento
Edad de CB	Edad de cirugía bariátrica
IFG	Tolerancia alterada a la glucosa
CINT	Cintura
CAD	Cadera
ICC	Índice Cintura/Cadera
Fondo azul	Hombres
Fondo blanco	Mujeres

APÉNDICE 6: PROTOCOLO QUIRÚRGICO DEL BY-PASS GASTRICO

COLOCACIÓN DEL PACIENTE

Decúbito supino. Brazos en cruz. *Rodillera antideslizante* por debajo de las nalgas del paciente. Sondaje vesical. Vía periférica buena. *No vía central*. No catéter peridural. Sonda naso-gástrica. Compresión neumática intermitente en extremidades inferiores. Preparación de la piel y entallado.

Posición

Cirujano: a la derecha del paciente.

Primer ayudante: a la izquierda del paciente.

Segundo ayudante: a la izquierda del cirujano.

Instrumentista: a la izquierda del paciente y a la izquierda del primer ayudante.

TECNICA QUIRÚRGICA

Incisión de piel de 20 cm. Laparotomía media.

1^{er} Tiempo: CONFECCIÓN DEL RESERVORIO

1.- Colocación separador hepático. El segundo ayudante separa el lóbulo hepático izquierdo con una valva para identificar el pilar izquierdo del diafragma.

2.- Disección parcial ángulo de His. Pedir posición de antiTren discreto. Incisión con bisturí monopolar en la porción lateral membrana freno-esofágica. Disección parcial del ángulo de His.

3.- Creación ojal coronario. Tracción de la curvatura menor a la altura de la segunda rama proximal de la coronaria. Disección a este nivel – o *entre la primera y segunda rama* – coagulando cuidadosamente con Ultracision de la segunda rama coronaria hasta la disección de la cara posterior gástrica.

4.- Grapado-sección porción horizontal. Retirada de la sonda nasogástrica. Grapado-sección de la porción horizontal del reservorio con EndoGia 45 azul. *Esperar 2 min antes de abrir EndoGia.*

6.- Grapado-sección porción vertical. Si es necesario, disecar la cara posterior del reservorio, en dirección proximal y hacia el ángulo de His. Introducción de una EndoGia 60 azul, y aplicarla para la porción vertical. Cierre de la EndoGia sin disparar. Introducción de una sonda del tipo Fouchet guiada por la EndoGia cerrada. Reapertura de la EndoGia y reaplicarla sobre la porción vertical del reservorio, pero ahora tutorizada por la Fouchet. Antes de volver a cerrar la EndoGia, el ayudante tracciona lateralmente el remanente gástrico para evitar bolsón posterior. Disparo. Completar grapado-sección con cuantas EndoGias 45 azules hagan falta. Antes de los disparos comprobar la movilidad de la Fouchet. *Esperar 2 min antes de abrir las EndoGias.*

7.- Refuerzo del borde grapado del remanente gástrico. Con continua de Prolene 2/0 de 27 cm que con el lazo en su extremo se reduce a 23 cm.

8.- Refuerzo porción vertical del reservorio. Con continua de Prolene 2/0 de 27 cm hasta su mitad, momento en que se cruza la continua y se abandona la aguja.

9.- Colocación de la banda de goretex. Se coloca una banda de goretex de unos 6.5-7 cm de longitud alrededor del reservorio fijado con Prolene 2/0.

2º Tiempo: ASCENSO DEL ASA Y ANASTOMOSIS RESERVORIO-YEYUNAL.

1.- Identificación de la primera asa yeyunal. Pedir paciente plano. Tracción y ascenso de epiplon mayor hasta visualizar colon. Tracción del mesocolon hasta visualizar el ángulo de Treitz. Identificar primer asa

yeyunal. No tocar ningún asa intestinal hasta localizar y pinzar la primer asa yeyunal. Ascenso progresivo y con “la vuelta del maestro” del asa yeyunal de 80-100 cm del ángulo de Treitz.

2.- Fijación del asa al reservorio. El ayudante sujeta el asa ascendida. El cirujano recoge una sutura continua de Prolene y da un punto al asa ascendida y otra vez al reservorio y volviendo a cruzarla para mantener unidos asa y reservorio. El ayudante aguanta la continua.

3.- Creación de ojales. Con la pala desnuda del Ultracision, se perfora la cara posterior del ángulo lateral del reservorio. Se cierra la pinza del Ultracision de manera que su pala blanca se apoye en cara anterior del ángulo. Se coagula-secciona para crear el ojal del reservorio. Creación del ojal en el asa yeyunal ascendida, un poco por encima del nivel del ojal del reservorio. Introducción de EndoGia 30 azul por ambos ojales *pero no en su totalidad* para que la línea de sección-grapado sea de algo más de 2 cm. La EndoGia se aplica sobre la cara posterior del reservorio.

4.- Resección y reintroducción. Resección con Ultracision del pico. Introducción de SNG que se pasa transanastomóticamente.

5.- Cierre de ojales. Primero, punto de Vicryl 3/0 de 12 cm para ángulo inferior de la boca dejando *el cabo largo*. Después, continua extramucosa de Vicryl 3/0 de 23 cm para el cierre de la boca, empezando por arriba y acabando anudando abajo con el cabo largo del punto anterior.

6.- Completar fijación y refuerzo. Se retoma la continua de Prolene acabando de fijar el asa al reservorio en su porción más distal para luego proseguir fijando el asa al borde de grapado horizontal del reservorio, a modo de refuerzo anterior de la línea de sutura continua de Vicryl previa.

7.- Punto de “orden”. De Ethibon 2/0 12 cm desde el asa a la cara anterior antropilórica que evita la rotación del asa yeyunal ascendida.

3^{er} Tiempo: CREACIÓN DE LA Y DE ROUX Y DEL PIE DE ASA

1.- Ascenso del asa alimentaria de 100-150 cm

2.- Fijación del asa alimentaria. Ascenso del pie de asa alimentaria que se fija al asa biliopancreática, a 7-8 cm de su borde fijado a reservorio, con punto de Ethibon 2/0 de 12 cm cuyo cabo se deja largo.

3.- Conversión a Y de Roux. Ayudante y cirujano traccionan el asa biliopancreática y la exponen. A 4 cms de su fijación con Prolene, se crea un ojal con Ultracision en su meso. Introducción por el ojal creado de una *EndoGia 60 blanca* para que su sección sea completa. Disparo. El asa en omega se ha convertido en Y de Roux.

4.- Creación de ojales. Con Ultracision, creación de ojales a 2-3 cm del borde de sección del asa biliopancreática.

5.- Introducción y disparo de EndoGia 45 blanca. Esta maniobra se ve muy facilitada si con una pinza en la mano izquierda se pinza el borde grapado del asa biliopancreática y se tracciona distalmente hasta adosarla paralelamente a lo que será el pie del asa alimentaria. Esto facilita la creación de ojales a un mismo nivel así como el calzado de las palas de la EndoGia.

6.- Cierre de ojales. Cierre vertical de boca de arriba abajo con continua de Ethibon 2/0 de 23 cm

7.- Cierre del ojal mesentérico. Con un único punto de Ethibon 2/0 12 cm cogiendo el asa alimentaria, meso y asa biliopancreática a 1 cm de su borde de sección.

8.- Comprobación de la estanqueidad de la anastomosis con azul de metileno introducido por la sonda nasogástrica. Después, se aspira el azul

de metileno y se comprueba con un jeringazo de aire. Reaspirado y extracción de la sonda nasogástrica.

4º Tiempo: DRENAJES Y CIERRE DE PARED

Blake (Jackson-Pratt) introducido por el hipocondrio derecho que se pasa por cara posterior de la anastomosis reservorio-yeyunal y asciende por la porción vertical del reservorio hasta el espacio subfrénico izquierdo, por detrás del bazo.

Cierre de la laparotomía media con Vicryl del 1. Subcutáneo con Vicryl del 3/0. Piel con grapas.