

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

Dr. Juan Patricio Nogueira¹

¹Médico, PhD. Investigador Adjunto del CONICET, Universidad Nacional de Formosa, Formosa, Argentina. Director de la Diplomatura Universitaria de Lipidología Clínica, Fundación Barceló, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Resumen

La resistencia a la insulina, la diabetes tipo 2 y la obesidad se caracterizan por un aumento en las lipoproteínas ricas en triglicéridos (TRL) debido a la reducción del catabolismo de TRL de la circulación y al aumento de la producción hepática (ApoB-100, que contiene VLDL) e intestinal (ApoB-48, que contiene quilomicrones).

La cirugía bariátrica es actualmente el único tratamiento que provoca una pérdida de peso marcada y sostenida. Aquí repasaremos los efectos de la cirugía bariátrica en los triglicéridos circulantes/TRL. La cirugía bariátrica conduce a una marcada reducción de triglicéridos en ayunas y posprandial. Los datos disponibles sugieren que la cirugía bariátrica reduce la producción de triglicéridos y TRL intestinal y hepático con una mayor depuración de las partículas hepáticas de TRL.

Algunos estudios de cirugía bariátrica han reportado una correlación débil entre la pérdida de peso y las mejoras en triglicéridos/TRL, lo que sugiere que factores como GLP-1, más allá de la pérdida de peso, pueden contribuir a los cambios pronunciados en TRL que tiene lugar después de la cirugía bariátrica.

También se necesitan estudios adicionales para comparar los efectos de diversos procedimientos de cirugía bariátrica en la cinética de las TRL para dilucidar los mecanismos subyacentes.

PALABRAS CLAVE: obesidad, cirugía bariátrica, insulinoresistencia, triglicéridos, lipoproteínas ricas en triglicéridos

INTRODUCCIÓN

La obesidad es una epidemia global que plantea un complejo problema sanitario. En los Estados Unidos, a lo largo de cuatro décadas, la prevalencia de la obesidad se duplicó en la población adulta, y se estima que para el año 2030 aproximadamente mil millones de personas padecerán esta enfermedad a nivel mundial.^{1,2} Una dificultad que presenta la obesidad es que las herramientas clásicas han demostrado ser inefectivas para enfrentarla. Ni los cambios higiénico-dietarios ni las terapias farmacológicas fueron útiles para lograr pérdidas de peso importantes y sustentables en el largo plazo. El estudio SOS (*Swedish Obese Study*) demostró en el seguimiento a diez años, en un grupo con dieta y tratamiento médico convencional, sin uso de fármacos, un incremento de peso del 1.6%.³ La cirugía bariátrica, mientras tanto, resultó ser una alternativa mucho más efectiva. Un metanálisis en el que se evaluaron 135 246 pacientes sometidos a este tipo de cirugías mostró una reducción de peso promedio de 38.5 kg, una disminución del porcentaje de exceso de peso perdido del 55.9% y una completa resolución de la diabetes (DBT) en el 78.1% de los pacientes.⁴ Desde el punto de vista médico estos resultados son muy esperanzadores, ya que la obesidad causa anualmente la muerte de tres millones de personas a nivel mundial.

Recibido en abril de 2018 – Aceptado en mayo de 2018
El autor declara no tener conflictos de interés.

Correspondencia:

Dr. Juan Patricio Nogueira. E-mail: nogueirajuanpatricio@gmail.com

Las principales causas de morbimortalidad relacionadas con la obesidad son la DBT tipo 2, la dislipidemia, la enfermedad cardiovascular (ECV), la hipertensión, la apnea obstructiva del sueño, varios tipos de cáncer y cuadros de depresión.^{5,6} Además, algunos trabajos atribuyen a la obesidad ser un factor independiente de riesgo de mortalidad.⁷

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

El aumento en la concentración plasmática de TG en ayunas es un factor de riesgo de ECV independiente. Posiblemente se deba a que es predictivo de un valor anormalmente elevado de TG en el estado posprandial. Esta hiperlipidemia posprandial se asocia con la presencia de lipoproteínas ricas en triglicéridos (TRL) las cuales pueden ser de origen hepático (VLDL o TRL Apo B100) o de origen intestinal (quilomicrones o TRL Apo B48).¹⁰ Este aumento de la concentración de TRL puede deberse tanto a la sobreproducción de las TRL, como a un defecto en su depuración plasmática o a una combinación entre ambas causas.

Pero el aspecto de mayor importancia desde el punto de vista aterogénico es que, como consecuencia de ese incremento en la cantidad de partículas de TRL y de las dificultades que enfrenta el sistema metabólico para su remoción, se produce la acumulación de una cantidad elevada de remanentes de TRL. Estas partículas residuales son predictores importantes de eventos

cardiovasculares, ya que al ser mucho más pequeñas que las lipoproteínas originales, pueden ingresar con mayor facilidad en el espacio subendotelial y, de ese modo, desencadenar el proceso aterosclerótico.¹¹ Es razonable suponer que el metabolismo de las lipoproteínas en el estado posprandial debe jugar un papel muy importante tanto en la patogénesis como en la evolución de la ECV, especialmente si se considera que ese es el estado en el que las personas pasan la mayor parte de su tiempo a lo largo de la vida. Sin embargo, hasta la fecha es muy poco lo que se ha estudiado y la evidencia disponible sobre el tema.

Si bien en los últimos años se ha publicado una gran cantidad de trabajos que evaluaron los beneficios de la cirugía bariátrica sobre el perfil lipídico –especialmente la reducción de los niveles de colesterol total, LDL y TG, como también el incremento del HDL– esas publicaciones generalmente analizan los parámetros lipídicos de pacientes en ayunas. La hiperlipidemia posprandial rara vez ha sido analizada, y comparativamente es poco lo que sabemos acerca de cómo es afectada por este tipo de procedimientos. En esta revisión discutiremos resultados que apoyan la interpretación de que la cirugía bariátrica favorece la disminución de TG posprandiales y su aterogenicidad, como también hallazgos que sostienen que por ese medio reducen el elevado riesgo cardiovascular que esos pacientes mantienen pese a estar tratados con estatinas, incluso luego de haber alcanzado los objetivos terapéuticos de LDL. Además, revisaremos las hipótesis disponibles, a la luz de lo que la evidencia documentada permite, para intentar entender los mecanismos fisiológicos de estos procesos.

OBESIDAD, INSULINORRESISTENCIA Y RIESGO ATEROGENICO

La Organización Mundial de la Salud define como sobrepeso un índice de masa corporal (IMC) mayor de 25 kg/m², y como obesidad, un IMC mayor de 30 kg/m². A su vez, dentro de ese rango subcategoriza el grado de obesidad en tres clases.¹² De todos modos, más allá de su utilidad epidemiológica, el IMC es un mal indicador desde el punto de vista clínico, ya que no brinda información sobre la cantidad ni composición de la masa grasa del individuo. La circunferencia de cintura se asocia

con la cantidad de grasa visceral y resulta ser un parámetro de mayor utilidad en ese sentido. Se considera que superar determinados valores de corte (101.6 cm en hombres y 89.9 cm en mujeres) es un fuerte predictor de IR.

El estudio de Framingham muestra una asociación muy fuerte entre el nivel de TG y la concentración de tejido adiposo visceral y subcutáneo, tanto en hombres como mujeres, aunque queda en evidencia que la contribución de la grasa visceral es mucho mayor que la de la subcutánea.¹³ Un mecanismo posible propuesto para explicar esta asociación sostiene que el tejido adiposo visceral tiene una intensa actividad lipolítica que es escasamente inhibida por la insulina, y como resultado de esto se observa una gran producción de ácidos grasos libres (AGL). La mayor exposición del flujo de AGL que llegan al hígado a través de la circulación portal produce el incremento en la secreción de VLDL (TRL Apo B100).^{14,15} Duez y col. examinaron por primera vez la tasa de producción de TRL Apo B48 en pacientes insulinoresistentes utilizando un protocolo de alimentación constante con leucina marcada radiactivamente ([D3]-L-leucina). En ese estudio los autores observaron que existe una correlación positiva entre la tasa de producción de quilomicrones y la concentración plasmática de insulina en ayunas. En casos de hiperinsulinemia la producción de TRL Apo B48 es mayor que en individuos normales o con mayor sensibilidad a la insulina.¹⁶

Otros estudios presentan evidencia que indica que en estados de IR los enterocitos, de manera análoga a las células hepáticas, también pueden utilizar sustratos endógenos para sintetizar TG *de novo*.¹⁷ De este modo, en estados de IR se observa un incremento de las TRL por sobreproducción, tanto de origen hepático como intestinal.

Una vez que ingresan en la circulación, estas TRL recién sintetizadas deben seguir una vía lipolítica común, que es compartida por todas las TRL (Apo B100 y Apo B48) produciendo una saturación competitiva de la enzima responsable de ese proceso, la lipoproteína lipasa (LPL). La LPL es responsable de la hidrólisis de los TG de las VLDL y de los quilomicrones, circula por el plasma y, además, se encuentra predominantemente en

la superficie de las células endoteliales de los capilares del tejido adiposo, del músculo cardíaco y del músculo esquelético.^{15,18,19}

La hipertrigliceridemia resultante también afecta el metabolismo y la composición de otras lipoproteínas. La sobreproducción hepática de VLDL activa a la enzima *cholesteryl ester transfer protein* (CETP) que produce un enriquecimiento de TG de las partículas de LDL y HDL. Estas lipoproteínas enriquecidas en TG a su vez son más susceptibles de ser atacadas por la lipasa hepática (LH), la que las hidroliza dando lugar a la formación de moléculas pequeñas y densas. Este mecanismo fisiopatológico es el que explica la aparición de concentraciones anormalmente elevadas de partículas LDLpd, las que son altamente aterogénicas y responsables en gran medida del riesgo cardiovascular atribuido a la dislipidemia relacionada con la IR.

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

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

hallazgos compatibles con el rol aterogénico que se les atribuye.

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

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

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

CIRUGÍA BARIÁTRICA: SU RELACIÓN CON LA HIPERTRIGLICERIDEMIA POSPRANDIAL

En la actualidad se dispone de varias técnicas quirúrgicas para la realización de la cirugía bariátrica. Estas fueron clasificadas originalmente sobre la base del mecanismo fisiológico mediante el cual se consideraba que ejercían sus efectos.³¹ Así, en un primer momento las distintas técnicas fueron categorizadas como restrictivas o malabsortivas. Dentro del primer grupo, luego de reducir el tamaño del estómago mediante un dispositivo, se consigue mayor saciedad con una menor ingesta alimentaria. En el segundo grupo se practica un *bypass* de ciertas porciones intestinales, lo que produce un fenómeno de malabsorción de nutrientes y la alteración en factores y hormonas del tracto gastrointestinal superior e inferior. Existe, además, una tercera categoría: las técnicas mixtas que involucran aspectos restrictivos como malabsortivos.

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

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

En un trabajo pionero publicado por Dixon y O'Brien en 2002 se analizó el perfil lipídico de un grupo de pacientes con obesidad grave sometidos a cirugía bariátrica y posterior seguimiento a lo largo de cuatro años.³⁵ El estudio confirmó que en este tipo de pacientes la dislipidemia estaba fuertemente asociada con la obesidad central, la IR y la alteración del metabolismo de la glucosa. Se observó que la

cirugía, además de producir una disminución de peso, también mejoraba los parámetros lipídicos (bajaba la concentración plasmática de TG en ayunas, mejoraba la relación colesterol/HDL y aumentaba la concentración de HDL). Los datos obtenidos mostraron resultados concordantes entre el metabolismo de la glucosa y el lipídico: valores altos de glucosa en ayunas fueron los mejores predictores de cambios en la concentración plasmática de TG en un año, sugiriendo así que la hipertrigliceridemia estaba fuertemente asociada con la IR y a la respuesta inadecuada a nivel de las células beta pancreáticas.

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

Uno de los primeros trabajos que se concentró estrictamente en analizar la relación entre la cirugía bariátrica y el metabolismo de las TRL fue llevado a cabo por Padilla y col.³⁷ Sobre una población de pacientes obesos no diabéticos que fueron sometidos a este tipo de procedimientos, se efectuó un estudio cinético con isótopos radiactivos para investigar el metabolismo de las lipoproteínas. El objetivo fue comparar los resultados obtenidos entre el mes previo a la cirugía y luego de seis meses de haber sido realizada. Los resultados que se obtuvieron pusieron en evidencia que la marcada pérdida de peso y la mejora en la sensibilidad a la insulina se asociaron de manera significativa con la reducción en la concentración plasmática de TRL Apo B100, que se explicó por la disminución de la tasa de producción y aumento en la depuración de las lipoproteínas. También se observó una reducción muy marcada en la concentración de TRL Apo B48, aunque se relacionó de manera más contundente con la menor producción de partículas lipoproteicas que con un incremento catabólico. Otro estudio³⁸ comparó la modificación del perfil lipídico en un grupo de pacientes con obesidad mórbida (IMC 51.4 kg/m²) a tres meses de haber sido sometidos a una cirugía bariátrica de tipo

restrictiva. Los resultados obtenidos no mostraron cambios estadísticamente significativos entre los distintos componentes del perfil lipídico, pero fueron particularmente significativos los hallazgos relacionados con la concentración de TG en ayunas y de los remanentes del TRL, tanto hepáticos como intestinales (disminuciones del 20% para ambos, aproximadamente). Cuando los autores analizaron los cambios en el área bajo la curva (ABC) y el incremento del área bajo la curva (iABC) para las TRL remanentes (Apo B100 y Apo B48), los valores que se obtuvieron fueron indicativos de descensos significativos (20.4% y 38.5%, respectivamente). Estos resultados sugieren que en un seguimiento posquirúrgico relativamente breve como es un lapso de tres meses se observa una reducción significativa de la concentración de TG en ayunas, y una mejora en la lipemia posprandial. Ambos hallazgos sugieren que luego del procedimiento quirúrgico se produce un cambio beneficioso en el metabolismo lipídico. El primer trabajo que publicamos de cinética posprandial de las TRL de origen intestinal y hepática en cirugía bariátrica mostramos una reducción de la producción de TRL Apo B48 y de TRL Apo B100 junto con un aumento del catabolismo de TRL Apo B100 con la técnica de manga gástrica; paradójicamente, no encontramos el mismo efecto con el *bypass* gástrico, el cual no modificó ni la producción ni el catabolismo de las TRL de origen intestinal ni hepática a seis meses de la cirugía.³⁹

Un aspecto que es particularmente interesante señalar es que ni los cambios en el perfil lipídico en ayunas, ni tampoco los valores de remanentes de TRL encontrados en el estado posprandial luego del procedimiento quirúrgico se correlacionan de manera directa con la cantidad de peso corporal perdido. No se ha podido demostrar una relación clara entre el IMC y la concentración plasmática de TG, lo que seguramente se relaciona con la escasa capacidad para discriminar la composición porcentual de grasa que tiene ese índice.^{34,40,41} Está bien documentado que la mejora en el riesgo de ECV para pacientes sometidos a procedimientos de cirugía bariátrica es más importante que la pérdida de peso lograda en sí misma. Se han conseguido correcciones significativas, por ejemplo, en los valores de presión arterial, concentración de insulina en ayunas o en el valor del HOMA-IR

aun con reducciones de peso corporal más bien limitadas (5%-10%).^{33,38} En estados de IR se ha observado una menor pérdida de peso posquirúrgica, pero acompañada de una mayor mejoría de la dislipidemia.^{34,42} Geltner y sus colegas demostraron que la DBT o la IR pueden llevar a una respuesta lipídica posprandial alterada, contribuyendo de esa manera al elevado riesgo cardiovascular que presentan esos pacientes.⁴³ La cirugía bariátrica induce una marcada disminución de los niveles de insulina plasmática, antes de que se produzcan cambios significativos en la concentración de glucosa. Así, la cirugía bariátrica sería responsable de una mejora significativa del índice HOMA-IR, lo cual explica la rápida mejora en la sensibilidad a la insulina que se observa en el período posquirúrgico.

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

Finalmente, también debe señalarse que una mejora en la acción de la insulina a nivel hepático producirá una disminución de la Apo C-III que acompaña la secreción de VLDL. Esto se debe al hecho de que el gen que codifica la Apo C-III se encuentra bajo el control de un elemento regulador que responde a la insulina en el hígado.²⁴ Hemos publicado un artículo reciente sobre el efecto que tiene la cirugía bariátrica sobre el metabolismo de Apo C-III, mostrando una redistribución de Apo C-III desde la fracción de TRL a la fracción de HDL, tanto con manga gástrica como con *bypass* gástrico; en el análisis multivariado, la Apo C-III fue el predictor de la disminución de TG y del aumento de HDL a los seis meses de la cirugía; a su vez, el aumento de adiponectina se asoció positivamente con mayor

aumento de HDL, lo que constituye un factor modulador del metabolismo de HDL en la cirugía bariátrica.⁴⁴

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

La cirugía bariátrica corrige los valores anormales de TG posprandiales, porque mejora el metabolismo de las TRL. Los mecanismos involucrados deberían ser los mismos que participan en la normalización de los parámetros glucémicos que llevan a la importante tasa de remisión de la DBT. Rubino⁴⁵ postula tres mecanismos principales: restricción calórica, pérdida de peso y cambios hormonales inducidos directamente por los procedimientos quirúrgicos que dependen de sus propias características.

Restricción calórica

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

Pérdida de peso

La obesidad es un factor de riesgo perfectamente documentado para la aparición de IR. Por lo tanto, un simple razonamiento indicaría que una disminución en el peso debería ser beneficiosa para

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

Cambios hormonales (eje enteroinsular)

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

Las importantes diferencias que existen, desde el punto de vista anatómico, entre las técnicas quirúrgicas de tipo restrictivo (donde el tracto gastrointestinal permanece intacto) y aquellas en las que mediante el *bypass* se excluyen porciones intestinales explican las diferencias observadas en relación con la liberación de factores endocrinos y

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

GLP-1

La hormona GLP-1 es secretada por las células L intestinales, principalmente ubicadas en el íleon y en el colon, como respuesta al ingreso de nutrientes. Actúa como potente señal de saciedad y es un secretagogo de la insulina. La respuesta posprandial de la GLP-1 después de la cirugía bariátrica ha sido coincidente en todos los estudios que se han hecho, en los que se ha observado un incremento de su concentración en pruebas de tolerancia oral a la glucosa, tanto en pacientes obesos como diabéticos. Mientras que en los individuos operados con la técnica de RYGB se observan aumentos posprandiales de tres veces los valores basales, en aquellos pacientes sometidos a cirugía de manga gástrica permanecen en los mismos valores.⁵⁰

GIP

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

PYY

El péptido PYY (*peptide YY*) es una hormona cuya función fisiológica se relaciona con producir sensación de saciedad. Se dispone de evidencia experimental que indica que el PYY puede disminuir la sensación de apetito en los seres humanos, y en roedores está relacionado con la regulación del peso corporal. Esta incretina es cosecretada con la GLP-1 por las células L del íleon en respuesta a la llegada de alimentos. Se ha reportado que su concentración se encuentra elevada unas 10 veces luego de una cirugía de RYGB, en comparación con un grupo

control, en tanto que no se modifica en aquellos pacientes sometidos a procedimientos de manga gástrica.

Ghrelina

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

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

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

Teoría del intestino proximal. Esta segunda hipótesis propone que la exclusión del intestino proximal después del *bypass* evita que la llegada de alimentos a esa porción del tracto gastrointestinal actúe estimulando la liberación de un “péptido diabetogénico”. En un trabajo experimental realizado por Rubino y col. con ratas GK (ratas diabéticas pero no obesas) se demostró con éxito esta hipótesis al inducir una remisión de DBT y luego revertir esos cambios al volver a permitir el paso normal de los alimentos por ese segmento intestinal. Evidencia

reciente sostendría que el glucagón intestinal y el GIP desempeñarían, en condiciones fisiológicas, el rol de “péptido diabetogénico”.

CONCLUSIONES

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

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

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

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

La mejora observada en la dislipidemia (tanto en ayunas como posprandial) luego de la

cirugía bariátrica puede contribuir a reducir la morbimortalidad asociada con el riesgo cardiovascular residual, en la cual el objetivo a perseguir no debe ser solo el IMC sino también la IR.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ogden CL. Disparities in obesity prevalence in the United States: black women at risk. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2009; 89(4):1001-1002.
2. Kelly T, et al. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *International Journal of Obesity* 2008; 32(9):1431-1437.
3. Sjöström L, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *New England Journal of Medicine* 2004; 351(26):2683-2693.
4. Buchwald H, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *The American Journal of Medicine* 2009; 122(3):248-256.
5. About obesity. London (UK): International Association for the Study of Obesity; 2002. Available: www.iaso.org/policy/aboutobesity/ (accessed 2014 Oct. 3).
6. Yanovski SZ. Overweight, obesity, and health risk: National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity. *Archives of Internal Medicine* 2000; 160(7):898-904.
7. Fontaine KR, et al. Years of life lost due to obesity. *JAMA* 2003; 289(2):187-193.
8. Dandona P, et al. Metabolic syndrome a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation. *Circulation* 2005; 111(11):1448-1454.
9. Knopp RH, et al. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (ASPEN). *Diabetes Care* 2006; 29(7):1478-1485.
10. Twickler TB, et al. Elevated remnant-like particle cholesterol concentration a characteristic feature of the atherogenic lipoprotein phenotype. *Circulation* 2004; 109(16):1918-1925.
11. Nordestgaard BG, et al. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA* 2007; 298(3): 299-308.
12. Obesity and overweight. Fact Sheet No 311. Geneva (Switzerland): World Health Organization; March 2011. Available: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/print.html (accessed 2012 Oct. 3).
13. Fox CS, et al. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2007; 116(1):39-48.
14. Dunn FL. Hyperlipidemia in diabetes mellitus. *Diabetes/Metabolism Reviews* 1990; 6(1):47-61.
15. Couillard C, et al. Evidence for impaired lipolysis in abdominally obese men: postprandial study of apolipoprotein B-48- and B-100-containing lipoproteins. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2002; 76(2):311-318.
16. Duez H, et al. Hyperinsulinemia is associated with increased production rate of intestinal apolipoprotein B-48-containing lipoproteins in humans. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2006; 26(6):1357-1363.
17. Shojaee-Moradie F, et al. Prandial hypertriglyceridemia in metabolic syndrome is due to an overproduction of both chylomicron and VLDL triacylglycerol. *Diabetes* 2013; 62(12):4063-4069.
18. Rashid S, et al. Mechanisms of HDL lowering in insulin resistant, hypertriglyceridemic states: the combined effect of HDL triglyceride enrichment and elevated hepatic lipase activity. *Clinical Biochemistry* 2003; 36(6):421-429.
19. Mero N, et al. Postprandial metabolism of apolipoprotein B-48- and B-100-containing particles in type 2 diabetes mellitus: relations to angiographically verified severity of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2000; 150(1):167-177.

20. Greene DJ, Skeggs JW, Morton RE. Elevated triglyceride content diminishes the capacity of high density lipoprotein to deliver cholesteryl esters via the scavenger receptor class B type I (SR-BI). *Journal of Biological Chemistry* 2001; 276(7):4804-4811.
21. Skeggs JW, Morton RE. LDL and HDL enriched in triglyceride promote abnormal cholesterol transport. *Journal of Lipid Research* 2002; 43(8):1264-1274.
22. The Emerging Risk Factors Collaboration. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. *JAMA* 2012; 307(23):2499-2506.
23. Miller M, et al. Triglycerides and cardiovascular disease a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123(20):2292-2333.
24. Berroeta GC, Davidsson P. Contribución de la apolipoproteína CIII a la aterogenicidad de las dislipidemias. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis* 2012; 24(5):252-260.
25. Mendivil CO, Rimm EB, Furtado J, Chiuve SE, Sacks FM. Low density lipoproteins containing apolipoprotein C-III and the risk of coronary heart disease. *Circulation* 2011; 124:2065-72.
26. Ooi E, et al. Apolipoprotein C-III: understanding an emerging cardiovascular risk factor. *Clinical Science* 2008; (114):611-624.
26. Ooi EM, Barrett PH, Chan DC, Watts GF. Apolipoprotein C-III: understanding an emerging cardiovascular risk factor. *Clin Sci (Lond)* 2008; 114:611-624.
27. Caron S, Staels B. Apolipoprotein CIII a link between hypertriglyceridemia and vascular dysfunction? *Circulation Research* 2008; 103(12):1348-1350.
28. Davidsson P, Hulthe J, Fagerberg B, Olsson B, Hallberg C, Dahllof B, et al. A proteomic study of the apolipoproteins in LDL subclasses in patients with the metabolic syndrome and type 2 diabetes. *J Lipid Res* 2005; 46:1999-2006.
29. Kawakami A, Aikawa M, Alcaide P, Lusinskas FW, Libby P, Sacks FM. Apolipoprotein CIII induces expression of vascular cell adhesion molecule-1 in vascular endothelial cells and increases adhesion of monocytic cells. *Circulation* 2006; 114:681-7.
30. Kawakami A, Yoshida M. Apolipoprotein CIII links dyslipidemia with atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb (Japan)* 2009; 16:6-11.
31. Steinbrook R. Surgery for severe obesity. *New England Journal of Medicine* 2004; 350(11):1075-1078.
32. Noria SF, Grantcharov T. Biological effects of bariatric surgery on obesity-related comorbidities. *Canadian Journal of Surgery* 2013; 56(1):47.
33. Poirier P, et al. Bariatric surgery and cardiovascular risk factors a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123(15):1683-1701.
34. Guo X, et al. The effects of bariatric procedures versus medical therapy for obese patients with type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Bio Med Research International* 2013 (2013).
35. Dixon JB, O'Brien PE. Lipid profile in the severely obese: changes with weight loss after lap-band surgery. *Obesity Research* 2002; 10(9):903-910.
36. Nguyen NT, et al. Resolution of hyperlipidemia after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Journal of the American College of Surgeons* 2006; 203(1):24-29.
37. Padilla N, et al. Effects of bariatric surgery on hepatic and intestinal lipoprotein particle metabolism in obese, non diabetic humans. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2014; 34(10):2330-2337.
38. Waldmann E, et al. Effect of sleeve gastrectomy on postprandial lipoprotein metabolism in morbidly obese patients. *Lipids Health Dis* 2013; 12:82.
39. Padilla N, Maraninchi M, Béliard S, Berthet B, Nogueira JP, Wolff E, Nicolay A, Bégu A, Dubois N, Grangeot R, et al. Effects of bariatric surgery on hepatic and intestinal lipoprotein particle metabolism in obese, nondiabetic humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 34:2330-2337.

40. Lebovitz HE. Metabolic surgery for type 2 diabetes with BMI < 35 kg/m². *Obesity Surgery* 2013; 23(6):800-808.
41. Sjöström L, et al. Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. *JAMA* 2012; 307(1):56-65.
42. Sjöström L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial—A prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *Journal of Internal Medicine* 2013; 273(3):219-234.
43. Geltner C, et al. Insulin improves fasting and postprandial lipemia in type 2 diabetes. *European Journal of Internal Medicine* 2002; 13(4):256-263.
44. Maraninchi M, Padilla N, Béliard S, Berthet B, Nogueira JP, Dupont-Roussel J, Mancini J, Bégu-Le Corroller A, Dubois N, Grangeot R, et al. Impact of bariatric surgery on apolipoprotein C-III levels and lipoprotein distribution in obese human subjects. *J Clin Lipidol* 2017; 11:495-506. e3.
45. Rubino F. Bariatric surgery: effects on glucose homeostasis. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care* 2006; 9(4):497-507.
46. Buchwald H, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2004; 292(14):1724-1737.
47. Ponce J, et al. Effect of Lap-Band®-induced weight loss on type 2 diabetes mellitus and hypertension. *Obesity Surgery* 2004; 14(10):1335-1342.
48. Ebert R, Creutzfeldt W. Gastrointestinal peptides and insulin secretion. *Diabetes/Metabolism Reviews* 1987; 3(1):1-26.
49. Bose M, et al. Do incretins play a role in the remission of type 2 diabetes after gastric bypass surgery: What are the evidence? *Obesity Surgery* 2009; 19(2):217-229.
50. Basso N, et al. First-phase insulin secretion, insulin sensitivity, ghrelin, GLP-1, and PYY changes 72 h after sleeve gastrectomy in obese diabetic patients: the gastric hypothesis. *Surgical Endoscopy* 2011; 25(11):3540-3550.
51. Karamanakos SN, et al. Weight loss, appetite suppression, and changes in fasting and postprandial ghrelin and peptide-YY levels after Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: a prospective, double blind study. *Annals of Surgery* 2008; 247(3):401-407.
52. Scott WR, Batterham RL. Roux-en-Y gastric bypass and laparoscopic sleeve gastrectomy: understanding weight loss and improvements in type 2 diabetes after bariatric surgery. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 2011; 301(1):R15-R27.
53. Kashyap SR, et al. Bariatric surgery for type 2 diabetes: weighing the impact for obese patients. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2010; 77(7):468-476.
54. Hady R, et al. Original paper. Impact of laparoscopic sleeve gastrectomy on body mass index, ghrelin, insulin and lipid levels in 100 obese patients. 2012.
55. Vetter ML, et al. Comparison of bariatric surgical procedures for diabetes remission: efficacy and mechanisms. *Diabetes Spectrum* 2012; 25(4):200-210.