

# Fundamentos fisiopatológicos de la cirugía en diabetes mellitus tipo 2

Juan Carlos Molina F., Enrique Lanzarini S.

*Departamento de Cirugía, HCUCH.*

## SUMMARY

*Bariatric surgery is the only effective treatment for morbid obesity. Also, bariatric procedures have shown excellent results in controlling disorders of the glucose metabolism, improving glycemic control in diabetic patients and achieving remission in 48 to 98% of them. These results are better after surgeries with a malabsorptive effect, such as gastric bypass rather than purely restrictive procedures. In these patients, this improvement in glucose metabolism is observed after a short period of time after surgery, before a substantial weight lost is achieved. This phenomenon suggest that this effect is independent of weight lost and decreased food intake and there are other mechanisms that explain it. This article explains briefly some theories to understand these mechanisms.*

## INTRODUCCIÓN

La cirugía bariátrica es el único tratamiento efectivo a largo plazo para el manejo de la obesidad severa. Además, los distintos procedimientos que se han utilizado con este fin han demostrado producir una importante mejoría en el metabolismo de la glucosa con valores de remisión que van entre 48 y 98% en el caso de pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2 (DM2)<sup>(1)</sup>. Procedimientos netamente restrictivos, como la banda gástrica ajustable, muestran menores tasas de remisión de diabetes y presentan un efecto en el metabolismo de la glucosa relacionado y proporcional a la baja

de peso. Sin embargo, procedimientos más complejos que alteran la anatomía y la función neuroendocrina como el *bypass* gástrico, presentan tasas de remisión superiores y que se producen precozmente en el período postoperatorio, incluso antes de que se produzca una baja de peso considerable, lo que sugiere la presencia de otros mecanismos, probablemente relacionados con alteraciones bioquímicas o endocrinas<sup>(2)</sup>.

Si bien el intestino es un órgano esencial para la absorción de nutrientes, el rol que cumple en la génesis de enfermedades metabólicas ha sido poco estudiado. Desde principios del siglo pasado se ha

estudiado la relación de factores producidos en el intestino y efectos en el sistema endocrino<sup>(3)</sup>, como el rol de la secretina en la secreción pancreática, la colecistokinina en la contracción vesicular y la gastrina en la secreción de ácido a nivel gástrico. La relación entre péptidos producidos a nivel intestinal y la función endocrina del páncreas se confirmó en la década de los 60, cuando surgió la posibilidad de medir la concentración plasmática de insulina. Se realizaron estudios en que se administró glucosa vía endovenosa y vía oral en pacientes sanos hasta alcanzar concentraciones plasmáticas equivalentes, y se demostró que quienes recibían la glucosa por vía oral, alcanzaban concentraciones plasmáticas de insulina mayores<sup>(4)</sup>. Este hallazgo demostró que no sólo la glucosa interactúa con las células beta y sugirió la existencia de factores desconocidos producidos a nivel intestinal, capaces de estimular la secreción pancreática<sup>(5,6)</sup>. A estos factores se les conoce como incretinas, y dan cuenta de entre el 50 y el 70% de la secreción de insulina en respuesta a la ingesta de glucosa. El objetivo de este artículo es describir los mecanismos que explican los efectos de la cirugía bariátrica en el metabolismo de la glucosa.

## PÉPTIDOS INTESTINALES INVOLUCRADOS EN EL METABOLISMO DE LA GLUCOSA

### Incretinas. GLP-1 y GIP

El GLP-1 (*glucagon-like peptide 1*) es un péptido derivado del proglucagón producido por las células L a nivel de la mucosa del intestino distal, fundamentalmente ileon y colon. Actúa a través de una proteína G unida a un receptor que se ubica en tejidos distribuidos en todo el organismo, fundamentalmente islotes pancreáticos, intestino, cerebro, riñones, etc.<sup>(7,8)</sup>.

El principal rol de este péptido es disminuir los niveles de glucosa plasmática postprandial a través del aumento de la secreción de insulina en la célula

beta, la supresión del apetito, el retardo del vaciamiento gástrico y la inhibición de la secreción de glucagón<sup>(9,10)</sup>. Además se han demostrado efectos tróficos a nivel de los islotes pancreáticos, favoreciendo su proliferación y la diferenciación de células beta e inhibiendo la apoptosis<sup>(11)</sup>.

El GIP (*glucose-dependent insulintropic polypeptide*) es un polipéptido que se produce a nivel de las células K, ubicadas principalmente en duodeno y yeyuno, en respuesta a la ingesta de alimentos ricos en carbohidratos o lípidos y estimula la secreción de insulina inducida por glucosa a través de los mismos mecanismos que GLP-1, aunque desencadena un efecto mucho menos potente<sup>(12)</sup> y no afecta el vaciamiento gástrico ni la sensación de saciedad<sup>(13)</sup>. Además tiene un efecto insulínotropico a través de la estimulación de la transcripción y traducción de genes proinsulina y favoreciendo la expresión de transportadores de glucosa y hexoquinasa en la célula beta<sup>(14,15)</sup>. Sin embargo, ambos péptidos tienen una vida media muy corta, debido a la acción de una enzima llamada DDP-IV, por lo que se necesita la identificación de análogos de incretinas resistentes a la acción de esta enzima para el tratamiento de la diabetes<sup>(10,16)</sup>.

### PÉPTIDOS INTESTINALES NO INCRETINAS

**PYY:** es un polipéptido que al igual que el GLP-1 se secreta en las células L a nivel del intestino distal. Su función es fundamentalmente inhibitoria, incluyendo la secreción ácida del estómago, el vaciamiento gástrico, la velocidad de tránsito intestinal, la secreción exocrina del páncreas y de insulina<sup>(17,18)</sup>. Además suprime el apetito y disminuye la ingesta de alimentos, favoreciendo la baja de peso en modelos animales<sup>(19-21)</sup> y estimula la actividad de la insulina<sup>(22,23)</sup>.

**Ghrelin:** es un péptido que se secreta principalmente a nivel del fondo gástrico y del intestino delgado proximal y actúa a nivel del hipotálamo,

regulando el apetito<sup>(24)</sup>. Además actúa a nivel de los islotes pancreáticos donde también se produce, inhibiendo la secreción de insulina<sup>(25)</sup>. Además estimula el apetito y disminuye el gasto energético y el catabolismo de las grasas. Entre los mecanismos que regulan la secreción de ghrelina destaca el peso corporal, siendo inversamente proporcional, lo que sugiere que su principal rol es la regulación del peso corporal a largo plazo<sup>(26)</sup>.

**Microbiota intestinal:** el intestino humano contiene millones de microorganismos que conviven y se relacionan simbióticamente con el huésped. Estos microorganismos, principalmente bacterias, contienen muchísimo material genético que puede cumplir funciones que el intestino humano está imposibilitado de realizar, como síntesis de algunas vitaminas y el procesamiento de algunos polisacáridos complejos<sup>(27)</sup> y se ha demostrado que contribuye a procesos como la defensa del epitelio del intestino a la injuria<sup>(28)</sup> y la maduración del sistema inmune<sup>(29)</sup>. Por otra parte, se ha demostrado que existe una asociación entre la microbiota intestinal y la presencia de algunas enfermedades como enfermedad inflamatoria intestinal y carcinoide<sup>(30)</sup>. Se ha determinado que algunos tipos de bacterias de la microbiota habitual tienen la capacidad de procesar polisacáridos complejos, transformándolos en monosacáridos absorbibles e induciendo la expresión de señales lipogénicas en el parénquima hepático. Además, por mecanismos aún en estudio, disminuye la oxidación de ácidos grasos, aumentando la actividad lipoprotein-lipasa que lleva a la generación y acumulación de triglicéridos en el tejido adiposo<sup>(11)</sup>.

**Bilis:** los ácidos biliares además de servir como solubilizadores de grasas, también pueden activar factores de transcripción nuclear que regulan genes involucrados en el metabolismo de glucosa y colesterol. También se ha evidenciado que pueden activar TGR5, un receptor asociado a una proteína G cuya activación regula la secreción de GLP-1<sup>(11,31)</sup>.

Existe importante evidencia que demuestra que en pacientes sometidos a *bypass* gástrico se producen alteraciones en el ciclo enterohepático de los ácidos biliares, que determina una mayor disponibilidad de éstos en el plasma y que podrían determinar un estímulo a la liberación y actividad de GLP-1<sup>(11)</sup>.

### EFEECTO DE LA CIRUGÍA BARIÁTRICA EN EL METABOLISMO DE LA GLUCOSA

Se ha observado que los procedimientos bariátricos que involucran algún tipo de *bypass* intestinal presentan mejores tasas de resolución de DM2 que los procedimientos netamente restrictivos. Además en estos casos los cambios en el metabolismo de la glucosa se observan precozmente en la evolución de los pacientes antes de que se produzca una baja de peso considerable, lo que sugiere un efecto independiente de la baja de peso. De acuerdo a la evidencia disponible hasta ahora, el procedimiento bariátrico considerado como *gold standard* es el *bypass* gástrico, tomando en cuenta su perfil de seguridad, resultados en baja de peso y de resolución de comorbilidades a mediano y largo plazo, y la amplia experiencia mundial en relación a este procedimiento. Este punto se discute con mayor profundidad en otros artículos en esta misma publicación. Considera la confección de un *pouch* gástrico de pequeño tamaño (restrictivo) y la alteración de la estructura normal del intestino, determinando que el alimento ingerido pase directamente a segmentos más distales del yeyuno, sin pasar por el duodeno y los segmentos más proximales, por lo que es un modelo ideal para explicar las distintas hipótesis que explican las alteraciones en el metabolismo de la glucosa producidas por la cirugía<sup>(1)</sup>. A continuación se presentan las principales hipótesis que explican este fenómeno.

### Disminución de la ingesta calórica

Todos los pacientes sometidos a cirugía bariátrica presentan una ingesta calórica muy disminuida

inmediatamente después de la cirugía, lo que afecta de manera determinante el metabolismo de la glucosa<sup>(32,33)</sup>. Este mecanismo explica sólo en parte la remisión de diabetes, ya que a pesar de ser constante en todos los procedimientos bariátricos, como ya hemos señalado, con similares ingestas calóricas se produce una disminución en los niveles de glucosa plasmática más rápida y mucho más pronunciada en procedimientos que involucran un *bypass* intestinal en comparación con los procedimientos puramente restrictivos<sup>(34)</sup>.

### Baja de peso

Como consecuencia de la dramática baja de peso posterior a una cirugía bariátrica, se produce un aumento significativo de la sensibilidad a la insulina, acompañada de niveles elevados de adiponectina, mayor concentración de receptores periféricos de insulina, cambios en enzimas que favorecen el metabolismo de la glucosa y de los ácidos grasos y disminución en los niveles de lípidos intramusculares e intrahepáticos<sup>(2)</sup>.

### Hipótesis del intestino distal

Es la teoría más estudiada y probablemente la que está mejor sustentada por la evidencia disponible. Plantea que la llegada de nutrientes a segmentos más distales del intestino delgado debido al *bypass* del duodeno y del yeyuno proximal, determina un aumento en la secreción de los péptidos secretados en las células enteroendocrinas L de los segmentos más distales del intestino (GLP-1 y PYY). Esto se ha evidenciado en múltiples estudios experimentales, demostrando niveles elevados posteriormente a la realización de *bypass* gástrico<sup>(35-37)</sup>. Además se ha demostrado que en pacientes en que se realiza una interposición ileal, que ubica los segmentos de ileon ricos en células L en segmentos más proximales del intestino, también determinan una mayor sensibilidad a insulina, mejor control glicémico y niveles plasmáticos aumentados de GLP-1

y PYY, lo que refuerza el rol de la estimulación del intestino distal<sup>(38-40)</sup>. Este efecto (mejoría en el metabolismo de la glucosa y elevación de GLP-1) también se ha observado posterior a la realización de gastrectomía en manga, que si bien no considera modificaciones en la estructura del tránsito intestinal, aumenta la velocidad de vaciamiento gástrico, lo que probablemente estimula de igual manera segmentos más distales del intestino delgado<sup>(41-44)</sup>.

### Hipótesis del intestino proximal

Si bien el *bypass* gástrico favorece la exposición de nutrientes del intestino distal, además produce una exclusión de los segmentos más proximales del intestino delgado. La teoría del intestino proximal sugiere la existencia de hormonas aún desconocidas cuyo efecto sería antagónico a las incretinas y la insulina e incluso promoverían la resistencia a la insulina<sup>(1,45)</sup>. Esta teoría se sustenta fundamentalmente en los resultados obtenidos con el *bypass* duodeno yeyunal<sup>(45)</sup>; sin embargo, en estudios recientes este procedimiento no produce los mismos resultados en todos los modelos animales. Además los resultados obtenidos con la gastrectomía en manga, en que no se excluyen estos segmentos y se observan resultados similares al *bypass* gástrico, no apoyan esta teoría<sup>(41-44)</sup>.

### Ghrelin

Esta hormona es considerada pro diabética por todos los efectos demostrados señalados anteriormente. Existe evidencia de que esta hormona está francamente disminuida en pacientes sometidos a *bypass* gástrico y gastrectomía en manga, lo que puede favorecer la sensibilidad a insulina por los mecanismos previamente señalados<sup>(46)</sup>; sin embargo, ha surgido evidencia contradictoria que señala que algunos procedimientos bariátricos aumentarían los niveles plasmáticos de ghrelin<sup>(47,48)</sup>, por lo que se ha hipotetizado respecto del rol que

jugaría el tratamiento del nervio vago durante la cirugía<sup>(2,49)</sup>. Se necesita mayor evidencia para entender el rol de la ghrelina en el metabolismo de la glucosa en pacientes sometidos a cirugía bariátrica.

### Ácidos biliares y detección de nutrientes

Además de los efectos directos de los ácidos biliares en el metabolismo de lípidos y glucosa previamente descritos, han surgido nuevas hipótesis que podrían explicar que las alteraciones en el metabolismo de los ácidos biliares secundarios a la cirugía bariátrica contribuyan a la resolución de la diabetes. Existe evidencia que demuestra que la detección de ácidos biliares juega un rol en la homeostasis de la glucosa<sup>(50)</sup> y que estos se encuentran aumentados en pacientes sometidos a *bypass* gástrico<sup>(51)</sup>. Las modificaciones anatómicas producidas por el *bypass* gástrico determinan una mayor concentración de ácidos biliares en el segmento de intestino excluido y un aumento en la concentración de lípidos libres en el yeyuno a nivel del asa alimentaria. No se sabe cuáles son las respuestas específicas a este fenómeno, pero se ha hipotetizado que la detección de concentraciones aumentadas de lípidos a este nivel podría favorecer la saciedad precoz y la inhibición de la producción hepática de glucosa<sup>(52)</sup>.

### Cambios en la microbiota intestinal

Reportes recientes demuestran que la microbiota intestinal normal se modifica en pacientes sometidos a cirugía bariátrica<sup>(53,54)</sup>. Sin embargo, estas diferencias también se observan en pacientes obesos sometidos a dietas bajas en calorías con restricción de carbohidratos o grasas<sup>(55)</sup>, por lo que no se sabe si los cambios observados posteriormente al *bypass* gástrico son secundarios a las modificaciones estructurales del intestino, cambios en niveles hormonales o simplemente secundario a la dieta posterior a la cirugía. Por otra parte, la proporción de *Lactobacillus* se encuentra disminuida en pacientes

sometidos a *bypass* gástrico y se ha demostrado que el tratamiento con probióticos utilizando *Lactobacillus* en pacientes sometidos a *bypass* gástrico produce una baja de peso mayor a 6 y 12 semanas post cirugía comparado con grupos control<sup>(56)</sup>. Esto sugiere que las alteraciones en la microbiota intestinal de pacientes sometidos a cirugía bariátrica no producen necesariamente una proporción ideal de bacterias, por lo que la suplementación selectiva de algunas cepas podría tener un efecto aditivo en la baja de peso.

### CONCLUSIÓN

Si bien somos testigos de uno de los mayores avances en el manejo de pacientes obesos y con alteraciones en el metabolismo de la glucosa, y tenemos mucha información que sustenta a la cirugía como pilar fundamental en el manejo de estos pacientes, aún no sabemos cuáles son los mecanismos que determinan los fenómenos observados. Casi con seguridad podemos señalar que ninguno de los mecanismos descritos en este artículo explica por sí solos los resultados obtenidos hasta ahora, y probablemente todos participan en mayor o menor medida para conseguir el resultado final. Es fundamental entonces profundizar en los fenómenos fisiopatológicos de los que somos testigos para entender en qué medida participa cada uno en la mejoría del metabolismo de la glucosa y la baja de peso, para determinar cómo optimizar el manejo de estos pacientes, ya sea desarrollando técnicas que se enfoquen en los puntos críticos, complementando la cirugía con otras intervenciones que comprometan a otras disciplinas o desarrollando fármacos que puedan reemplazar los cambios producidos por la cirugía. A la luz de la evidencia que tenemos hasta ahora de los múltiples mecanismos desencadenados por nuestras intervenciones, parece sensato reemplazar definitivamente el término cirugía bariátrica por cirugía metabólica.

## REFERENCIAS

1. Rubino F, Schauer P, Kaplan L, Cummings D. Metabolic Surgery to Treat Type 2 Diabetes: Clinical Outcomes and Mechanisms of Action. *Annu Rev Med* 2010;61:393–411.
2. Thaler JP, Cummings DE. Hormonal and metabolic mechanisms of diabetes remission after gastrointestinal surgery. *Endocrinology* 2009;150:2518–25
3. Moore B. On the treatment of Diabetes mellitus by acid extract of Duodenal Mucous Membrane. *Biochem J* 1906;1:28–38
4. Elrick H, Stimmler L, Hlad Jr CJ, Arai Y. Plasma insulin response to oral and intravenous glucose administration. *J Clin Endocrinol Metab* 1964;24:1076–82.
5. Creutzfeldt M. Candidate hormones of the gut. XV. Insulin releasing factors of the gastrointestinal mucosa (Incretin). *Gastroenterology* 1974;67:748–50.
6. Unger RH, Eisentraut AM. Entero-insular axis. *Arch Intern Med* 1969;123:261-6.
7. Bullock BP, Heller RS, Habener JF. Tissue distribution of messenger ribonucleic acid encoding the ratglucagon-like peptide-1 receptor. *Endocrinology* 1996;137:2968–78.
8. Thorens B. Expression cloning of the pancreatic beta cell receptor for the glucoincretin hormone glucagon-like peptide 1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:8641–5.
9. Drucker DJ. Biological actions and therapeutic potential of the glucagon-like peptides. *Gastroenterology* 2002;122:531-44.
10. Kieffer TJ, Habener JF. The glucagon-like peptides. *Endocr Rev* 1999;20:876-913.
11. Bradley WD, Zwingelstein C, Rondinone CM. The emerging role of the intestine in metabolic diseases. *Arch Physiol Biochem* 2011;117:165-76.
12. Hansotia T, Drucker DJ. GIP and GLP-1 as incretin hormones: lessons from single and double incretin receptor knockout mice. *Regul Pept* 2005;128:125-34.
13. Meier JJ, Nauck MA, Schmidt WE, Gallwitz B. Gastric inhibitory polypeptide: the neglected incretin revisited. *Regul Pept* 2002;107:1-13.
14. Fehmann HC, Goke B. Characterization of GIP (1-30) and GIP (1-42) as stimulators of pro insulin gene transcription. *Peptides* 1995;16:1149–52.
15. Wang Y, Montrose-Rafizadeh C, Adams L, Raygada M, Nativ O, Egan JM. GIP regulates glucose transporters, hexokinases, and glucose-induced insulin secretion in RIN 1046-38 cells. *Mol Cell Endocrinol* 1996;116:81–7.
16. Kieffer TJ, McIntosh CH, Pederson RA. Degradation of glucose-dependent insulin tropic polypeptide and truncated glucagon-like peptide 1 in vitro and in vivo by dipeptidyl peptidase IV. *Endocrinology* 1995;136:3585–96.
17. Adrian TE, Savage AP, Sagor GR, Allen JM, Bacarese-Hamilton AJ, Tatemoto K, *et al.* Effect of peptide YY on gastric, pancreatic, and biliary function in humans. *Gastroenterology* 1985;89:494–9.
18. Allen JM, Fitzpatrick ML, Yeats JC, Darcy K, Adrian TE, Bloom SR. Effects of peptide YY and neuropeptide Y on gastric emptying in man. *Digestion* 1984;30:255–62.
19. Batterham RL, Cohen MA, Ellis SM, Le Roux CW, Withers DJ, Frost GS *et al.* Inhibition of food intake in obese subjects by peptide YY3-36. *N Engl J Med* 2003;349:941–8.

20. Challis BG, Pinnock SB, Coll AP, Carter RN, Dickson SL, O' Rahilly S. Acute effects of PYY3-36 on food intake and hypothalamic neuropeptide expression in the mouse. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;311:915-9.
21. Pittner RA, Moore CX, Bhavsar SP, Gedulin BR, Smith PA, Jodka CM *et al.* Effects of PYY [3-36] in rodent models of diabetes and obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28:963-71.
22. Van den Hoek AM, Heijboer AC, Corssmit EP, Voshol PJ, Romijn JA, Havekes LM *et al.* (PYY3-36 reinforces insulin action on glucose disposal in mice fed a high-fat diet. *Diabetes* 2004;53:1949-52.
23. Vrang N, Madsen AN, Tang-Christensen M, Hansen G, Larsen PJ. PYY (3-36) reduces food intake and bodyweight and improves insulin sensitivity in rodent models of diet-induced obesity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006;291:R367-75
24. Cummings DE, Overduin J. Gastrointestinal regulation of food intake. *J Clin Invest* 2007;117:13-23.
25. Kageyama H, Funahashi H, Hirayama M, Takenoya F, Kita T, Kato S *et al.* Morphological analysis of ghrelin and its receptor distribution in the rat pancreas. *Regul Pept* 2005;126:67-71.
26. Cummings DE, Shannon MH. Ghrelin and gastric bypass: is there a hormonal contribution to surgical weight loss? *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2999-3002.
27. Backhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JI. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science* 2005;307:1915-20.
28. Rakoff-Nahoum S, Paglino J, Eslami-Varzaneh F, Edberg S, Medzhitov R. Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. *Cell* 2004;118:229-4
29. Mazmanian SK, Liu CH, Tzianabos AO, Kasper DL. An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system. *Cell* 2005;122:107-18.
30. Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev* 2010;90:859-904.
31. Sandoval D. Bariatric surgeries: beyond restriction and malabsorption. *Int J Obes* 2011;35:S45-9.
32. Grey N, Kipnis DM. Effect of diet composition on the hyperinsulinemia of obesity. *N Engl J Med* 1971;285:827-31.
33. Kelley DE, Wing R, Buonocore C, Sturis J, Polonsky K, Fitzsimmons M. Relative effects of calorie restriction and weight loss in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:1287-93.
34. Gumbs AA, Modlin IM, Ballantyne GH. Changes in insulin resistance following bariatric surgery: role of caloric restriction and weight loss. *Obes Surg* 2005;15:462-73.
35. Korner J, Bessler M, Inabnet W, Taveras C, Holst JJ. Exaggerated glucagon-like peptide-1 and blunted glucose-dependent insulinotropic peptide secretion are associated with Roux-en-Y gastric bypass but not adjustable gastric banding. *Surg Obes Relat Dis* 2007;597-601
36. Laferrere B, Heshka S, Wang K, Khan Y, McGinty J, Teixeira J *et al.* Incretin levels and effect are markedly enhanced 1 month after Roux-en-Y gastric bypass surgery in obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:1709-16.
37. Le Roux CW, Aylwin SJ, Batterham RL, Borg CM, Coyle F, Prasad V *et al.* Gut hormone profiles following bariatric surgery favor an anorectic state, facilitate weight loss, and improve metabolic parameters. *Ann Surg* 2006;243:108-14.

38. De Paula AL, Macedo AL, Prudente AS, Queiroz L, Schraibman V, Pinus J. Laparoscopic sleeve gastrectomy with ilea interposition ('neuroendocrine brake') - pilot study of a new operation. *Surg Obes Relat Dis* 2006;2:464–7.
39. Patrìti A, Facchiano E, Annetti C, Aisa MC, Galli F, Fanelli C *et al.* Early improvement of glucose tolerance after ileal transposition in a non-obese type 2 diabetes rat model. *Obes Surg* 2005;15:1258–64.
40. Strader AD, Vahl TP, Jandacek RJ, Woods SC, D'Alessio DA, Seeley RJ. Weight loss through ileal transposition is accompanied by increased ileal hormone secretion and synthesis in rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005;288:E447–53
41. Peterli R, Wolnerhanssen B, Peters T, Devaux N, Kern B, Christoffel-Court *et al.* Improvement in glucose metabolism after bariatric surgery: comparison of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and laparoscopic sleeve gastrectomy: a prospective randomized trial. *Ann Surg* 2009;250:234–41.
42. Chambers AP, Stefater MA, Wilson-Perez HE, Jessen L, Sisley S, Ryan KK *et al.* Similar effects of roux-en-Y gastric bypass and vertical sleeve gastrectomy on glucose regulation in rats. *Physiol Behav* 2011;105:120–3.
43. Gill RS, Birch DW, Shi X, Sharma AM, Karmali S. Sleeve gastrectomy and type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Surg Obes Relat Dis* 2010;6:707–13.
44. Chambers AP, Jessen L, Ryan KK, Sisley S, Wilson-Perez HE, Stefater MA *et al.* Weight-independent changes in blood glucose homeostasis after gastric bypass or vertical sleeve gastrectomy in rats. *Gastroenterology* 2011;141:950–8.
45. Rubino F, Marescaux J. Effect of duodenal-jejunal exclusion in a non-obese animal model of type 2 diabetes: a new perspective for an old disease. *Ann Surg* 2004;239:1–11.
46. Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, Breen PA, Ma MK, Dellinger EP *et al.* Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 2002;346:1623–30.
47. Holdstock C, Engstrom BE, Ohrvall M, Lind L, Sundbom M, Karlsson FA. Ghrelin and adipose tissue regulatory peptides: effect of gastric bypass surgery in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3177–83.
48. Sundbom M, Holdstock C, Engstrom BE, Karlsson FA. Early changes in ghrelin following Roux-en-Y gastric bypass: influence of vagal nerve functionality? *Obes Surg* 2007;17:304–10.
49. Ashrafian H, Athanasiou T, Li JV, Bueter M, Ahmed K, Nagpal K *et al.* Diabetes resolution and hyperinsulinemia after metabolic Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Rev* 2011;12:e257–72.
50. Thomas C, Gioiello A, Noriega L, Strehle A, Oury J, Rizzo G *et al.* TGR5-mediated bile acids sensing controls glucose homeostasis. *Cell Metab* 2009;10:167–77.
51. Patti ME, Houten SM, Bianco AC, Bernier R, Larsen PR, Holst JJ *et al.* Serum bile acids are higher in humans with prior gastric bypass: potential contribution to improved glucose and lipid metabolism. *Obesity (Silver Spring)* 2009;17:1671–7.
52. Wang PY, Caspi L, Lam CK, Chari M, Li X, Light PE *et al.* Upper intestinal lipid triggers a gut-brain-liver axis to regulate glucose production. *Nature* 2008;452:1012–16.
53. Zhang H, Di Baise JK, Zuccolo A, Kudrna D, Braidotti M, Yu Y *et al.* Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:2365–70.
54. Furet JP, Kong LC, Tap J, Poitou C, Basdevant A, Bouillot JL *et al.* Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: links with metabolic and low-grade inflammation markers. *Diabetes* 2010;59:3049–57.



55. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006;444:1022–3.
56. Woodard GA, Encarnacion B, Downey JR, Peraza J, Chong K, Hernandez-Boussard T *et al.* Probiotics improve outcome after Roux-en-Y gastric bypass surgery: a prospective randomized trial. *J Gastrointest Surg* 2009;13:1198–204.

**CORRESPONDENCIA**



Dr. Juan Carlos Molina Franjola  
Departamento de Cirugía  
Hospital Clínico Universidad de Chile  
Santos Dumont 999, Independencia, Santiago  
Fono: 2978 8334  
E-mail: juancarlosmolina@gmail.com