



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Canvis antropomètrics i bioquímics en l'obesitat mòrbida després de la cirurgia bariàtrica: influència de les comorbiditats

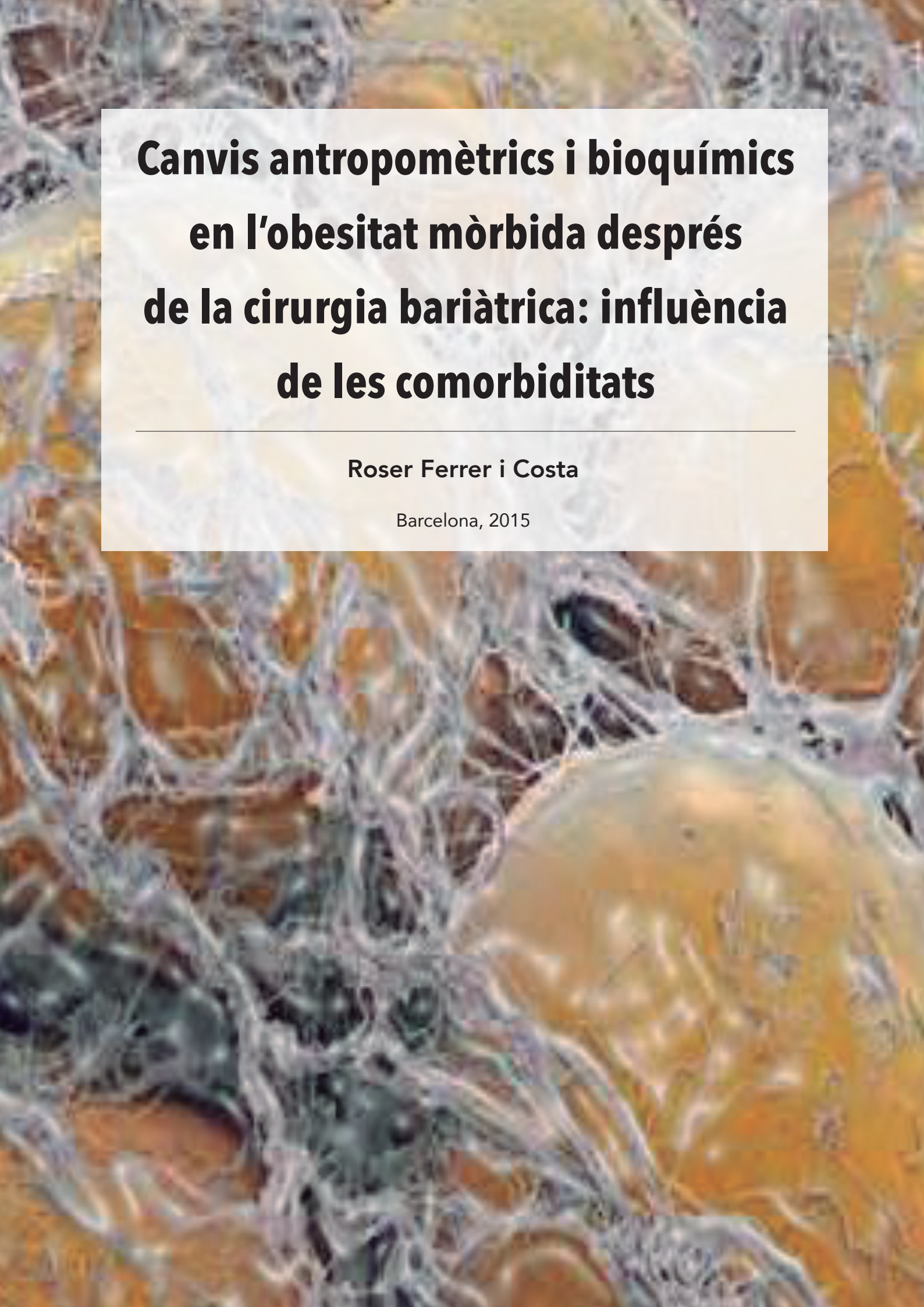
Roser Ferrer Costa



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència *Reconeixement- SenseObraDerivada 3.0.
Espanya de Creative Commons.*

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia *Reconocimiento - SinObraDerivada 3.0.
España de Creative Commons.*

This doctoral thesis is licensed under the *Creative Commons Attribution-NoDerivatives 3.0.
Spain License.*

A microscopic image of adipose tissue, showing large, clear, spherical adipocytes with thin, pink-stained cell walls. The cells are arranged in a honeycomb pattern, with some larger cells and smaller ones interspersed. The overall appearance is that of a dense, cellular structure.

Canvis antropomètrics i bioquímics en l'obesitat mòrbida després de la cirurgia bariàtrica: influència de les comorbiditats

Roser Ferrer i Costa

Barcelona, 2015

Canvis antropomètrics i bioquímics en l'obesitat mòrbida després de la cirurgia bariàtrica: influència de les comorbiditats

Roser Ferrer i Costa

Barcelona, 2015

Canvis antropomètrics i bioquímics en l'obesitat mòrbida després de la cirurgia bariàtrica: influència de les comorbiditats

Memòria presentada per ROSER FERRER I COSTA, llicenciada en Farmàcia,
per optar al grau de Doctora per la Universitat de Barcelona.

Aquesta tesi s'ha inscrit dins el programa de doctorat en Biomedicina de la
Universitat de Barcelona, pla de recerca 2009-2010.

Doctoranda:

Directors de la tesi:

Roser Ferrer i Costa

Dra. Julia Peinado Onsurbe

Professora Agregada

Dept. Bioquímica i Biologia Molecular

Facultat de Biologia

Dr. Roberto Catalan

Facultatiu Especialista en Bioquímica Clínica

Hospital Universitari Vall d'Hebron

Barcelona, Juliol de 2015

a l'Albert, a en Roc
i als meus pares.

AGRAÏMENTS

Em sembla quasi impossible que estigui escrivint la última part d'aquesta tesi, els agraiments. Ara estic fent una mirada endarrere per recordar a tota la gent implicada en aquest treball.

Primer de tot voldria donar les gràcies per les hores que hi han dedicat a la Julia i al Roberto, els codirectors, sense ells això no hagués començat i no hagués estat possible. Al Roberto per confiar amb mi des del primer dia i fer-me la proposta de fer la tesi sobre el món de l'obesitat mòrbida, per ensenyar-me tot el que he après a nivell professional i personal a la Unitat d'hormones de l'Hospital Universitari de la Vall d'Hebron. I a la Julia, per ensenyar-me l'exigència, la capacitat de treball i la dificultat en els treballs científics; moltes gràcies per tots els treballs que hem publicat.

A l'Eva, sense la seva organització de treball aquesta feinada no hagués estat possible, des del primer dia em va ensenyar a treballar d'una manera rigorosa i amb precisió. Al Joaquín, per mostrar-me i explicar-me el programa de la base de dades de la bibliografia. A la Laura, l'Anna i la Joana de la universitat amb qui vam compartir l'aventura d'entrar a quiròfan a recollir mostres de teixit.

A tot l'equip multidisciplinar de la Unitat d'obesitat mòrbida de l'hospital de la Vall d'Hebron, endocrins (Dr. Lecube, Dra. Ciudín), cirurgians (Dr. Baena, Dr. Fort, Dr. Vilallonga, Dr. González, Dr. Balibrea, Dr. Caubet...), hepatòlegs (Dr. Vargas), psiquiatres, nutricionistes, infermeres... sense la seva feina del dia a dia això no s'hagués pogut aconseguir.

Al Dr. Casis, per obligar-me a tancar la tesi i donar-me tot el suport per a la lectura; a la Dolors Pelegrí per donar-me les facilitats, recolzament i consells per acabar la tesi. Al Paco Rodríguez perquè des del primer dia em va dir que l'havia de fer i escriure.

A l'Imma, sense la seva ajuda del dia a dia a la Unitat d'hormones això no hagués estat possible, no m'hagués pogut agafar les vacances per escriure a casa, ja saps que te'n dec una. A la Silvieta per tots els ànims del dia a dia, a tu et tocarà quan tornis de la baixa maternal d'en Pau. A la Núria per comprendre que això de ser mare treballadora i fer la tesi és una mica complicat. A al Luzma per totes les aventures viscudes aquests anys a l'hospital. A l'Andrea que hauràs de ser la següent en defensar la tesi i a l'Henar que has anat seguint tota la fase final mentre acabaves la residència a l'hospital

Als meus pares, sense el seu esforç i els valors que m'han ensenyat no hauria arribat a on estic. A les meves germanes, la Nini i l'Anna, per totes les xerrades dels divendres a casa els pares i els meus germans pels ànims que m'han donat, Joan, Pere, Carles (perquè vaig viure la seva tesi compartint pis d'estudiants a Barcelona) i especialment a en Josep que ha fet de corrector en algunes parts d'aquesta tesi. Al meu nebot Pau per la seva ajuda com expert en estadística i per haver-me assessorat en el treball.

Als meus amics (Montse, Bet, TT i Xevi) per intentar entendre que això de fer la tesi no és una bogeria.

I finalment, i el més important, a l'Albert per donar-me el suport i els ànims des del primer dia, saps perfectament que sense la teva paciència aquest treball no s'hagués acabat, i evidentment al petit Roc perquè ets el més bonic i el més bo i des del primer dia em vas deixar hores per treballar amb la tesi. Sou el millor que m'ha passat i us estimo!

Moltes gràcies a tots/es!

ÍNDEX GENERAL

Índex de figures.....	17
Índex de taules.....	21
Sigles i abreviatures	23
1. INTRODUCCIÓ	29
1.1. Obesitat	29
1.1.1. Evolució de l'esser humà cap a l'obesitat.....	29
1.1.2. Epidemiologia	30
1.2. Mecanismes reguladors	33
1.2.1. Regulació de la ingesta.....	33
1.2.2. Regulació de la despesa energètica.....	34
1.2.3. Factors psicològics associats a l'obesitat	35
1.2.4. Composició corporal en l'obès mòrbid	35
1.3. Teixit adipós.....	38
1.3.1. Teixit adipós marró	40
1.3.2. Teixit adipós blanc	40
1.3.2.1. Principals enzims implicats en l'emmagatzematge i alliberació de lípids als adipòcits blancs	42
• Lipoproteïna Lipasa.....	42
• Lipasa sensible a hormones	43
1.3.2.2. Metabolisme del teixit adipós i distribució dels dipòsits grassos	44
1.3.2.3. Teixit adipós com a glàndula endocrina.....	46
• Leptina	48
• Adiponectina.....	49
• Factor de necrosi tumoral α	50
• Interleuquina 6	51
• Inhibidor de l'activador del plasminogen de tipus 1 ..	52
• Grelina	53
• Incretines.....	55
• Proteïna C reactiva	57
• Estat proinflamatori.....	57
• Estat protrombotic	58
• Macròfags en el teixit adipós.....	58
1.4. Principals comorbiditats associades a l'obesitat mòrbida.....	59

1.4.1. Hipertensió arterial	60
1.4.2. Resistència a la insulina i <i>Diabetes Mellitus</i> tipus II	61
1.4.2.1. Resistència a la insulina	61
1.4.2.2. Mesura de la sensibilitat a la insulina	64
• El clamp euglucèmic-hiperinsulinèmic	65
• Índex HOMA (Homeostasis Model Assesment of Insulin Resistance).....	66
• Índex de QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index)	66
1.4.2.3. <i>Diabetes mellitus</i> tipus 2	66
1.4.3. Alteracions del metabolisme lipídic.....	68
• Transport revers de colesterol	72
• Lipòlisi en el teixit adipós	72
• Teoria de l'expandibilitat.....	73
1.4.3.1. Dislipèmia aterogènica.....	74
1.4.3.2. Esteatosi hepàtica d'origen no alcohòlic	76
• Fisiopatologia de l'esteatosi	78
1.4.3. Trastorns respiratoris.....	80
• La síndrome d'hipoventil·lació-obesitat	81
1.4.4. Altres comorbiditats	82
1.5. Tractament de l'obesitat mòrbida	82
1.5.1. Estratègies dietètiques en l'obesitat mòrbida	83
1.5.2. Exercici físic.....	84
1.5.3. Tractament farmacològic	85
1.5.4. Tractament quirúrgic de l'obesitat.....	88
• Evolució de la cirurgia de la obesitat	89
• Tècniques restrictives	91
• Tècniques malabsortives	91
• Tècniques mixtes	92
• La derivació gastroduodenal o bypass gàstric amb Y-de-Roux (RYGB)	93
• Complicacions bypass gàstric.....	94
• Resultats post-cirurgia de bypass gàstric	95
2. HIPÒTESI i OBJECTIUS.....	99
3. MATERIAL I MÈTODES	103
3.1. Disseny experimental i obtenció de mostres.....	103
3.1.1. Descripció dels pacients	103

3.2. Disseny experimental.....	108
• Extracció de les mostres	109
• Procediment quirúrgic	110
• Tractament post-cirurgia	111
• Dieta.....	112
3.3. Determinacions realitzades.....	112
3.3.1. Mesures antropomètriques	112
3.3.2. Resistència a la insulina	115
3.3.3. Determinació d'albumina	115
3.3.4. Determinació de bilirubina total	116
3.3.5. Determinació de bilirubina esterificada	116
3.3.6. Determinació de glucosa	117
3.3.7. Determinació d'insulina.....	118
3.3.8. Determinació de Creatinini	119
3.3.9. Determinació d'aspartat aminotransferasa	119
3.3.10. Determinació d'alanina aminotransferasa.....	120
3.3.11. Determinació de proteïnes totals.....	121
3.3.12. Determinació de fosfatasa alcalina	122
3.3.13. Determinació de γ -glutamil transferasa (GGT).....	123
3.3.14. Determinació de colesterol total.....	123
3.3.15. Determinació del colesterol d'HDL (cHDL)	124
3.3.16. Determinació de colesterol d'LDL (cLDL).....	125
3.3.17. Determinació de triacilglicèrids	126
3.3.18. Determinació de fosfolípids	127
3.3.19. Determinació d'ions: sodi, potassi i clorur	128
3.3.20. Determinació de glicerol.....	128
3.3.21. Determinació d'àcids grassos no esterificats (NEFA)....	130
3.3.22. Determinació de cossos cetònics.....	132
3.3.23. Determinació de apolipoproteïna A1 (apoA1).....	133
3.3.24. Determinació de l'apolipoproteïna B100 (apoB)	134
3.3.25. Determinació de l'apolipoproteïna AIV (apo AIV).....	135
3.3.26. Determinació d'adiponectina.....	137
3.3.27. Determinació de grelina.....	138
3.3.28. Determinació de leptina.....	141
3.3.29. Determinació del factor activador de l'inhibidor del plasminogen (PAI-1)	143
3.3.30. Determinació de la proteïna C reactiva (CRP).....	145

3.3.31. Determinació de corticotropina (ACTH)	146
3.3.32. Determinació de cortisol	147
3.3.33. Determinació del factor de creixement insulinoide I (IGF-1)	148
3.3.34. Determinació d'òxid nítric (NO)	148
3.3.35. Determinació d'activitats lipases.....	151
3.3.36. Procediment de mesura utilitzats per l'anàlisi d'hematometria i coagulació.	157
3.4. Control de Qualitat dels procediments de mesura	164
3.5. Mètodes estadístics i suport informàtic.....	165
4. RESULTATS I DISCUSSIÓ	171
4.1. Descripció de la població	171
4.2. Paràmetres antropomètrics.....	172
4.2.1. Pes corporal.....	172
4.2.2. Excés de pes corporal	174
4.2.3. Índex de massa corporal	176
4.2.4. Perímetre de cintura.....	177
4.2.5. Perímetre del maluc	178
4.2.6. Índex cintura-maluc	179
4.2.7. Discussió sobre paràmetres antropomètrics	180
4.2.8. Greix total i distribució corporal	183
4.2.9. Greix corporal total	183
4.2.10. Greix subcutani i visceral	185
4.2.11. Discussió sobre greixos corporals	187
4.3. Homeòstasi de la glucosa: resistència a la insulina i <i>diabetes mellitus</i> tipus 2.....	191
4.3.1. Concentració de glucosa	191
4.3.2. Concentració d'insulina	193
4.3.3. Índex HOMA: valoració de la resistència a la insulina (HOMA-IR)	195
4.3.4. Discussió sobre l'homeòstasi de la glucosa i la resistència a la insulina	196
4.4. Metabolisme lipídic	200
4.4.1. Colesterol	200
4.4.1.1. Colesterol total.....	200
4.4.1.2. Colesterol d'LDL.....	201
4.4.1.3. Colesterol d'HDL.....	204

4.4.1.4. Colesterol no-HDL.....	205
4.4.1.5. Quocient colesterol total/colesterol d'HDL	206
4.4.2. Triacilglicèrids	208
4.4.3. Apolipoproteïnes	209
4.4.3.1. Apolipoproteïna A1	209
4.4.3.2. Apolipoproteïna B100.....	210
4.4.3.3. Apolipoproteïna AIV.....	212
4.4.4. Àcids grassos lliures (NEFA).....	213
4.4.5. Glicerol	216
4.4.6. Cossos cetònics	217
4.4.7. Fosfolípids.....	219
4.4.8. Lipases	220
4.4.8.1. Lipoproteïna lipasa	220
4.4.8.2. Lipasa hepàtica.....	221
4.4.9. Discussió sobre l'homeòstasi dels lípids	224
4.5. Perfil hematològic (sèrie vermella).....	237
4.5.1. Concentració del nombre d'hematies, concentració d'hemoglobina, fracció de volum eritrocitari (hematòcrit) i volum corpuscular mitjà	237
4.5.2. Concentració del nombre de reticulòcits.	238
4.5.3. Discussió del perfil hematològic (sèrie vermella).....	239
4.6. Perfil hematològic (sèrie blanca)	241
4.6.1. Perfil hematològic (sèrie blanca): recompte leucocitari.	241
4.7. Magnituds per a l'estudi de la coagulació bàsica.....	244
4.7.1. Temps de protrombina (TP o temps de Quick).	244
4.7.2. Temps de tromboplastina parcial activada (TTPa).....	246
4.7.3. Recompte de plaquetes	246
4.7.4. Volum plaquetari mitjà (VPM)	248
4.7.5. Concentració de fibrinogen.....	249
4.7.6. Antitrombina III	251
4.7.7. Òxid nítric (NO)	252
4.7.8. Activador de l'inhibidor del plasminogen de tipus 1 (PAI-1).....	254
4.8. Resposta de fase aguda: Proteïna C Reactiva (CRP)	256
4.9. Discussió sobre el perfil hematològic (sèrie blanca), magnituds per l'estudi de la coagulació bàsica i proteïnes de resposta de fase aguda.	258

4.10. Estudi de la funció hepàtica i fetge gras	
no alcohòlic (NAFLD)	264
4.10.1. Fetge gras no alcohòlic (NAFLD)	264
4.11. Enzims sèrics	266
• Alanina-aminotransferasa (ALT)	266
• Aspartat-aminotransferasa (AST).....	267
• Gamma-glutamilttransferasa (GGT o γ -GT).....	269
4.12. Discussió sobre l'afectació hepàtica	270
4.13. Marcadors de l'estat nutricional i funció hepàtica i renal.	275
4.14. Hormones reguladores de l'ingesta.....	277
4.14.1. Leptina	277
4.14.2. Grelina.....	279
4.14.3. Adiponectina	280
4.14.4. Factor de creixement insulinoide de tipus I (IGF-I).....	282
4.14.5. Discussió sobre les hormones i altres factors relacionats amb l'ingesta.....	284
4.15. Glucocorticoides	293
4.15.1. Hormona adrenocorticotropa o corticotropina (ACTH)	293
4.15.2. Cortisol.....	295
4.15.3. Discussió de l'eix hipofisari-suprarenal	296
4.16. Factors predictius en la pèrdua de pes un any post cirurgia (RYGB)	298
4.16.1. Relació entre la pèrdua de pes i la pèrdua d'excés de pes i els factors precirurgia.....	300
• Anàlisi univariant.....	300
• Regressió lineal múltiple.....	300
• Relació amb la pèrdua de pes.....	302
• Relació amb la pèrdua d'excés de pes.....	304
4.16.2. Discussió factors predictius	306
4.17. Resum i discussió final.....	314
5. CONCLUSIONS.....	325
6. BIBLIOGRAFIA	327
7. ANNEX.....	365
A. Dieta líquida	367
B. Dieta triturada.....	367
C. Dieta tova	369

ÍNDIX DE FIGURES

Figura 1. Esquema de la regulació de la ingesta.	34
Figura 2. Diagrama del cercle de l'hipertròfia dels adipòcits.	39
Figura 3. Funcions principals dels adipòcits.	47
Figura 4. Adipoquines del teixit adipós, principals efectes metabòlics.	51
Figura 5. Procés de fibrinòlisi i ruptura de la fibrina per la plasmina.....	53
Figura 6. Accions de la leptina i grelina sobre neurones orexigèniques per regular la ingesta.	54
Figura 7. Efecte de les hormones digestives en el bypass gàstric en Y-de-Roux.	56
Figura 8. Esquema del metabolisme i transport de lípids exògens i endògens.....	69
Figura 9. Esquema del transport revers de colesterol.	71
Figura 10. Esquema evolutiu de la transformació de NAFLD a NASH.	77
Figura 11. Esquema de les tècniques restrictives.	91
Figura 12. Esquema de les tècniques mixtes biliopancreàtiques.	92
Figura 13. Esquema de la tècnica de bypass gàstric en Y de Roux.....	94
Figura 14. Disseny experimental i extracció de mostres.	108
Figura 15. Bypass gàstric en Y-de Roux.	111
Figura 16. Evolució del pes corporal.	173
Figura 17. Evolució del pes dels subgrups..	173
Figura 18. Evolució de l'excés de pes.....	175
Figura 19. Evolució de l'excés de pes dels subgrups..	175
Figura 20. Evolució de l'índex de massa corporal.	176
Figura 21. Evolució de l'índex de massa corporal dels subgrups.....	177
Figura 22. Evolució del perímetre de la cintura..	178
Figura 23. Evolució del perímetre del maluc..	179
Figura 24. Evolució de l'índex cintura-maluc.....	180
Figura 25. Evolució del percentatge de greix respecte el pes corporal.....	184
Figura 26. Evolució del greix subcutani..	186
Figura 27. Evolució del greix visceral.....	187
Figura 28. Evolució de la concentracion de glucosa.....	192
Figura 29. Evolució de la concentració de glucosa dels subgrups.	192
Figura 30. Evolució de la concentració d'insulina.	194
Figura 31. Evolució de la concentració d'insulina dels subgrups.	194
Figura 32. Evolució de l'índex HOMA-IR.	195

Figura 33. Evolució de l'índex HOMA-IR dels subgrups.	196
Figura 34. Evolució de la concentració de colesterol.	201
Figura 35. Evolució de la concentració de colesterol dels subgrups.	202
Figura 36. Evolució de la concentració de colesterol d'LDL.	203
Figura 37. Evolució de la concentració de colesterol d'LDL dels subgrups. ...	204
Figura 38. Evolució de la concentració de colesterol d'HDL.	205
Figura 39. Evolució de la concentració de colesterol d'HDL dels subgrups ...	206
Figura 40. Evolució de la concentració de colesterol no-HDL.....	207
Figura 41. Evolució de la concentració del quocient colesterol total/colesterol d'HDL.....	207
Figura 42. Evolució de la concentració de triacilglicèrids.....	208
Figura 43. Evolució de la concentració de triacilglicèrids dels subgrups. ...	208
Figura 44. Evolució de la concentració d'apo A1.	211
Figura 45. Evolució de la concentració d'Apo A1 dels subgrups.	211
Figura 46. Evolució de la concentració d'apo B100. ..	212
Figura 47. Evolució de la concentració d'apo B dels subgrups.	213
Figura 48. Evolució de la concentració d'apo IV.	214
Figura 49. Evolució de la concentració d'àcids grassos lliures. ...	215
Figura 50. Evolució de la concentració d'àcids grassos lliures dels subgrups. ...	215
Figura 51. Evolució de la concentració glicerol. ...	216
Figura 52. Evolució de la concentració de glicerol dels subgrups. ..	216
Figura 53. Evolució de la concentració de cossos cetònics.	218
Figura 54. Evolució de la concentració de cossos cetònics dels subgrups. ..	218
Figura 55. Evolució de la concentració de fosfolípids. ...	219
Figura 56. Evolució de la concentració de fosfolípids dels subgrups.	220
Figura 57. Evolució de l'activitat de LPL en plasma preheparínic. ...	221
Figura 58. Evolució de l'activitat de LPL en plasma preheparínic dels subgrups.	222
Figura 59. Evolució de l'activitat de LH en plasma preheparínic.	223
Figura 60. Evolució de l'activitat de LH en plasma preheparínic dels subgrups	223
Figura 61. Evolució de la concentració de reticulòcits. ...	238
Figura 62. Evolució de la concentració del nombre de reticulòcits dels subgrups	239
Figura 63. Evolució del recompte de leucòcits.	241

Figura 64. Evolució del recompte de Leucòcits dels subgrups	242
Figura 65. Evolució del recompte de neutròfils	243
Figura 66. Evolució del recompte de monòcits.	244
Figura 67. Evolució del temps de protrombina (TP).	245
Figura 68. Evolució del temps de protrombina (TP) dels subgrups.	245
Figura 69. Evolució del temps de tromboplastina parcial activada (TTPa).	246
Figura 70. Evolució del recompte de plaquetes.	247
Figura 71. Evolució del recompte de plaquetes dels subgrups.	247
Figura 72. Evolució del volum plaquetari mitjà.	248
Figura 73. Evolució volum plaquetari mitjà (VPM) dels subgrups.	249
Figura 74. Evolució del la concentració de fibrinogen.	250
Figura 75. Evolució de la concentració del fibrinogen dels subgrups.	250
Figura 76. Evolució d'ATIII funcional en plasma.	251
Figura 77. Evolució del valor d'ATIII funcional en plasma dels subgrups. ...	252
Figura 78. Evolució de la concentració de nitrats en plasma..	253
Figura 79. Evolució de la concentració de nitrats en plasma dels subgrups. ...	253
Figura 80. Evolució del PAI-1 en plasma.....	255
Figura 81. Evolució de PAI-1 en plasma dels subgrups	255
Figura 82. Evolució de la concentració de la CRP en plasma.....	256
Figura 83. Evolució de la concentració de la CRP en plasma dels subgrups..	257
Figura 84. Evolució de la concentració d'ALT..	266
Figura 85. Evolució de la concentració d'ALT dels subgrups..	267
Figura 86. Evolució de la concentració del'AST.....	268
Figura 87. Evolució de la concentració d'AST dels subgrups.....	268
Figura 88. Evolució de la concentració de de γ GT.....	269
Figura 89. Evolució concentració γ GT dels pacients.....	270
Figura 90. Evolució del la concentració de leptina.....	270
Figura 91. Evolució de la concentració de leptina dels subgrups.	278
Figura 92. Evolució de la concentració de grelina.....	279
Figura 93. Evolució de la concentració de grelina dels subgrups.	280
Figura 94. Evolució de la concentració d'adiponectina.....	281
Figura 95. Evolució de la concentració d'adiponectina dels subgrups.	281
Figura 96. Evolució de la concentració de l'IGF-1..	282
Figura 97. Evolució de la concentració de l'IGF-1 dels subgrups.....	283
Figura 98. Evolució de la concentració de l'ACTH..	294
Figura 99. Evolució de la concentració de l'ACTH dels subgrups.....	294

Figura 100. Evolució de la concentració de cortisol..	295
Figura 101. Evolució de la concentració de cortisol dels subgrups.....	296
Figura 102. Relació entre la pèrdua de pes inicial a 1 any postcirurgia. Expressat com a pèrdua de pes absolut (kg).....	299
Figura 103. Relació entre el pes inicial del grup de pacients i la pèrdua de l'excés de pes. Expressat com a pèrdua d'excés de pes en percentatge (%).	300

ÍNDIX DE TAULES

Taula 1. Criteris SEEDO 2007 per definir l'obesitat en graus segons l'IMC.....	31
Taula 2. Definició de la Síndrome Metabòlica..	60
Taula 3. Sistema de classificació de Brunt. ..	78
Taula 4. Diferents tipus d'hàbits alimentaris en pacients amb obesitat mòrbida.	83
Taula 5. Definició de la Síndrome Metabòlica del Programa Nacional d'Educació en Colesterol (NCET-ATP-III)	104
Taula 6. Interval·ls de referència del diferencial leucocitari.....	159
Taula 7. Evolució dels diferents paràmetres antropomètrics en diferents moments abans i després de la cirurgia de bypass gàstric.	172
Taula 8. Evolució del greix corporal en diferents moments abans i després de la cirurgia de bypass gàstric.	184
Taula 9. Evolució del perfil hematològic (sèrie vermella) en diferents moments abans i després de la cirurgia de bypass gàstric.	237
Taula 10. Evolució del perfil hematològic (sèrie blanca) en diferents moments abans i després de la cirurgia de bypass gàstric.....	242
Taula 11. Concentració de lípids al fetge dels pacients estudiats.	265
Taula 12. Magnituds estudiades per valorar l'estat general dels pacients en diferents moments abans i després de la cirurgia de bypass gàstric.	276
Taula 13. Anàlisi univariant.....	301
Taula 14. Anàlisi de regressió lineal múltiple.(Model 1).....	303
Taula 15. Anàlisi de regressió lineal múltiple. (Model 2).....	303
Taula 16. Anàlisi de regressió lineal múltiple. (Model 3).....	304
Taula 17. Anàlisi de regressió lineal múltiple. (Model 4).....	305
Taula 18. Anàlisi de regressió lineal múltiple. (Model 5).....	367

SIGLES I ABREVIATURES

- 11-βHSD1:** 11 βeta hicroxiesteroid deshidrogenassa de tipus 1
- ACTH:** Hormona adrenocorticotropa o corticotropina
- ADA:** de l'anglès *American Diabetes Association*
- ADD1/SREBP1:** de l'anglès *Adipocyte determination and differentiation-dependent factor1/Sterol regulatory element binding protein 1*
- AGB:** de l'anglès *Adjustable Gastric Band*, banda gàstrica ajustable
- AgRP:** de l'anglès *Agouti-related peptide*, proteïna relacionada amb agouti
- AMP cyclic:** Adenosín Monofosfat Cíclic
- AMPK:** proteïna quinasa activada per AMP
- ANOVA:** anàlisi de la variància
- APO A1:** Apolipoproteïna A1
- APO B:** Apolipoproteïna B
- APO CII:** Apolipoproteïna CII
- AST:** aspartat aminotransferasa
- ALT:** alanina aminotransferasa
- BIA:** de l'anglès *Body Image assessment*, càlcul de l'imatge corporal
- C/EBPs:** de l'anglès *CCAAT-enhancer-binding proteins*
- CART:** de l'anglès *Cocaine- and Amphetamine-Regulated Transcript*
- CB:** cirurgia bariàtrica
- CCK:** colecistoquinina
- CEPT:** Proteïna transportadora d'ésters de colesterol
- cHDL:** colesterol d'HDL
- cLDL:** colesterol d'LDL
- CRH:** de l'anglès *Corticotropin-Releasing Hormone*, hormona alliberadora de corticotropina
- CRP:** proteïna C reactiva
- CSF-1:** de l'anglès *Colony Stimulating Factor 1*, factor estimulant de colònies-1
- DAGs:** diacilglicerols
- DEXA:** densitometria de doble fotó dual
- DEP:** disminució excés de pes
- DEPp:** disminució excés de pes percentual
- DM+DL-:** pacient que presenta diabetis mellitus de tipus 2 però no dislipèmia
- DM+DL+:** pacient que presenta diabetis mellitus de tipus 2 i dislipèmia
- DM-DL-:** no presenta diabetis mellitus de tipus 2 i tampoc presenta dislipèmia
- DM-DL+:** no presenta diabetis mellitus de tipus 2 però si dislipèmia
- EGF:** Factor de creixement epidèrmic

EGIR: de l'anglès *European Group for the Study of Insulin Resistance*

GIP: de l'anglès *Gastric inhibitory polypeptide*, polipèptid inhibidor gàstric o pèptid insulinoatròpic depenent de glucosa

GLP-1: de l'anglès *Glucagon-like peptide-1*, pèptid similar al glucagó

GLUT4: de l'anglès *GLUcose Transporter type 4*, transportador de glucosa de tipus 4

HDL: lipoproteïna d'alta densitat

HG: hormona del creixement

HL: lipasa hepàtica

HOMA-IR: de l'anglès *Homeostasis model assesment of insulin resistance*

HSL: lipasa sensible a hormona

HTA: *hipertensió arterial*

IDF: de l'anglès *International Diabetes Federation*

IDL: lipoproteïna de densitat Intermitja

IFCC: de l'anglès *International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*

IGF-1: factor de creixement insulínic de tipus 1

IGFBP1: de l'anglès *Insulin-like growth factor-binding protein 1*, proteïna 1 d'unió al factor de creixement semblant a la insulina

IKK β : proteïna de quinasa

IMC: Índex de massa corporal

iNOS: sintasa d'òxid nítric induïble

IRS-1: de l'anglès *Insulin receptor substrate 1*, substrat 1 del receptor de la insulina

KO: de l'anglès *Knock-out*

LCAT: de l'anglès *lecitin Colesterol Acil Transferasa*, enzim lecitina colesterol aciltransferassa

LDL: lipoproteïna de baixa densitat

Lp(a): Lipoproteïna (a)

LPL: lipoproteïna lipasa

LRP: de l'anglès *Lipoprotein Receptor-related protein*, proteïna similar al receptor de LDL

MCH: de l'anglès *Melanin-concentrating hormone*, hormona concentradora de melanina

MCP-1: de l'anglès *Monocyte chemoattractant protein-1*, proteïna quimioattractant de monocits 1

NAD $^{+}$: forma oxidada de nicotinamida adenina dinucleòtid

NADH: forma reduïda de nicotinamida adenina dinucleòtid

NAFLD: de l'anglès *Non Alcoholic Fatty Liver Disease*, malaltia del fetge gras no alcohòlic

NASH: de l'anglès *Non Alcoholic SteatoHepatitis*, esteatohepatitis no alcohòlica

NCEP-ATPIII: de l'anglès *National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel-III*, tercer panell del programa d'educació de l'hipercolesterolemia en adults

NEFA: de l'anglès *Non-Esterified Fatty Acids*, àcids grassos no esterificats

NF- κ B: factor nuclear tipus κ B

NO: òxid nítric

NPY: *Neuropèptid Y*

N.S.: No significatiu

NSB: de l'anglès *Non-Specific Binding*, unió no específica

OMS: organització mundial de la salut

PAI-1: Activador de l'inhibidor del plasminogen de tipus 1

PAP: pèrdua absoluta de pes

PL: fosfolípids

POMC: Pro-opiomelanocortin

PPAR γ : de l'anglès *Peroxisome proliferator-activated receptor gamma*, receptors activadors de la proliferació peroxisomal

PPp: pèrdua de pes percentual

PPY: polipèptid pancreàtic

QM: quilomicrons

RYGB: de l'anglès *Roux-en-Y gastric bypass*, bypass gàstric en Y-de-Roux

SAHS: síndrome d'apnea-hipopnea durant el son

SAOS: síndrome apnea obstructiva del son

sdLDL: de l'anglès *Small Dense low density lipoprotein*, LDL petites i denses

SEEDO: Societat Espanyola per l'estudi de l'Obesitat

SEM: de l'anglès *standard error of the mean*, error estàndard de la mitjana

SGLT: de l'anglès *sodium glucose transporters*, cotransportador de sodi-glucosa

SNC: sistema nerviós central

SOG: sobrecàrrega oral de glucosa

SREBP-1: de l'anglès *Sterol Regulatory Element-Binding Proteins de tipus 1*, proteïnes d'unió a elements regulats per esterols

TAG: Triacilglicèrids

TGF- β : factor de creixement transformant beta

TNF-alfa: factor de necrosi tumoral *alfa*

UCP-1: de l'anglès *Uncoupling protein 1*, proteïna desacopladora de la cadena de protons

VCM: volum corpuscular mitjà

VLCD: de l'anglès *Very Low Calorie Diets*, dietes molt baixes en calories

VLDL: de l'anglès *Very Low Density Lipoproteins*, lipoproteïnes de molt baixa densitat

VSG: de l'anglès *Vertical Sleeve Gastrectomy*, gastrectomia tubular

α -MSH: de l'anglès *α -Melanocyte-Stimulating Hormone*, hormona estimulant de melanòcits

1. INTRODUCCIÓ

1. INTRODUCCIÓ

1.1. Obesitat

L'obesitat es defineix com una acumulació excessiva de greix a l'organisme que normalment es tradueix en un augment de pes; aquesta situació s'estableix per un desequilibri entre la ingesta i la despesa energètica en els processos metabòlics. L'obesitat és una malaltia crònica, complexa i multifactorial que té el seu origen en una interacció genètica i ambiental [1, 2].

1.1.1. Evolució de l'esser humà cap a l'obesitat

L'èsser humà posseeix l'equipament genètic que li permet una gran eficiència en l'acumulació de greix en els períodes de bonança alimentària que es tradueix amb una gran facilitat per engreixar-se. Aquesta condició ens permet sobreviure en les condicions de vida en les que va evolucionar la nostra espècie; una escassetat crònica d'aliments, l'enorme esforç físic necessari per aconseguir-los i el preu energètic de la nostra reproducció.

Actualment, una part de la espècie humana habita en societats desenvolupades, predominantment urbanes, amb abundància il·limitada d'aliments molt energètics i amb gran tendència al sedentarisme. La conseqüència inevitable d'aquesta situació és l'obesitat.

Com a conseqüència de les necessàries adaptacions dels nostres ancestres als períodes d'abundància i escassetat d'alimentació i als canvis en el tipus d'aliments que han succeït al llarg de milions d'anys d'evolució, hem heretat una particular condició metabòlica denominada genotipus estalviador. Aquesta circumstància ha permès la supervivència dels nostres antecessors en condicions d'escassetat nutricional i sobretot adaptar-se a una dieta pobre en sucres, rica en proteïnes i dotar-nos d'una abundant reserva de greixos, des de la vida fetal fins a la edat adulta. En la majoria de poblacions, com a conseqüència del

desenvolupament de l'agricultura, l'origen genètic es va diluir en la població i, amb la revolució industrial, les condicions de vida van canviar dràsticament i ens van allunyar definitivament del nostre disseny evolutiu; començant a ingerir una alimentació molt rica en calories, hiperproteica, abundant en greixos saturats i en hidrats de carboni d'absorció ràpida, d'elevat índex glucèmic. Tot això, junt amb una reducció de l'activitat física, la resistència a la insulina i a la leptina al sotmetre's a condicions tan allunyades del seu disseny, es van convertir en promotores de la malaltia incrementant la tendència a la obesitat [3, 4].

Segons la medicina evolucionista, els nostres gens i les nostres formes de vida ja no estan en harmonia i una de les conseqüències d'aquesta discrepància és l'obesitat. La prevenció i tractament passarien per adaptar la nostra alimentació i el nostre estil de vida a les condicions en les que van fer prosperar al nostre disseny actual [5].

1.1.2. Epidemiologia

Segons l'Organització Mundial de la Salut (OMS), l'obesitat i el sobrepès es defineixen com una acumulació anormal o excessiva de greix que pot ser perjudicial per la salut. Per identificar el sobrepès i l'obesitat en els adults, tan a nivell individual com poblacional, s'utilitza l'Índex de Massa Corporal (IMC), que l'obtenim calculant el pes en kilograms dividit pel quadrat de la talla en metres (Kg/m^2). Es defineix el sobrepès com a un IMC igual o superior a 25, i l'obesitat com un IMC igual o superior a 30 [6].

La Societat Espanyola per l'estudi de l'Obesitat (SEEDO) [7] ha introduït algunes modificacions a la classificació proposada per la OMS aplicada tant en homes com en dones en edat adulta. Divideix la classe de sobrepès en dos categories i s'introdueix un grau addicional d'obesitat per aquells pacient amb $\text{IMC} \geq 50 \text{ kg}/\text{m}^2$ que són submèsos a indicacions especials en la elecció del procediment de cirurgia bariàtrica.

Categoria	Valors límits del IMC (Kg/m2)
Pes suficient	<18,5
Normopès	18,5-24,9
Sobrepès grau I	25,0-26,9
Sobrepès grau II (preobesitat)	27,0-29,9
Obesitat tipus I	30,0-34,9
Obesitat tipus II	35,0-39,9
Obesitat tipus III (mòrbida)	40,0-49,9
Obesitat tipus IV (extrema)	≥ 50

Taula 1. Criteris SEEDO 2007 per definir l'obesitat en graus segons el IMC en adults

La utilització del IMC per classificar l'estat d'obesitat es basa en associacions epidemiològiques entre aquest índex i la morbiditat i mortalitat que porta associades [8], tot i que no és una mesura de la composició corporal perquè no pot diferenciar l'excés de pes provocat per excés de greix o per hipertròfia muscular o per edema, s'accepta com a classificació del grau d'obesitat tot i les seves limitacions.

Les dades que s'han publicat de prevalença de sobrepès i obesitat per adults segons l'estudi ENRICA (*Nutrition and Cardiovascular Risk in Spain*) [9] de la població adulta espanyola entre el 2008-2010 conclouen que l'excés de pes és un problema de salut molt freqüent a Espanya. El 62% de la població té excés de pes; en concret el 39% presenta sobrepès i el 23% obesitat. La freqüència es major en homes que en dones (excepte en la franja de 65 anys), i augmenta amb l'edat. Respecte al perímetre de la cintura, la freqüència d'obesitat abdominal és de 32% en homes amb una circumferència superior a 102 cm i un 40% en dones per una mesura superior a 88 cm. L'estudi també cita que més d'un terç dels homes amb obesitat declara haver rebut consells per perdre pes i no seguir-los.

L'interval en la prevalença d'obesitat entre regions és d'un 22-38% en homes i entre 20-36% en dones, aquesta freqüència d'obesitat és més gran a les Illes Canàries i en el Sud d'Espanya [10].

La prevalença d'obesitat en la població espanyola és més baixa que als EUA a on un 34% de la població adulta eren obesos el 2008 [11]. A Europa hi ha variabilitat en la prevalença; els resultats d'Espanya són similars als d'Anglaterra amb un 23% d'obesitat en majors de 16 anys al 2009 [12] o a Finlàndia on un 21% dels homes i un 24% de les dones majors de 30 anys eren obesos en un estudi realitzat a l'any 2000 [13]. No obstant, la prevalença de l'obesitat a Espanya és molt més gran que a Portugal, que entre 2003-2005 un 14% de la població adulta eren obesos [14]. Respecte les dades del 2004 a Espanya es coneix que s'ha passat d'una prevalença d'obesitat del 15,6% a un 23% al 2011 [9, 15].

A Espanya, la prevalença de l'obesitat abdominal segueix el mateix perfil, comparat amb la resta dels països del món; amb un 35,5% és més baixa que als EEUU, on tenien un 53% entre el període de 2003-2006, i similar que Anglaterra amb un 38% el 2009 i més alta que Portugal amb un 25% [9]. A Espanya, igual que als EUA i en altres països europeus, l'obesitat presenta un gradient invers socioeconòmic, va relacionat amb la menor activitat física, el menor seguiment de la dieta Mediterrània i amb un baix nivell d'educació [16].

L'augment progressiu de la prevalença de l'obesitat, associat amb la baixa estadística aconseguida amb mètodes dietètics-conductuals [17] i el pràcticament inexistent tractament farmacològic, ha impulsat l'increment exponencial de la cirurgia com a tractament de l'obesitat en la societat occidental [18].

L'**obesitat mòrbida** definida segons la OMS com l'acumulació d'energia en forma de greix en individus amb un IMC superior o igual a 40 té una tendència epidèmica en els països industrialitzats. A Espanya arribava a una prevalença del 0,63% (un 4% de la població d'obesos) el 2004 i un 1,2% el 2011 (un 0,6% en homes i un 1,8% en dones), que representa un 5,2% de la població d'obesos [9, 15]. Les dades dels EEUU permeten estimar que l'obesitat mòrbida afecta en torn al 20% de la població obesa (15% del total), xifra considerablement superior a la estimada a Espanya [11].

Als anys 80 ja es va descriure l'obesitat mòrbida com a malaltia crònica que disminuïa l'esperança de vida dels individus que estaven afectats, posteriorment diferents estudis han demostrat que la mortalitat per malalties cardiovasculars augmenten un 50% amb un IMC de 30 respecte als individus normopès i es duplica en dones a partir d'un IMC de 35, multiplicant-se per 2,5 en homes. [19-21].

1.2. Mecanismes reguladors

1.2.1. Regulació de la ingesta

En la regulació de la ingesta i la despesa energètica en l'homeòstasi del pes corporal intervenen hormones del sistema digestiu i adipoquines en una sèrie de diferents mecanismes, a nivell del sistema nerviós central, especialment de l'hipotàlem i dels teixits perifèrics, especialment del teixit adipós (adipoquines).

La regulació de la ingesta es localitza a l'hipotàlem (nucli arquejat) i aquest rep senyals metabòliques aferents que informen de l'estat general de l'individu, com per exemple la leptina que proporciona informació al SNC sobre la situació bioenergètica disponible, regulant la ingesta i despesa d'energia. També existeixen senyals agudes procedents del pàncrees i del tracte gastrointestinal (insulina, CCK, GLP-1, PPY o grelina) que modulen l'expressió de diversos neuropèptids que controlen l'inici i la finalització de la ingesta (Figura 1).

Els centres hipotalàmics (nucli paraventricular) formen circuits redundants que garanteixen una resposta coordinada d'ingesta i despesa energètica. Aquests grups neuronals tenen receptors per la leptina i insulina i expressen neuropèptids que controlen la resposta orexigènica (NPY, AgRP, MCH) i anorexigènica (α -MSH, POMC, CART) (Figura 1) [22].

A nivell perifèric la distensió gàstrica, potenciada per hormones com la colecistoquinina, actuen com a neurotransmissors en el nucli del tracte solitari (trunc

cerebral) on s'integra la informació aferent visceral (emocional i cognitiva) que participa en el control de la ingesta i aquest transmet les ordres eferents. Moltes d'aquestes senyals perifèriques es transmeten a través del nervi vague i fibres simpàtiques.

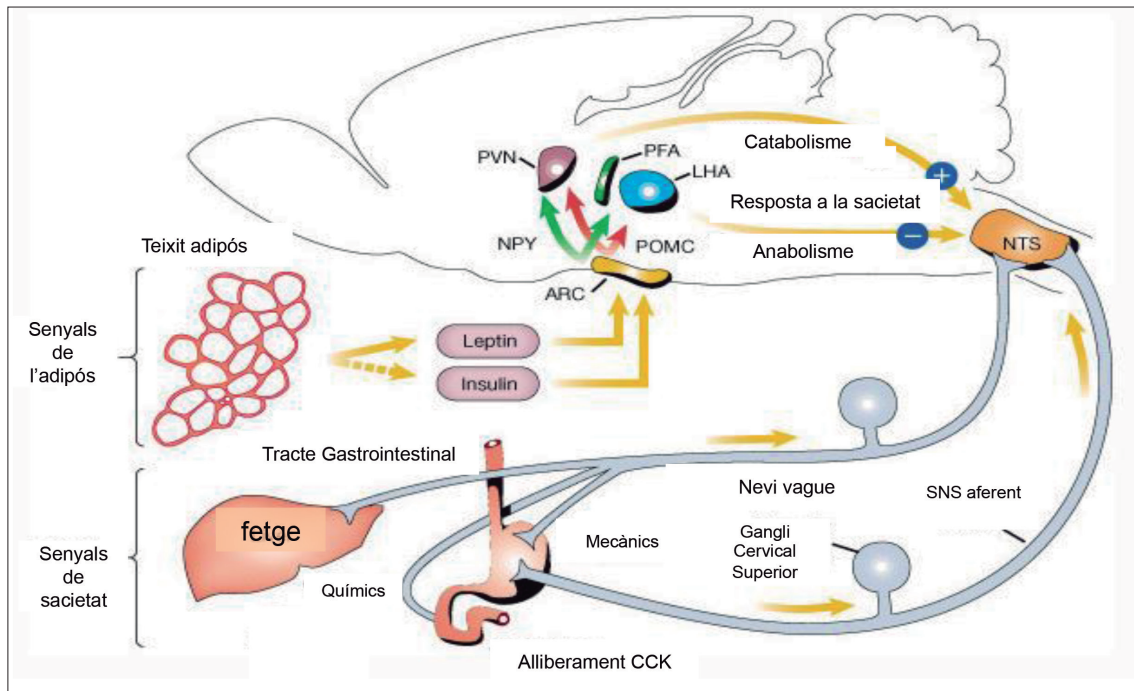


Figura 1. Esquema de la regulació de la ingesta. ARC, nucli arquejat hipotalàmic; PVN, nucli paraventricular, de l'hipotàlem, LHA, àrea hipotalàmica lateral; PVN, nucli paraventricular de l'hipotàlem; NPY, neuropèptid Y; POMC, propiomelanocortina; NTS, nucli del tracte solitari; CCK, colecistoquinina. Adaptat de Schwartz i col·laboradors [23]

1.2.2. Regulació de la despesa energètica

La despesa energètica d'un individu homeoterm depèn de: la termogènesi produïda pel metabolisme basal, la termogènesi associada a la dieta o efecte tèrmic del menjar, la termogènesi associada a l'activitat física i la termogènesi adaptativa (regulat pel sistema nerviós simpàtic) [24].

Els individus obesos tenen una despesa energètica total major que els normopès degut a l'increment de la seva massa corporal, per tant, podríem dir que en una part de la població obesa, la causa de la seva obesitat no és un defecte de la despesa energètica sinó un augment mantingut de la taxa d'ingesta energètica.

ca per sobre dels valors considerats d'equilibri [25]. A més també s'ha observat que l'efecte tèrmic d'un excés de menjar és menor en els pacients obesos que en els individus normopès, fet que contribuiria a una major deposició de grasa en els pacients obesos [26]. El mecanisme molecular determinant d'aquesta despesa energètica inapropiada no està definit, però podria relacionar-se amb el desenvolupament de resistència a l'acció de la leptina, alteracions en el sistema simpàtic, activació adrenèrgica i desacoblament de la respiració mitocondrial o de la biogènesis mitocondrial.

1.2.3. Factors psicològics associats a l'obesitat

S'ha observat una relació entre l'obesitat i l'aparició de trastorns depressius i ansietat [27], tot i que és difícil determinar el caràcter primari o secundari d'aquestes alteracions psicològiques, però sí que influeixen en el tractament de l'obesitat. L'estrès podria condicionar el desenvolupament de l'obesitat a través de fomentar preferències per dietes riques en greixos o mitjançant l'activació de l'eix hipotàlam-hipòfisi-suprarenal elevant les concentracions de glucocorticoides [28]. Les alteracions psicològiques més comunament associades a l'obesitat inclouen: ingesta incontrolada, ingesta associada a estats emocionals negatius, addicció al menjar com a recompensa, síndrome de la ingesta nocturna i insatisfacció amb la imatge corporal.

1.2.4. Composició corporal en l'obès mòrbid

En l'obesitat, l'excés de teixit adipós pot distribuir-se per tot el cos o pot concentrar-se especialment en determinades regions. Quan l'excés de greix s'acumula de forma preferentment en la cavitat abdominal, parlem d'**obesitat abdominal o central**. S'accepta l'existència de dos tipus d'obesitat: la denominada **androide**, on la majoria de dipòsits estan localitzats a nivell abdominal subcutàni o visceral i la denominada **ginoide**, de localització fonamentalment

gluteo-femoral [29, 30]. El greix visceral esta estretament relacionat amb la síndrome metabòlica associada a la obesitat [31-35].

La composició corporal del pacient obès és diferent de la del individu amb pes normal i es caracteritza per un augment de la massa grassa i la massa lliure de grassa, degut a l'increment de l'aigua corporal total del compartiment extracel·lular. Juntament amb aquests canvis, s'observa un augment de la massa cel·lular activa, secundària al augment de mida dels òrgans i vísceres.

Per una talla de 159 cm, un pacient amb un pes de 70 kg ($IMC=27 \text{ kg/m}^2$) tindria un 80% de composició de massa magra i un 20% de massa grassa, amb un pes de 120 kg ($IMC=46,3 \text{ kg/m}^2$) tindria un 63,5% de massa magra i un 36,5% de massa grassa [36]. Això dóna lloc a que alhora d'estimar els dipòsits grassos no hi hagi unanimitat en variables com el nivell d'hidratació del teixit adipós ni la densitat dels diferents teixits.

Nombrosos estudis han valorat el risc de la síndrome metabòlica (Taula 2) i la distribució regional del greix a través de paràmetres antropomètrics (perímetre de la cintura, quocient cintura/maluc, diàmetre sagital, plecs cutanis...). Les actuals tècniques d'imatge: la tomografia axial computeritzada (TAC), la ressonància magnètica nuclear (RNM), la impedància bioelèctrica i l'absorciometria amb rajos X de doble energia (DEXA), permetent valorar la composició corporal amb gran precisió [37-40]. Les tècniques d'imatge veuen limitada la seva utilització pel seu alt cost, la difícil accessibilitat del clínics i, en el cas del TAC i del DEXA, la radiació produïda al pacient, fet que suposa un inconvenient si s'utilitza de manera sistemàtica i repetitiva.

La necessitat de desenvolupar un mètode per la realització del càlcul del greix abdominal de forma econòmica i que eviti la radiació del pacient, ha portat a diversos autors al desenvolupament d'equacions de regressió predictives, basades en dades antropomètriques (IMC, quocient cintura/maluc, plecs cutanis,

introduint com a variables el sexe i l'edat). Diferents autors com Després [41], Weits [42], Koester [43], Kekes-Szabo [44] i Bonora [45] han desenvolupat fórmules predictives per estimar la grassa visceral i subcutània.

Diferents estudis han demostrat que hi ha una bona correlació entre el perímetre de la cintura i el greix intra-abdominal, però no hi ha consens entre els diferents valors discriminants per la definició de l'obesitat central. La primera definició va ser proposada per l'OMS i es va basar en el quocient cintura/maluc igual o superior a 1 en els homes i igual o superior a 0,9 per les dones [46]. La segona definició va ser proposada pel programa nacional d'avaluació i tractament de l'hipercolesterolèmia (NCEP-ATP-III), que es basa únicament en el perímetre de cintura superior a 88 cm en les dones i superior a 102 cm en els homes [47]. Finalment la Federació Internacional de Diabetis (FID) va disminuir els punts de tall per la definició d'obesitat central i, per altre, van proposar diferents valors discriminants per la definició d'obesitat central en funció de l'ètnia; així, els europeus tindrien valors superior a 80 cm en la dona i superior a 94 cm en els homes [48].

El 1947, Jan Vague menciona per primera vegada, la possibilitat de que els riscos de salut, atribuïbles a l'obesitat, podien estar en relació amb els dipòsits regionals de greix corporal, sobretot en relació al greix que es diposita a la part superior del tronc [49]. L'autor caracteritza adequadament l'obesitat androide i estableix que la distribució superior del greix pot estar en relació causal amb problemes metabòlics i cardiovasculars [29].

Estudis que mesuren de manera directe els diferents compartiments de greix corporal (teixit adipós abdominal que inclou el greix subcutani i visceral) en el segment superior, suggereixen que els riscos de salut-obesitat relatius, estan particularment associats amb els dipòsits de greix visceral [50-52].

El **greix visceral** està contingut en la part interna de les cavitats corporals, envoltant òrgans, sobretot abdominals i està compost pel greix mesentèric (al

voltant de l'intestí) i el greix dels epiplons (visceral o omental i retroperitoneal). Els dipòsits del greix visceral representen, aproximadament, el 20% del total de greix corporal en l'home i, aproximadament, el 6% en la dona.

Els **dipòsits subcutanis** de greix abdominal estan ubicats immediatament per sota de la dermis. En el segment inferior corporal tots els dipòsits grassos són subcutanis; els dos principals llocs d'acumulació són les regions femorals i els glutis.

1.3. Teixit adipós

El teixit adipós és l'òrgan especialitzat en l'emmagatzematge d'energia en forma de greix i inclou adipòcits envoltats per una matriu de fibres de col·lagen, vasos sanguinis, fibroblasts i cèl·lules del sistema immunitari. La insulina és l'hormona clau per la incorporació de glucosa, la esterificació de triacilglicèrids i la inhibició del procés de lipòlisi en el adipòcit mentre que el sistema nerviós simpàtic i les catecolamines activen la lipòlisi. Al mateix temps el teixit adipós blanc allibera substàncies que actuen a distància comportant-se així com un verdader òrgan endocrí. Aquest teixit és secretor d'una important font de substàncies biològicament actives amb acció local (paracrina/autocrina) i/o sistèmica (endocrina) anomenades adipoquines [53]. El teixit adipós és un teixit connectiu especialitzat i carregat amb adipòcits els quals emmagatzemen greix. A més dels adipòcits, hi ha moltes altres cèl·lules identificades en la fracció vascular de l'estroma com ara els pre-adipòcits, cèl·lules sanguínies, cèl·lules endotelials i macròfags [54]. Els adipòcits són una població de cèl·lules dinàmiques i altament regulades. Els pre-adipòcits estan destinats a convertir-se en adipòcits madurs a la mateixa proporció que els adipòcits moren i, això, fa que la massa grassa segueixi un flux constant i el número d'adipòcits es mantingui constant [54].

La massa grassa en els humans és el producte del volum dels adipòcits i del número d'aquests. Una hipertròfia de l'adipós és característica dels individus amb sobrepès i obesitat; mentre que una hiperplàsia és correlaciona més amb

l'obesitat severa. El teixit adipós del pacient obès es caracteritza per l'augment en el número (hiperplasia) i la mida dels adipòcits (hipertròfia). La hipòtesi de "la mida crítica de la cèl·lula grassa" postula que, "un cop arribada a una mida mitjana específica dels adipòcits, es desencadena un subsegüent increment en el número de cèl·lules [55].

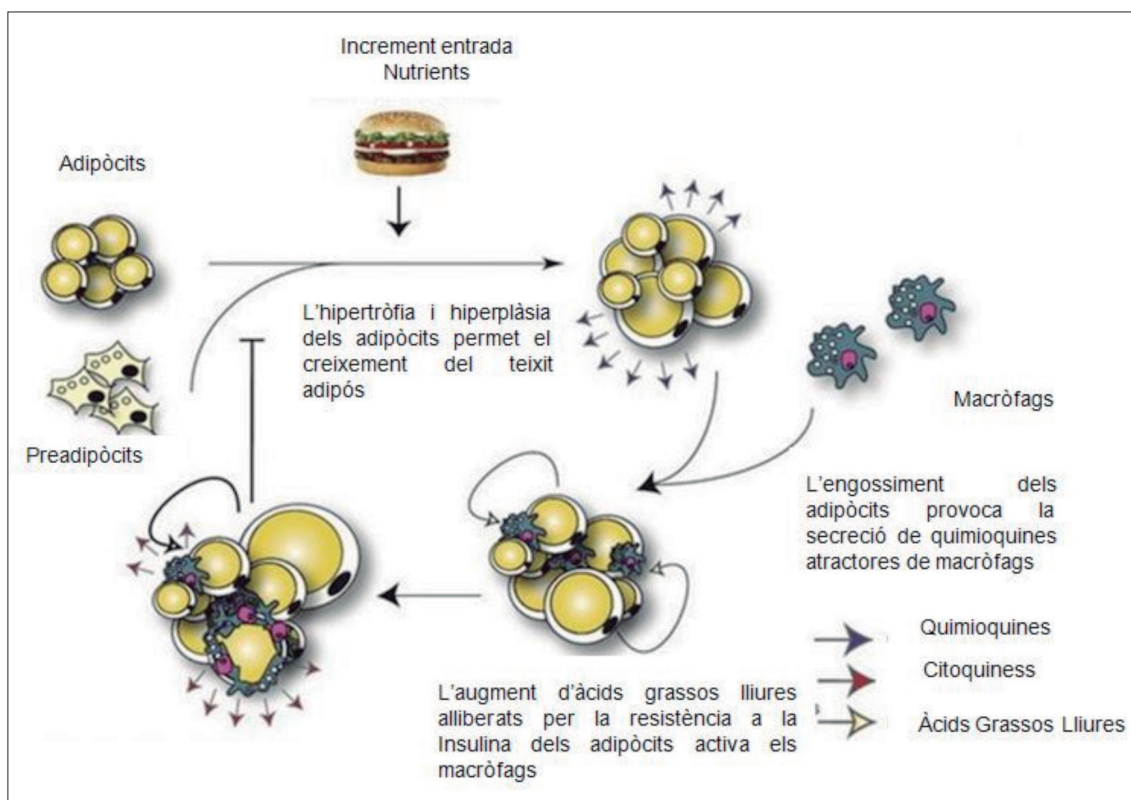


Figura 2. Diagrama del cercle de l'hipertròfia dels adipòcits. Adaptat de Virtute i Vidal-Puig [56].

Els mamífers tenen dos tipus principals de teixit adipós: el **teixit adipós blanc** i el **teixit adipós marró**, cada un dels quals posseeix propietats cel·lulars autònomes úniques. El teixit adipós blanc és especialitzat en emmagatzemar energia i és un important òrgan endocrí involucrat principalment en la regulació de la pèrdua de pes; mentre que el teixit adipós marró és el principal teixit regulador de la termogènesis en resposta a la ingesta de menjar i el fred [57].

El teixit adipós subcutani i visceral o intra-abdominal és de tipus blanc i, generalment, incrementa en proporció a l'individu que es va engreixant, però la relació entre el teixit visceral i el greix corporal total és complex i, per exemple,

en els nens, una major proporció de greix visceral és independent del greix total corporal [58].

Tot i que l'obesitat és un factor predictiu de la morbiditat relacionada amb la mortalitat, l'heterogeneïtat de la morfologia de l'obesitat, específicament la regió de la distribució del greix corporal, és un factor crític en l'associació entre l'obesitat i les complicacions metabòliques [59].

1.3.1. Teixit adipós marró

Es troba present en nens i, en menor proporció en adults, recobrint la majoria dels centres vitals (cor, ronyó, aorta i vies circulatòries). Té funcions lipolítiques i es diferencia del teixit adipós blanc per la seva capacitat termogènica, que té lloc als mitocondris, on la molècula responsable d'aquest fenomen és la termogenina o UCP-1. Aquesta desacobla el flux de protons de la fosforilació oxidativa, produint calor en comptes d'ATP. La resposta termogènica es produeix quan la calorígensis basal és insuficient per cobrir els requeriments termogènics, s'estimula pel fred i per les dietes hipercalòriques. El principal modulador del teixit adipós marró és el sistema nerviós simpàtic (presenta receptors $\alpha 1$ i $\beta 3$ adrenèrgic). La noradrenalina, alliberada en les terminacions sinàptiques, és el mediador fisiològic en la resposta al fred, augmentant la potència termogènica (incrementant la transcripció de gens com UCP-1) i, alhora, produint una diferenciació de les cèl·lules precursoras del teixit adipós quan la secreció es produeix de manera crònica [60]. D'aquesta manera, augmenta el número d'adipòcits i la seva capacitat termogènica, multiplicant-se el seu efecte [61, 62].

1.3.2. Teixit adipós blanc

La funció principal del teixit adipós blanc és servir de magatzem de l'excés d'energia metabòlica, que s'acumula en forma de lípids, per ser utilitzats durant els períodes de disminució calòrica (dieta, dejuni...). A més, compleix amb molta diversitat de funcions: actuant com teixit de sosteniment i protecció, d'aïllament tèrmic, així com de productor i reservori d'hormones i altres substàncies [63]. El

creixement del teixit adipós comprèn l'increment de la mida dels adipòcits i la formació de nous adipòcits a partir de cèl·lules precursors o preadipocits, un cicle que es repeteix de manera constant a través de la vida. El pre-adipòcit, per l'efecte de diferents hormones (insulina i glucocorticoides), citoquines o factors de creixement (IGF-1 i EGF), inicia un procés de diferenciació morfològica i funcional fins a convertir-se en adipòcits madurs [64]. Alhora hi ha evidències d'alliberació de citoquines que actuarien inhibint la diferenciació adipocitària, com el TNF- α i el TGF- β . Tots aquests canvis en l'expressió i funció dels gens porten finalment a l'adquisició del fenotipus característic de l'adipòcit [65].

Encara que el model molecular implicat en la diferenciació dels adipòcits no es coneix totalment, s'ha demostrat que:

- Dos famílies de factors de transcripció (C/EBPs i PPAR γ) s'han identificat com a reguladors de la transcripció de gens adipogènics i s'ha observat que la co-expressió d'aquests en fibroblasts té un efecte sinèrgic sobre la producció del procés de conversió a adipòcits [66].
- Un altre factor implicat en el procés de diferenciació és ADD1/SREBP1, la co-expressió d'aquest factor de transcripció incrementa l'activitat transcripcional de PPAR γ [66, 67].

L'expressió de gens s'acompanya de canvis bioquímics i morfològics dramàtics que condueixen a l'adquisició del fenotipus de l'adipòcit, com ara, l'expressió de la LPL (enzim lipogènic) i de GLUT4 (proteïna transportadora de glucosa), i això, ha sigut considerat com un signe de la diferenciació adipocitària [68].

La unitat funcional del teixit adipós és l'adipòcit que procedeix de cèl·lules precursors d'origen mesenquimal que es troben properes a les cèl·lules dels capil·lars sanguinis i que proliferen per mitògens específics. L'angiogènesi o producció de nous capil·lars sanguinis està molt relacionada amb la proliferació del teixit adipós i els factors de creixement fibroblàstics i de l'endoteli vascular

(FGF i VEGF) que participen activament en la proliferació de les cèl·lules precursoras del teixit adipós [69]. Durant la diferenciació, el pre-adipòcit adquireix una aparença rodona, augmenta de mida i el citoplasma s'omple, primer, de múltiples gotes de lípids i, després, es transformen en triacilglicèrids.

Aquest equilibri entre adipogènesis, adipolísis i apoptosis, mantenen una renovació cel·lular constant, modulada per sistemes endocrins, autocrins i paracrins, aquests últims representats per la interrelació que existeix entre la diferenciació adiposa i la proliferació de la capil·laritat, que depèn de citoquines elaborades en la cèl·lula endotelial de la pròpia microvasculatura [64].

Les principals característiques del teixit adipós es centren en les seves funcions de síntesi (lipogènesi) i mobilització de lípids (lipòlisi), funcions necessàries perquè el teixit adipós es trobi altament especialitzat.

La capacitat de l'adipòcit per emmagatzemar i mobilitzar lípids és funció d'una bateria de gens que proporcionen les proteïnes i enzims per la conversió dels substrats energètics (glúcids) en lípids (lipogènesi), pel seu transport intracel·lular i la seva mobilització (lipòlisi) amb la finalitat de proporcionar energia necessària per les necessitats de l'organisme. Els lípids constitueixen la forma més eficient d'emmagatzemar energia, perquè proporcionen la major quantitat de calories per gram i, és degut a això, que l'adipòcit blanc és una de les cèl·lules més eficients del cos des d'un punt de vista energètic.

1.3.2.1. Principals enzims implicats en l'emmagatzematge i alliberació de lípids als adipòcits blancs

- **Lipoproteïna Lipasa**

En l'emmagatzematge de triglicèrids en els adipòcits està implicada la lipoproteïna Lipasa (LPL, EC 3.1.1.34), un enzim que és present en la llum dels capil·lars de molts teixits. Els adipòcits són uns dels majors productors de LPL, sintetitzen i secreten LPL, la qual migra al lumen de l'endoteli capil·lar. La LPL

homodimèrica és lligada al glicocàlix de l'endoteli capil·lar a través de proteïnes (proteoglicans de tipus heparan sulfat o proteïna d'unió a glicosil-fosfatidil-inositol d'HDL de tipus 1) [70, 71] on hidrolitza els triglicèrids circulants dels quilomicrons (QM) i de les lipoproteïnes de molt baixa densitat (VLDL) produint glicerol, àcids grassos lliures (NEFA) i lipoproteïnes de densitat intermitja (IDL). Per exercir aquesta acció té un lloc d'unió als triacilglicèrids i un altre a l'Apo CII, que actua com a cofactor. L'activitat de la LPL en els teixits depèn de l'estat nutricional i endocrí.

Com s'observa en la figura 3, aquests NEFA produïts, són captats pels adipòcits a través de processos de transport actiu mitjançant proteïnes transportadores específiques d'àcids grassos, per la seva re-esterificació amb glicerol-3-fosfat (producte de la glicòlisi) a triacilglicèrids [72, 73].

Després d'una vida mitjana curta, l'LPL s'allibera al torrent sanguini i es transporta, en forma inactiva, associada a lipoproteïnes circulants (LDL o HDL), fins al fetge on es degradarà [74].

• **Lipasa sensible a hormones**

La lipòlisi en els adipòcits és regulada per la lipasa sensible a hormones (HSL, EC 3.1.1.79). Aquest enzim intracel·lular hidrolitza triacilglicèrids i diacilglicèrids emmagatzemats en l'adipòcit i allibera NEFA i glicerol a la circulació, usat com a combustible, pràcticament, en tots els teixits (oxidació en la matriu mitocondrial) o per resíntesi de triacilglicèrids, principalment, al fetge [75]. El glicerol contribueix a la gluconeogènesi en el fetge o en els ronyons.

La HSL està sotmesa a una intensa regulació, s'activa per fosforilació controlada per la proteïna quinasa A, la qual s'activa per la via de l'AMPc. La lipòlisi s'estimula per les catecolamines que, al unir-se al receptor β -adrenèrgic, provoquen l'activació de la proteïna G estimulants, i per tant, l'activació de la adenilat ciclasa i la formació de l'AMPc. La HSL s'inhibeix per aquelles hormones en que

el seu receptor es troba associat a la adenilat ciclasa a través de proteïnes G inhibidores, provocant una menor activació de la proteïna quinasa A i una menor producció d'AMPc. Això passa, per exemple, amb catecolamines que s'uneixen als receptors α 2-adrenèrgics i receptors d'adenosina. Altres hormones, com la insulina, actuen a través de receptors que estan associats a la fosfotidilinositol quinasa 3 (PIK-3), l'activació de la qual provoca la de la fosfodiesterasa III que catalitza la inactivació d'AMPc.

Els glucocorticoides, les hormones sexuals, les hormones tiroïdals, l'hormona del creixement i, possiblement, el glucagó participen en la regulació de la lipòlisi modulant l'activitat del receptor de la insulina i les catecolamines. Altres factors extra hormonal com la dieta, els traumatismes i l'exercici podrien influir en la regulació de la HSL [76].

1.3.2.2. Metabolisme del teixit adipós i distribució dels dipòsits grassos

La major o menor acumulació de greix en unes zones que en altres de l'organisme ve determinada per les variacions regionals del balanç entre els processos de mobilització o emmagatzematge lipídic. El factor determinant més important, en relació a la distribució de greix, és el sexe, amb acumulacions centrals i superiors, típicament masculines, i amb acumulacions, perifèriques i inferiors, típicament femenines a on amb la determinant genètica participen factors hormonal [77]. Els processos que afavoreixen la mobilització lipídica en els dipòsits de greix visceral i els que tenen lloc en els teixits perifèrics subcutanis grassos estan més accentuats en les dones que en els homes.

En situacions d'obesitat s'observen individus amb obesitat perifèrica i individus amb obesitat abdominal. El greix subcutani abdominal presenta una menor resposta lipolítica a catecolamines que el greix visceral. L'increment dels àcids grassos lliures, derivat de l'augment de l'activitat lipolítica del greix visceral, sembla ser el responsable de les alteracions metabòliques, generant un increment de NEFA cap a la circulació portal. [78-80].

Una de les característiques del teixit adipós visceral és la seva sensibilitat a la lipòlisi i la seva relativa insensibilitat a senyals anti-lipolítiques, probablement, com a conseqüència de la presència d'isoformes de receptors insulínics de baixa afinitat per l'hormona [81], al mateix temps que una expressió reduïda de la proteïna substrat del receptor de la insulina (IRS-1) en el **greix visceral**, comparat amb el subcutani.

Els adipòcits viscerals expressen un gran número de receptors per glucocorticoides i mostren un increment en l'activitat LPL, condicionat pels esteroides [82]. S'han detectat diferències en la capacitat de conversió d'esteroides entre el teixit adipós visceral i el subcutani. L'activitat de l'enzim 11 β -hidroxi-esteroide deshidrogenasa oxidoreductasa és molt elevada en el greix visceral i s'expressa poc en el greix subcutani i això contribueix a la producció d'altres concentracions locals de cortisol [83].

En la població adulta es considera que l'obesitat central abdominal és la forma maligna de l'obesitat. Algunes dades recolzen la hipòtesi que l'obesitat abdominal és relacionada amb alteracions de l'eix funcional hipotàlem-hipòfisi-adrenal. L'excés de greix abdominal visceral es troba en individus amb elevació de la secreció diürna de cortisol, així com la presència de manifestacions clíniques de la síndrome metabòlica [84]. Aquesta hiperactivitat de l'eix sembla contribuir en conjunt amb una hiperactivació paral·lela del sistema nerviós simpàtic i amb la hiperinsulinèmia, per provocar la hipertensió arterial [85].

S'ha demostrat que el greix visceral altera el metabolisme de la glucosa, provoca desordres al metabolisme lipídic i hipertensió, per tant, és considerat la clau de la síndrome metabòlica [86] i ser, a més, un factor de risc cardiovascular i altres anormalitats, com el fetge gras no alcohòlic [87]. L'acumulació de greix visceral també causa anormalitats en la secreció d'adipoquines [88].

En els pacients obesos els adipòcits tenen el màxim d'emmagatzematge de triacilglicèrids, però, pot produir-se un emmagatzematge aberrant en altres òr-

gans, com ara, el fetge o el múscul esquelètic, provocant la resistència a la insulina en el fetge i en els teixits perifèrics. L'acumulació de greix a fetge i al pàncrees està relacionada amb el greix visceral i amb l'increment en circulació dels NEFA, aquestes alteracions, possiblement, contribueixen a l'increment del risc de diabetis tipus 2 i als desordres relacionats [89]. En el fetge, l'increment de la síntesi de VLDL i de TAG va acompanyat de la disminució de la síntesi d'HDL. Aquest augment dels TAG amb una disminució del filtratge per part del teixits perifèrics, incrementa la concentració plasmàtica de TAG [90]. Elevades concentracions de TAG i romanents rics en colesterol augmenten el risc cardiovascular.

L'obesitat i els canvis hormonals relacionats, com l'increment de la síntesi d'insulina i la resistència perifèrica a la insulina, incrementen la síntesi de leptina i disminueixen la síntesi de adiponectina per part del teixit adipós, encapçalant la disminució de l'oxidació d'àcids grassos. La resistència a la insulina és un component de la síndrome metabòlica i un biomarcador de la disfunció endotelial en individus de raça blanca encara que sembla ser menys forta en individus de raça negra [91, 92]. Sembla ser que el fenotipus de la distribució del greix corporal és atribuïble a factors genètics. En els últims anys, nombrosos estudis en humans, utilitzant *microarrays* per l'estudi d'expressió de gens, s'han trobat diferències entre el teixit subcutani i visceral i en els individus sans i els obesos [93]. Una de les diferències més acceptades és una lipòlisi basal més alta en el teixit visceral [94] i una expressió més alta de LPL i de HSL en els pacients obesos [95-97]. Hi ha moltes discrepàncies pel que fa a l'activitat de les lipases i en general s'accepta que a mesura que els adipòcits augmenten de mida també augmenta la seva activitat lipàsica [98, 99].

1.3.2.3. Teixit adipós com a glàndula endocrina

A més de la funció d'emmagatzematge de greix, el teixit adipós és la glàndula endocrina més gran de l'organisme. Es poden distingir dos grans grups d'adi-

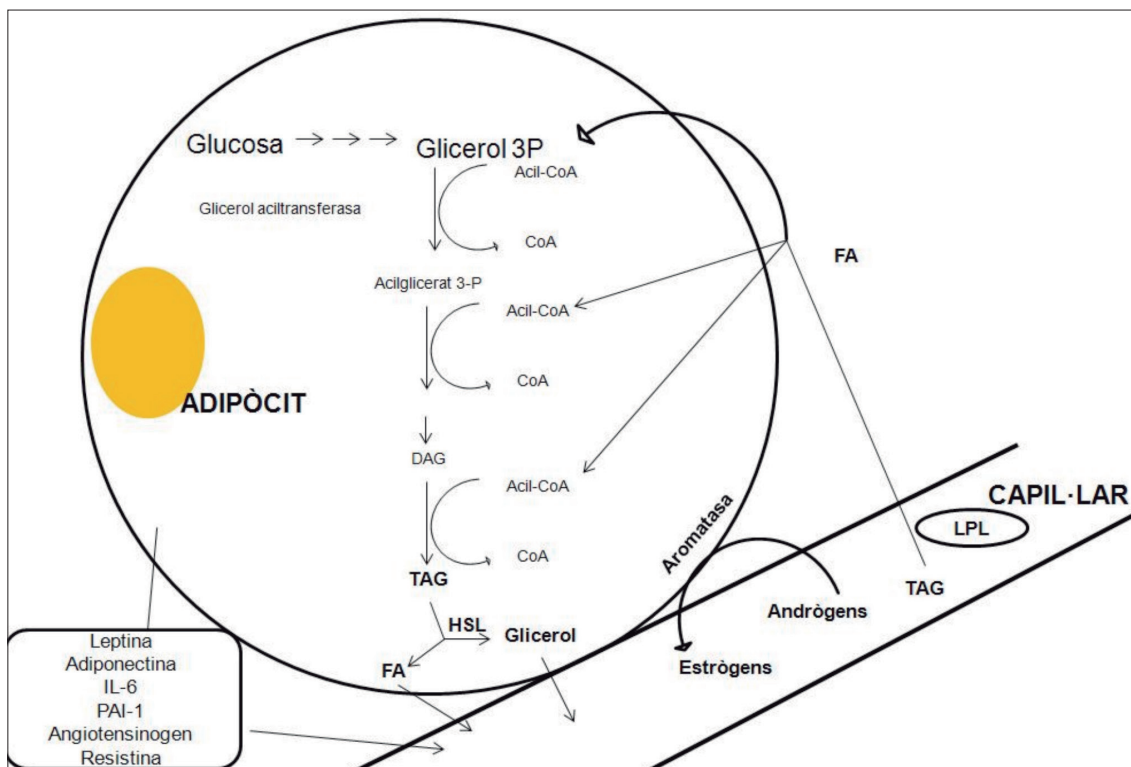


Figura 3. Funcions principals dels adipòcits. FA, àcids grassos lliures; LPL, lipoproteïna lipasa; HSL, lipasa sensible a hormones; TAG, triacilglicèrids; DAG, diacilglicèrids. Adaptat de Garg [100]

poquines que inclouen les anti-diabètiques o sensibilitzadores de la insulina on trobaríem la leptina i l'adiponectina, i les pro-diabètiques, a on també trobaríem les citocines pro-inflamatòries com el $TNF-\alpha$, les interleuquines 6 i 1 β i la resistina [101]. A més, els adipòcits estan activament involucrats en altres processos metabòlics com l'angiogènesi, la resposta immune i l'hemostàsia. La funcionalitat del teixit adipós és clau per l'homeòstasi de l'organisme i una secreció inadequada d'adipoquines a causa d'una quantitat excessiva de teixit adipós blanc sembla participar en el desenvolupament de processos patològics relacionats amb l'obesitat com la resistència a la insulina i la diabetis tipus 2, dislipèmia, hipertensió i síndrome metabòlica, incloent un augment en el risc de patir malaltia cardíaca coronària i infart [102, 103]. L'espectre d'hormones i proteïnes segregades per aquest teixit és ampli: hormones reguladores de la ingesta, com la leptina, la resistina, el factor de necrosi tumoral- α ($TNF-\alpha$) relacionats amb la inflamació, adiponectina, visfatina o la proteïna transportadora de retinol 4, que modulen la sensibilitat insulínica a nivell perifèric, incloent citocines (IL-1, IL-6), molècu-

les relacionades amb el control de la pressió arterial (angiotensinògen), factors pro-trombòtics (PAI-1) i factors de la resposta immune (factors del complement).

En el pacient obès, el teixit adipós presenta diferències qualitatives i quantitatives en el ventall hormonal que pot facilitar el desenvolupament d'altres components de la síndrome metabòlica. Tot seguit es presenten algunes de les hormones, factors, citocines, etc., més importants:

- **Leptina**

La leptina és una hormona proteica de 16 KDa produïda, majoritàriament, en el teixit adipós blanc, tot i que també s'ha vist expressió en altres teixits (*fundus de l'estómac*, múscul esquelètic, fetge i placenta) [104] i que té un paper com a reguladora del pes corporal. El seu gen en humans està situat en el cromosoma 7q31.3, la seva secreció segueix un ritme polsant i periòdic de producció màxima nocturna [105, 106] i es produeix per diversos estímuls, entre els que es troba la ingesta d'aliments o l'administració d'insulina i la seva diana és l'hipotàlem on s'activen mecanismes anorexigènics. A través d'un transport saturable, arriba al nucli arquejat de l'hipotàlem per inhibir l'expressió de pèptids orexigènics com el NPY o el AGRP o estimular neurones anorexigèniques com la POMC [107, 108] (figura 5). A més d'aquest efecte central, la leptina també té efecte directe en els teixits perifèrics, implicant un complex eix de regulació [109]. Sobre el balanç energètic: inhibeix l'expressió de la acetil-CoA carboxilasa i augmenta la síntesi d'enzims responsables de l'oxidació d'àcids grassos en els mitocondris. També interfereix en la secreció d'insulina, redueix el transport de glucosa als adipòcits i augmenta el seu transport en el múscul esquelètic, la síntesi de glicogen i l'oxidació d'àcids grassos. Per tant la leptina influiria millorant el tràfic de metabòlits del teixit adipós al múscul esquelètic [110, 111].

La concentració plasmàtica de leptina, en contrast amb els ratolins *knockout* (KO) per leptina, incrementa amb el guany de pes i decreix amb la pèrdua de

pes, podem dir que la concentració de leptina és un senyal del magatzem del teixit adipós [112, 113]. Els individus obesos sovint presenten concentracions altes de leptina indicant que aquest resultat és efecte de desensibilització a la leptina, el que anomenem com resistència a la leptina, que pot ser deguda a una saturació del transportador que travessa la barrera hematoencefàlica o un increment del llindar en l'activació del receptor [114]. Hi ha una correlació lineal positiva amb la concentració sèrica de leptina i la massa grassa total corporal, la qual pot explicar-se per l'increment de l'alliberament de leptina de les cèl·lules grans adiposes amb menor capacitat de diferenciació. [115].

- **Adiponectina**

Aquesta proteïna de 30 KDa es secreta exclusivament pel teixit adipós [116] que té un paper en l'homeòstasi de la glucosa i dels lípids. L'adiponectina és induïda durant la diferenciació d'adipòcits i la seva secreció és estimulada per la insulina. S'han clonat dos receptors: AdipoR1, produït principalment en el múscul esquelètic, i AdipoR2, produït principalment en el teixit hepàtic [117]. Existeixen associacions de monòmers d'adiponectines dels quals l'octadecàmer és la forma més activa i causa la majoria dels efectes metabòlics perifèrics [118].

Els efectes metabòlics de l'adiponectina inclouen un efecte sensibilitzant del metabolisme dels triacilglicèrids, la reducció de pes, i l'oxidació d'àcids grassos lliures en el múscle i en el fetge [119]. Aquest mecanisme inclou la regulació de la producció de proteïnes relacionades amb el metabolisme dels triacilglicèrids: l'acil-CoA oxidasa, el receptor PPAR γ , etc. [120].

S'ha descrit una correlació negativa entre l'obesitat i la concentració en plasma d'adiponectina i la seva concentració augmenta concomitantment amb la pèrdua de pes [121]. La disminució d'adiponectina està associada amb la resistència a la insulina i la hiperinsulinèmia, i als pacients amb diabetis tipus 2, s'ha descrit, que tenen un descens en la concentració d'adiponectina circulant. A

més, concentracions altes d'adiponectina estan associades amb la reducció del risc de diabetis tipus 2 [122].

La síntesi i secreció de l'adiponectina està regulada per diferents mecanismes (ritme circadià, tamany dels adipòcits, hormonal). Els adipòcits petits secreten adiponectina, leptina i altres pèptids. Els adipòcits hipertrofiats, induïts per dietes riques en greixos, causen disminució en la producció i secreció de l'adiponectina produint resistència a la insulina en l'obesitat. L'adiponectina també fa disminuir la síntesi i la producció de glucosa en el fetge i causa disminució en la concentració de glucosa i de NEFA. A més, la producció de triacilglicèrids decreix i l'oxidació del teixit adipós i la dissipació d'energia en el múscul estan incrementats.

La insulina i la IGF-1 incrementen la síntesi d'adiponectina en el teixit adipós blanc. La síntesi i la secreció d'adiponectina decreix amb la presència d'excés d'energia, presumptament, associada amb la deficiència de leptina o resistència a aquesta [123]. L'adiponectina també té un paper antiinflamatori i antiaterogènic [124].

- **Factor de necrosi tumoral α**

És un altre adipocitoquina sintetitzada com proteïna transmembrana de 26 KDa i s'allibera a la circulació per metaloproteinases com molècula de 17 KDa [125]. Sintetitzada per l'adipòcit, actualment s'ha reconegut que els macròfags de la fracció vascular de l'estroma són la principal font de $\text{TNF}\alpha$ derivat dels adipòcits i que l'increment de la concentració de les citoquines en l'obesitat són degudes a l'increment de la infiltració del macròfags de tipus 1 al teixit adipós [126].

El $\text{TNF}\alpha$ està relacionat amb el pes corporal, la inflamació i la diabetis. Estimula la lipòlisi, inhibeix l'expressió de LPL i el GLUT4, tot això, podria ser un mecanisme que disminuiria la mida excessiva dels dipòsits grassos. També se l'ha relacionat amb la resistència a la insulina als hepatòcits i al teixit adipós [127],

inhibint la captació de la glucosa, depenent d'insulina [128, 129]. El $TNF\alpha$ també redueix l'oxidació de NEFA en els hepatòcits [130] i en el múscul esquelètic induint la proteïna fosfatasa 2C i suprimint l'AMPK [131]. La reducció de la taxa de l'oxidació del NEFA incrementa l'acumulació de lípids bioactius, com ara els diacilglicerols els quals activen la proteïna quinasa C i inhibeixen la funció IRS (transmissió de senyals des del receptor d'insulina als interior de la cèl·lula) [132].

• Interleuquina 6

És una citoquina pleiotròpica de 184 aminoàcids, intervé en la diferenciació i creixement de les cèl·lules T i B, participa en la producció de proteïnes de fase aguda al fetge (CRP) i té accions inflamatòries, incrementa en la diabetis tipus 2 i té una correlació positiva amb l'IMC i amb la concentració plasmàtica dels NEFA [133]. Aproximadament un terç de la IL-6 detectada en el plasma és atribuïda

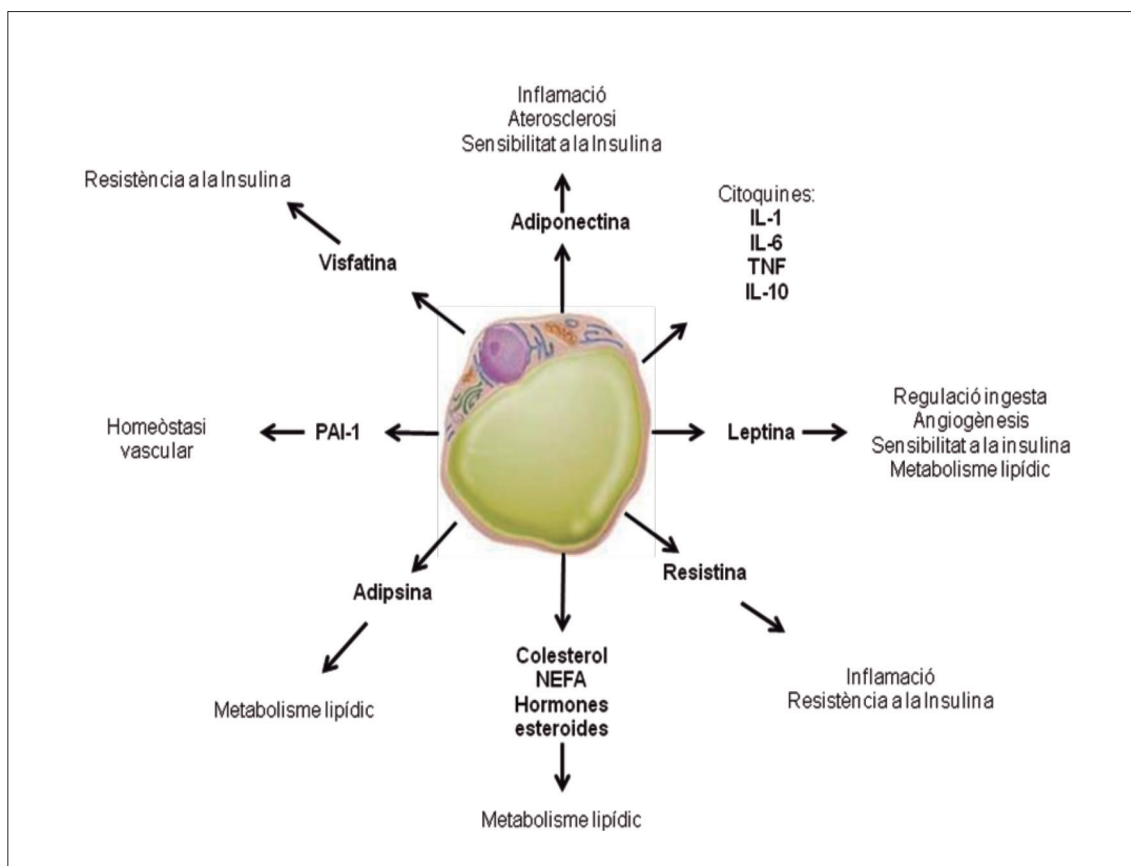


Figura 4. Adipoquines del teixit adipós, principals efectes metabòlics. Adaptat de Ronti T. i col·laboradors [139].

a la producció per part del teixit adipós blanc, però la majoria és produïda pels limfòcits T, els B i els macròfags i les cèl·lules endotelials.

La IL-6 en els hepatòcits i adipòcits inhibeix els senyals intracel·lulars dels receptors d'insulina [134, 135] i, en el múscul esquelètic, promou l'oxidació dels àcids grassos i l'absorció de la glucosa [136, 137]. Inhibeix l'activitat LPL a l'adipós induint una major captació de lípids per part dels macròfags, de manera que augmenta el nombre de cèl·lules escumoses i s'ha proposat com un nexa d'unió entre l'obesitat, la inflamació i un alt risc de malalties cardiovasculars [138].

• **Inhibidor de l'activador del plasminogen de tipus 1**

L'inhibidor de l'activador del plasminogen de tipus 1 (PAI-1) és una proteïna de fase aguda que inhibeix la fibrinolisi, al ser el principal inhibidor fisiològic del activador tissular del plasminogen (figura 4). Es secreta per les cèl·lules endotelials, les musculars llises vasculars, els fibroblasts, els hepatòcits, les plaquetes i els adipòcits. Les concentracions altes de PAI-1 s'associen amb l'obesitat, la diabetis de tipus 2, la intolerància a la glucosa, la dislipèmia, la hipertensió i la síndrome metabòlica [140]. També augmenta el risc de malaltia coronària, desens de la fibrinòlisis i una major progressió de la trombosi [141].

Les concentracions plasmàtiques altes de PAI-1 estan associades amb paràmetres de resistència a la insulina, com l'IMC, el greix visceral, la pressió arterial, la concentració d'insulina, els TAG, els NEFA, el colesterol d'VLDL, etc. [142-146]. S'ha proposat que els desajustos produïts durant la síndrome metabòlica afecten directament a la síntesi de PAI-1. Diferents estudis han observat que la insulina [147], els glucocorticoides [148], les VLDL [149], els NEFA [150], la glucosa [151] i l'angiotensina II [152], incrementen la producció de PAI-1 en cultius cel·lulars però *in vivo* no sempre s'ha pogut confirmar.

El TNF- α podria induir la síntesi de PAI-1 en la resistència a la insulina per un possible efecte transcripcional [153, 154].

Es coneix, que dins el teixit adipós hi ha una variabilitat d'expressió de PAI-1 depenent de les zones, per exemple, el teixit visceral produeix més PAI-1 que el subcutani [155, 156]. A més, s'ha descrit que l'esteatosi no alcohòlica podria estar involucrada en l'increment de la síntesi de PAI-1 en els pacients obesos amb resistència a la insulina [157].

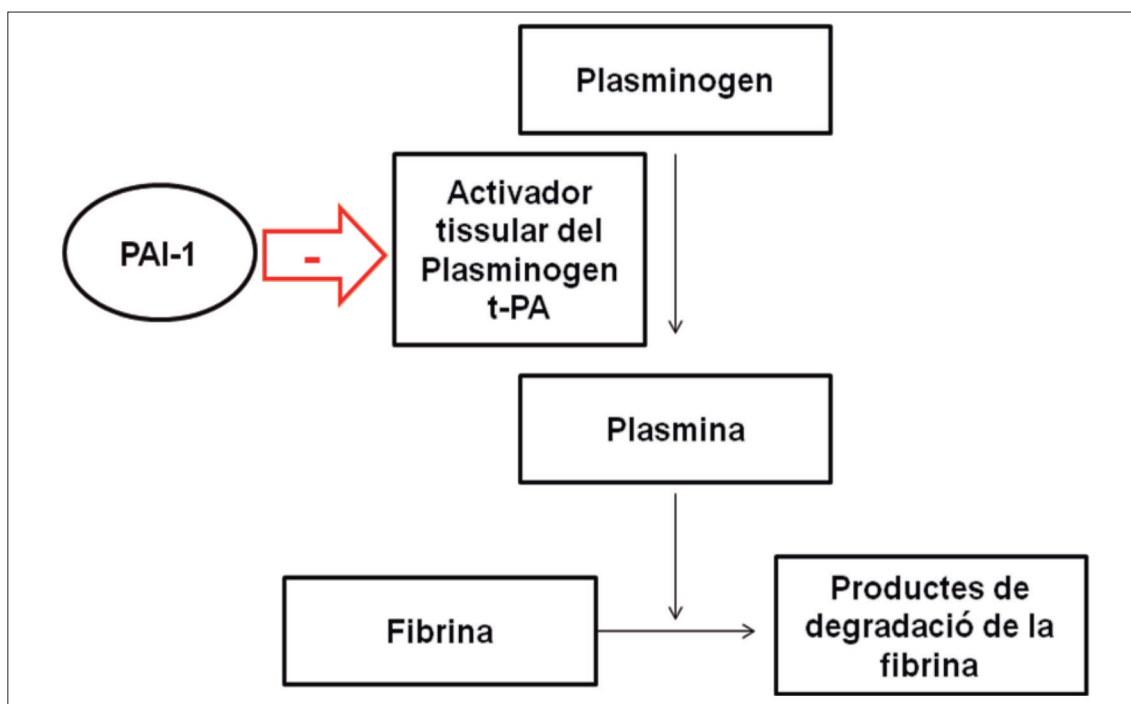


Figura 5. Procés de fibrinòlisi i ruptura de la fibrina per la plasmina.

• Grelina

La grelina és una hormona gastrointestinal de 28 aminoàcids, sintetitzada fonamentalment per les cèl·lules epitelials del *fundus* de la mucosa gàstrica, tot i que també, és alliberada per altres teixits: hipòfisi, hipotàlem, placenta, ovari i testicles.

Aquest pèptid està acilat en la serina 3 amb un grup octanoic, però s'ha comprovat que, tan la forma acilada com la desacilada, són biològicament actives, són orexigèniques i exerceixen efectes sobre l'equilibri energètic (figura 5). També estimula l'alliberació de l'hormona del creixement, a través de la unió als seus receptors en l'adenohipòfisi.

La concentració plasmàtica de grelina es duplica abans de la ingesta i disminueix una hora després [158]. En l'obesitat, la grelina està disminuïda i la resistència a la insulina i la hiperinsulinèmia s'associa de manera inversa amb la grelina circulant.

S'ha comprovat que la grelina afavoreix la acumulació de lípids en el greix visceral, provocant la sobre-expressió de gens del greix que participen en l'acumulació de lípids en els adipòcits i afavorint l'aparició de la síndrome metabòlica. Es coneix que la grelina també actua sobre el fetge gras i afavoreix la captació de glucosa en el múscul. La concentració en plasma de grelina en la seva forma acilada apareix augmentada en les persones obeses i especialment en obesos amb *diabetes mellitus*. Així, aquests individus presentarien major propensió a acumular greix visceral que els normoglicèmics [159].

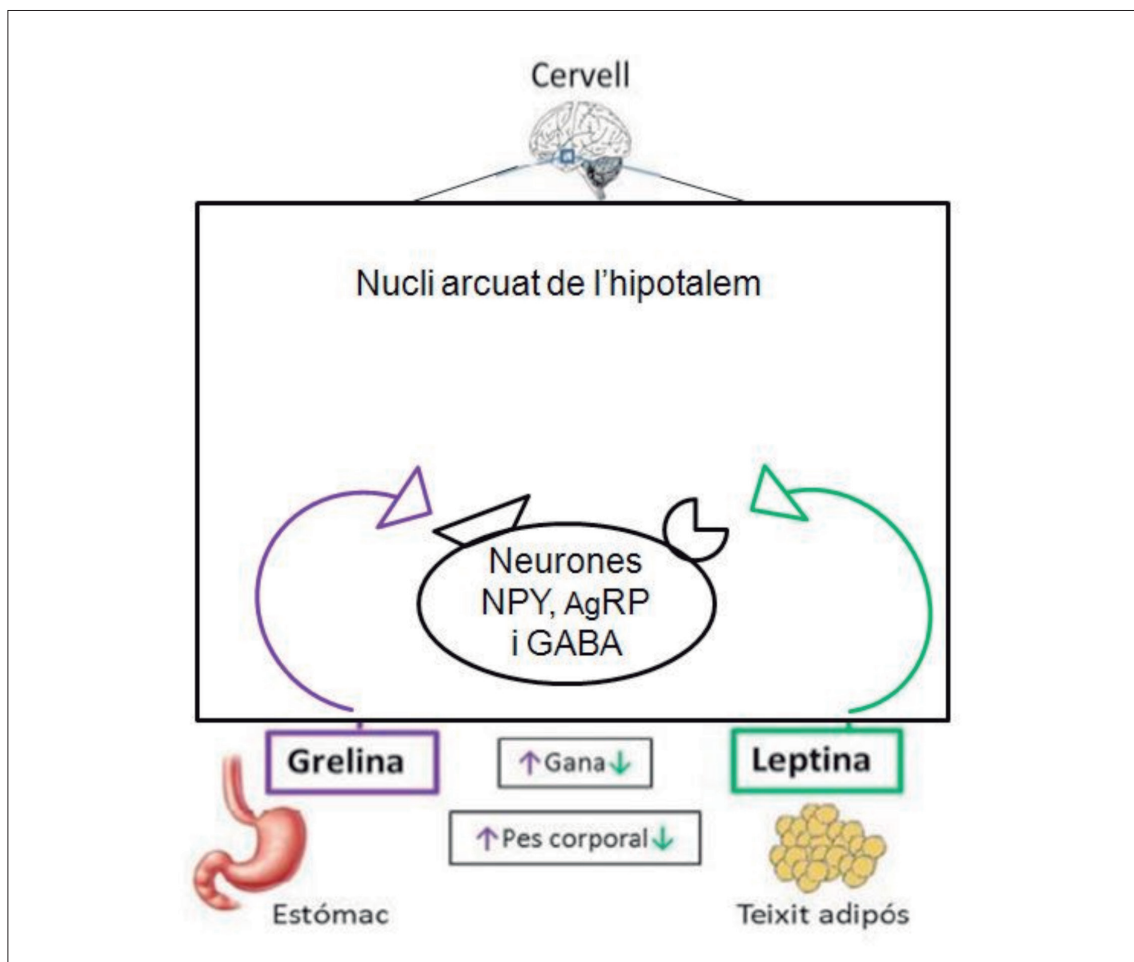


Figura 6. Accions de la leptina i grelina sobre neurones orexigèniques per regular la ingesta. Adaptació de www.precisionnutrition.com.

- **Incretines**

L'eix entero-insular es defineix com una xarxa neuroendocrina que s'activa amb l'arribada d'aliments a l'intestí, alliberant pèptids d'origen intestinal, anomenats incretines, que estimulen la producció i secreció d'insulina en la cèl·lula β de l'illot pancreàtic.

El GLP-1 (pèptid similar al glucagó i que ha estat el pèptid millor estudiat) i el GIP (pèptid inhibidor gàstric, que és un pèptid intestinal insulinoatròfic) es coneixen que són responsables de la producció i secreció d'insulina en un 30-60% en l'estat postprandial [160]. S'ha descrit la deficiència de GLP-1 (produïda per les cèl·lules L de l'ili), en els pacients amb diabetis tipus 2, mentre que les concentracions de GIP (sintetitzades en les cèl·lules K del jejú) s'ha vist que són normals i paral·lelament el defecte de la producció d'insulina produeix secrecions a la cèl·lula α de l'illot de Langerhans, produint concentracions anormalment altes de glucagó, que contribueix a la producció de síntesi de glucosa per part del fetge. El GLP-1 inhibeix la síntesi i alliberació de glucagó en les cèl·lules α alhora que en el múscul i en el fetge incrementa la sensibilitat a la insulina [161].

Un altre efecte de la GLP-1, és la reducció en la velocitat del buidament gàstric, es probable que aquest efecte es trobi mediat, en major o menor grau, per les vies aferents vagals [162].

El GIP té efectes directes sobre el metabolisme lipídic, promovent el dipòsit de greix i, en combinació amb l'hiperinsulinèmia i l'hiperglicèmia, incrementa la circulació sanguínia, incrementa la glucosa i la re-esterificació dels àcids grassos lliures, incrementant el dipòsit dels TAG en el teixit abdominal i subcutani. La proposta del mecanisme del GIP en els dipòsits grassos és un increment de l'activitat LPL encapçalant una acumulació dels TAG, tot i que el seu efecte en humans és poc clar [163, 164].

S'ha observat, que en individus sotmesos a cirurgia bariàtrica la sensibilitat a la insulina millora abans que la disminució de pes sigui significativa, suggerint la hipòtesis de l'intestí distal (*hindgut hypothesis*), en que l'increment de la secreció d'insulina, després del bypass gàstric en Y-de Roux (RYGB), és causat per un factor d'alliberació d'incretines per l'intestí prim, a causa del pas ràpid de nutrients. L'exclusió dels nutrients del duodè també contribuiria a la tolerància a la glucosa, seguint l'anomenada hipòtesi de l'intestí proximal (*foregut hypothesis*) [165].

Alguns estudis que comparen el RYGB amb la gastrectomia vertical o *sleeve* gàstric (SVG), han demostrat que no hi ha diferències entre els seus efectes positius sobre la millora de la sensibilitat a la insulina i la remissió de la diabetis tipus 2 i la síndrome metabòlica, per tant, el bypass de l'intestí no seria la causa en la millora de la secreció de la insulina i en la disminució de l'emissió del glucagó [166, 167].

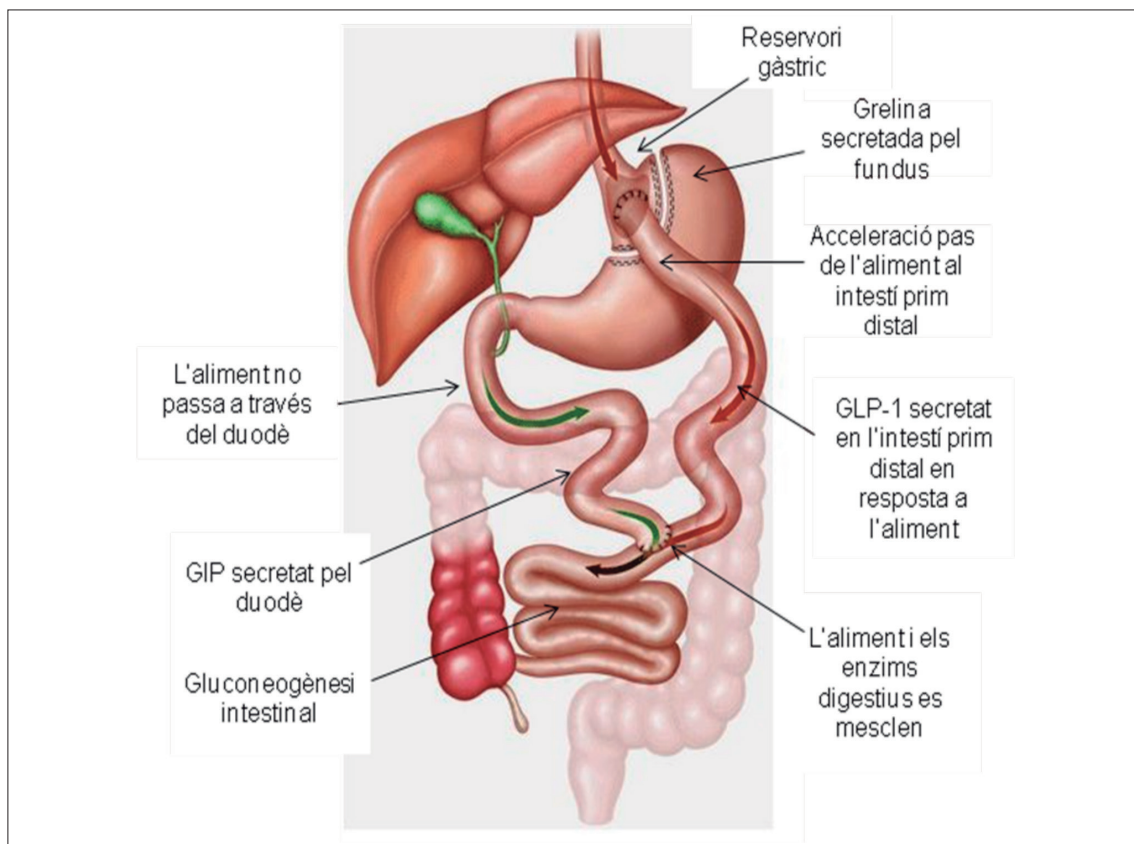


Figura 7. Efecte de les hormones digestives en el bypass gàstric en Y-de-Roux. GIP, pèptid insulino tròpic dependent de glucosa; GLP-1, pèptid similar al glucagó de tipus 1. Adaptat de Kashyap SR, i col·laboradors.

- **Proteïna C reactiva**

La proteïna C reactiva (CRP) és una proteïna no glicosilada de 118 KDa, que es sintetitza en el fetge, sota el control de la interleuquina 6, la interleuquina 1, el factor de necrosi tumoral α i altres citoquines, i que té la capacitat d'unir-se al polisacàrid C de bacteris, fongs i protozoos i, amb calci, també a foforilcolina, fosfatidilcolina i polianions. Un cop unida, activa la via clàssica del complement i estimula la producció del factor tissular (que és el principal estímul per l'inici de la coagulació). Pot iniciar processos d'opsonització, fagocitosis i lisi de les cèl·lules patògenes, com resposta a l'acció inflamatòria.

La CRP és una magnitud molt sensible per diagnosticar malalties intestinals inflamatòries, detectar infeccions i rebuigs en òrgans trasplantats i en el seguiment post operatori. La concentració i el temps que es mantingui elevada reflecteixen la gravetat del procés que el va originar i la seva evolució. L'elevació permanent és un factor de risc de malaltia cardiovascular. L'obesitat abdominal té una clara associació amb la inflamació sistèmica, mesurada per la CRP. Aquesta associació és especialment forta i la reducció de l'obesitat abdominal redueix la concentració plasmàtica de la CRP [168] i, fins i tot, en algun estudi s'observa que la CRP podria no incrementar el risc d'aterosclerosi en absència d'obesitat [169].

- **Estat proinflamatori**

L'etiologia de l'obesitat és una interacció complexa dels gens, la dieta, el metabolisme i l'activitat física, però també es tracta d'una malaltia inflamatòria. Tal i com hem comentat anteriorment, el teixit adipós en excés secreta diverses citoquines proinflamatòries i crea un entorn inflamatori que promou la malaltia cardiovascular i predisposa a l'aparició de síndromes coronàries agudes (elevació de CRP, IL-6 i TNF- α). Alhora, les cèl·lules associades amb l'ateroma humà (cèl·lules endotelials, monòcits i cèl·lules musculars llises vasculars i plaquetes),

també es troben en un estat activat i contribueixen a la inflamació, alliberant a la circulació diferents citocines i metaloproteïnases [88, 170-173].

- **Estat protrombòtic**

Aquest estat pro-trombòtic, que trobem en l'anomenada síndrome metabòlica, es caracteritza per un augment del PAI-1 i del fibrinogen. El fetge i l'excés de teixit adipós alliberen PAI-1, excés que desequilibra el sistema fibrinolític cap a la pro-trombosis. L'hipercoagulabilitat, descens de la fibrinolisis, o ambdues, contribueix a desenvolupar la malaltia cardiovascular, per la formació de trombes en les artèries cerebrals i coronàries [174-176].

- **Macròfags en el teixit adipós**

L'increment de la massa grassa associada amb l'obesitat ha estat relacionada amb un baix grau d'inflamació crònica, caracteritzada per la producció alterada de adipoquines i un increment dels marcadors biològics d'inflamació, com el TNF- α , IL-6, PAI-1 i iNOS, entre d'altres [177]. En estudis recents s'ha descrit que, els adipòcits no són la font majoritària de les citocines inflamatòries secretades pels teixits adiposos. Les cèl·lules no adiposes, constituïdes per la fracció estromal vascular que inclou: pre-adipòcits, cèl·lules endotelials, fibroblasts, leucòcits i macròfags semblen ser els responsables d'aquesta secreció en l'obesitat [126]. Els macròfags presents en els adipòcits no hipertrofiats es caracteritzen per l'increment de l'expressió de gens de la citocina antiinflamatoria IL-10 entre d'altres [178]. Presenten una capacitat d'incrementar la reparació del teixit i d'angiogènesi i són descrits com macròfags M2. En els darrers anys s'ha trobat que l'expansió del teixit adipós en l'obesitat va associada amb un increment de la infiltració de macròfags tipus M1 [179]. Normalment, aquests estan reclosos en teixits danyats i en un estat pro-inflamatori incrementant l'expressió de TNF- α i iNOS [178].

El mecanisme d'aquesta potenciació de macròfags i reclutament no es coneix, però es suggereix que la desregulació de la producció d'adipoquines i l'incre-

ment de la mida dels adipòcits podria contribuir en al "diàleg" entre macròfags i adipòcits [177]. Els factors derivats d'adipòcits, com ara el MCP-1 i el CSF-1 són sobre-expressats en l'obesitat i poden promoure el reclutament dels monòcits circulants [180]. L'obesitat es caracteritza per la disminució de la secreció d'adiponectina, que ha estat demostrat, que exerceix efectes anti-inflamatoris en els macròfags, mentre que la producció de l'adipoquina pro-inflamatòria leptina augmenta. Un altre factor que podria contribuir podria ser l'increment de les concentracions dels àcids grassos dels adipòcits hipertrofiats dels obesos, i aquests, podrien induir la producció de citokines inflamatòries dels macròfags. A més, els àcids grassos lliures podrien contribuir a l'acumulació de lípids bioactius, com ara DAGs i ceramides en els macròfags i aquests, també podrien ser activats [181].

1.4. Principals comorbiditats associades a l'obesitat mòrbida

L'obesitat causa o aguditza un gran número de problemes de salut. L'evidència epidemiològica i experimental permeten identificar l'obesitat com un important factor de risc pel desenvolupament de malalties cròniques de gran prevalença en països desenvolupats, com l'hipertensió arterial, la *diabetes mellitus* tipus II, la dislipèmia, l'esteatosi hepàtica, i la hipoventilació i apnea obstructiva del son, entre altres [182, 183].

El 1977, Haller va utilitzar el terme de la **síndrome metabòlica** per referir-se a l'associació entre obesitat, *diabetes mellitus* i fetge gras no alcohòlic, descrivint els factors de risc de l'arteriosclerosi [184]. Actualment disposem de fins a 5 definicions de la síndrome metabòlica, de diferents grups d'experts (OMS del 1999, EGIR del 1999, IDF del 2005) però la definició més utilitzada és la del Programa Nacional de l'Educació sobre Colesterol a través del Panell d'experts sobre Detecció, Avaluació i Tractament de la Hipercolesterolemia en Adults (NCEP-ATP-III) [47], que reconeix com a síndrome metabòlica la presència concomitant de tres situacions de les cinc següents: obesitat abdominal, hipertensió arterial,

hiperglucèmia en dejuni, hipertrigliceridèmia i concentracions baixes del colesterol d'HDL.

• Obesitat: perímetre abdominal > 88 cm en dones i >102 cm en homes.
• Triacilglicèrids \geq 150 mg/dL o tractament farmacològic.
• Colesterol HDL: <40 mg/dL en homes i <50 mg/dL en dones o tractament farmacològic.
• Pressió arterial \geq 130/85 mmHg o tractament anti-hipertensiu.
• Glucosa basal \geq 100 mg/dL o tractament farmacològic.

Taula 2. Definició de la Síndrome Metabòlica. Actualització de la proposta de la NCEP ATP-III proposada per l'American Heart Association i pel National Heart, Lung, and Blood Institute (2005). S'han de complir almenys 3 condicions.

L'obesitat augmenta no només el risc de comorbiditats sinó també certs riscos de càncer i altres malalties altament prevalents [185-187], convertint a l'obesitat en la segona causa de mortalitat prematura i evitable, després del tabac [188, 189]. Els pacients amb obesitat mòrbida presenten també un augment del total de la mortalitat i pateixen una estigmatització social i discriminació perquè moltes vegades no es considera com una verdadera malaltia. La presència de la malaltia cardiovascular prematura està considerada un factor de risc de morbidimortalitat associat a l'obesitat. La determinació del risc absolut en un pacient que presenta obesitat, s'estima a partir de la valoració del risc relatiu associat a l'excés de pes i la distribució adiposa, i de la determinació de factors de risc associats a l'obesitat.

Els individus amb un IMC superior o igual a 30 kg/m² presenten un augment d'aproximadament entre el 50 i el 100%, tant de la mortalitat total com de la deguda a malaltia cardiovascular, respecte a la població amb un IMC de 20-25 kg/m² [190].

1.4.1. Hipertensió arterial

L'associació entre obesitat i hipertensió arterial (HTA) és un fet objectivable pels diferents estudis poblacionals. A l'estudi *Swedish Obesity Study* es va detectar HTA en més de la meitat dels subjectes obesos [191, 192] i en una revisió

de l'estudi Framingham, es va estimar que l'excés de pes podria ser responsable del 26% dels casos de HTA en homes i del 28% en dones [193].

Es coneix que els individus amb obesitat abdominal presenten major risc d'HTA; probablement degut al paper central de la resistència a la insulina en la patogènies de l'hipertensió associada a l'obesitat.

S'han proposat diferents mecanismes a través dels quals l'obesitat podria augmentar la pressió arterial:

- Estimulació per part de la insulina del sistema nerviós adrenèrgic [194].
- En el cas de resistència a la insulina, la pèrdua de calci (estímul de la bomba) induïda per aquesta seria menor i en les cèl·lules musculars llises vasculars l'augment resultant de calci intracel·lular augmentaria la sensibilitat als vasoconstrictors i en conseqüència la pressió arterial. [195].
- Augment causat per l'hiperinsulinèmia de la reabsorció de sodi en la nefrona distal, amb expansió del volum extracel·lular i augment de la despesa cardíaca, augmentant d'aquesta manera la pressió arterial [196].
- Inflamació de baix grau causada per adipoquines [197].
- Desequilibri en el balanç òxid nítric (NO)/endotelina I (ET-1) en les cèl·lules de l'endoteli vascular provocat per l'hiperinsulinèmia, propiciant disfunció endotelial i vasoconstricció, determinant un estat de resistència vascular perifèrica.
- L'angiotensinògen produït en el teixit adipós de pacients obesos també afavoriria l'hipertensió com a substrat implicat en la síntesis d'aldosterona a través de l'enzim renina [198].

1.4.2. Resistència a la insulina i Diabetes Mellitus tipus 2

1.4.2.1. Resistència a la insulina

L'obesitat està estretament relacionada i perfectament establerta amb la resistència a la insulina. Des dels estudis inicials en obesos no diabètics realitzats per Himsworth al 1936 [199], en els que va comprovar que els individus obesos no diabètics eren relativament resistents a la insulina, en relació als subjectes

normals, s'ha anat documentant una gran sèrie d'estudis epidemiològics i dades que confirmen aquesta relació [200-202].

La glucosa pot seguir diverses rutes metabòliques en funció de la situació en que es trobi l'organisme:

- Pot ser utilitzada per obtenir energia a través de la glucòlisi en el citoplasma de la cèl·lula i posterior oxidació en el cicle de Krebs en el mitocondri i producció d'ATP per fosforil·lació oxidativa en condicions aeròbiques. En condicions anaeròbiques el piruvat citosòlic es converteix en lactat i permet recuperar el NADH.
- La glucosa pot entrar en la via de les pentoses-fosfat i formar ribosa per la síntesi d'àcids nucleics i poder reductor citosòlic en forma de NADPH. Aquest és necessari en la síntesi de lípids i esteroides, en reaccions d'hidroxilació i anabòliques.
- Si no és necessària la glucosa, aquesta s'emmagatzema com glicògen sobretot en el fetge i en el múscul. La glicogenòlisi en el fetge i en el ronyó manté la homeòstasi de la glucosa. El glicògen muscular no contribueix al manteniment de les concentracions de glucosa, ja que no conté l'enzim glucosa-6 fosfatasa, necessari per la defosforilació de la glucosa i el seu transport a l'exterior cel·lular. En un dejuni perllongat, la glucèmia es manté gràcies al procés de gluconeogènesi i, els cossos cetònics procedents dels àcids grassos, que es converteixen en el principal substrat energètic.
- La glucosa també pot utilitzar-se com a base hidrocarbonada per la síntesi d'altres compostos, com els àcids grassos.

L'entrada de la glucosa a la cèl·lula, al ser una molècula polar, ha de ser mitjançada per transportadors, que poden ser: dependents d'energia (SGLT), com els situats en la membrana apical de les cèl·lules intestinals, o per difusió facilita-

da, com el GLUT (existeixen uns 13 tipus diferents de transportadors de glucosa a la membrana, que es diferencien per la seva distribució, sensibilitat hormonal i afinitat pel sucre).

L'entrada de glucosa a l'interior de les cèl·lules del múscul i del teixit adipós depenen del transportador dependent d'insulina GLUT4. Sense estimulació, el transportador GLUT4 està emmagatzemat en vesícules citoplasmàtiques, a l'unir-se la insulina al seus receptors de membrana, aquests canvien la seva conformació i adquireixen activitat tirosina quinasa, s'autofosforilen i fosforilen altres proteïnes. La insulina, al unir-se al receptor, desbloqueja l'inhibició de l'activitat tirosina quinasa. Aquests senyals provoquen la translocació de les vesícules cap a la membrana cel·lular i augmenten el número de transportadors a la membrana. Finalitzat aquest estímul les vesícules s'interioritzen per un mecanisme en el que participa la clatrina [203, 204].

La insulina circulant, a través de la unió al seu receptor, augmenta la captació de glucosa en el múscul i el teixit adipós, inhibeix la producció hepàtica de glucosa, estimula la glucòlisi, la lipogènesi, la glucogènesi i la síntesi de proteïnes i inhibeix la β -oxidació d'àcids grassos, la glicogenòlisi i la proteòlisi [205, 206].

La **resistència a la insulina**, generalment, augmenta amb el contingut de greix corporal, encara que es pot produir resistència a la insulina amb qualsevol nivell de greix corporal. La majoria dels obesos amb un IMC superior a 30 kg/m², presenten hiperinsulinèmia postprandial i, relativament, baixa sensibilitat a la insulina, però existeixen variacions en la sensibilitat a la insulina dins la població d'obesos, pot ser per la possible disminució del número de transportadors GLUT4 sensibles a la insulina en teixit adipós [21].

Els estudis dels possibles mecanismes moleculars per l'etiopatogènesi de la resistència a la insulina s'han portat a terme en models experimentals i posteriorment extrapolats en humans. Alguns dels que s'han descrit són:

- Defectes en la senyalització de la insulina, alteració del transport de glucosa, que es caracteritza per defectes de l'expressió d'enzims intracel·lulars, i de la translocació del GLUT4 per alteracions en l'activitat de receptors de la insulina [207], com la disminució de l'activitat tirosina quinasa [208], entre altres.
- La producció local per part del teixit adipós de citoquines inflamatòries, com el TNF- α , disminueix l'expressió de receptors de GLUT4 en adipòcits *in vitro*. La concentració de GLUT4 en el teixit adipós en obesos amb resistència a la insulina està disminuït, però en el múscul esquelètic és normal [209, 210]. A més, el TNF- α també disminueix l'autofosforilació del receptor d'insulina [211]. Al mateix temps, el TNF- α inhibeix l'expressió dels gens de GLUT4, HSL, adiponectina i PPAR- γ [212]. La IL-6 també inhibeix la senyalització de la insulina en fetge de rata i es capaç d'augmentar les concentracions circulants d'àcids grassos [213].
- La disminució de la síntesi de adiponectina en pacients obesos i, per tant, disminueixen les propietats antidiabètiques, antiinflamatòries i antiaterogèniques d'aquesta. L'adiponectina controla l'utilització de glucosa i l'oxidació d'àcids grassos [214].
- L'augment de les concentracions intracel·lulars elevades de NEFA, degut a la resistència a l'acció anti-lipolítica de la insulina en el teixit adipós, produint una alliberació excessiva de NEFA i glicerol [215]. Produint un augment de la producció endògena de glucosa, perquè activen la seva formació i són substrat de la gluconeogènesi [216], a més, produeixen resistència hepàtica a la insulina al augmentar de la glicogenòlisi [217].

1.4.2.2. Mesura de la sensibilitat a la insulina

Es considera que existeix resistència a l'acció de la insulina quan la glucosa basal en dejuni està entre 100 i 124 mg/dL (criteri de l'*American Diabetes As-*

sociation (ADA)), entre 110 i 124 mg/dL (criteri de l'Organització Mundial de la Salut (OMS)) o entre 140 i 198 mg/dL, després de la ingesta oral de 75 g de glucosa i, per tant, estan en un elevat risc de desenvolupar diabetis. Un 30% de les persones amb intolerància a la glucosa desenvoluparan diabetis de tipus 2; es considera un factor de risc de malaltia cardiovascular i està associada amb la síndrome metabòlica. El tractament nutricional, la pràctica d'exercici i certs fàrmacs, poden prevenir o endarrerir el desenvolupament de diabetis en aquests pacients.

En la diabetis es considera que existeix un període mig de 4,7 anys abans que sorgeixin les manifestacions clíniques. L'ADA recomana realitzar la determinació de glucosa a les persones asimptomàtiques majors de 45 anys, especialment amb un IMC superior a 25 kg/m². Si la glucosa en dejuni és inferior a 100 mg/dL o, inferior a 130 mg/dL després de 2h d'una Sobrecàrrega Oral de Glucosa (SOG) de 75g , (es pot esperar a repetir la prova 3 anys) o per la presència de valors de HbA1c superiors a 6% [218]. D'aquesta manera permet realitzar el diagnòstic primerenc i limitar les complicacions a llarg termini de la malaltia. Existeixen índexs que es calculen a partir d'una mostra de sang en dejuni i es correlacionen molt bé amb la referència de mesura de resistència a la insulina:

- **El clamp euglucèmic-hiperinsulinèmic**

Mètode descrit per DeFronzo i col·laboradors el 1979 [219] i el de major exactitud, a més de ser el de referència per determinar la sensibilitat a la insulina, però no s'utilitza habitualment per ser molt complex. Es mesura la quantitat de glucosa necessària per compensar un augment dels nivells d'insulina sense causar hipoglucèmia.

Consisteix en un infusió intravenosa constant d'insulina en un braç. La glucosa sèrica és ajustada al nivell normal en dejuni, mitjançant una infusió variable de glucosa. La infusió intravenosa d'insulina hauria de suprimir per complet la

producció pancreàtica d'insulina, i no ha d'interferir en la prova. El grau de resistència a la insulina és inversament proporcional a la utilització de la glucosa pels teixits, quan menor és la glucosa presa pels teixits més resistent és el pacient a la insulina. La taxa d'infusió de glucosa en els últims 30 minuts de la prova determina la sensibilitat a la insulina. Valors molt baixos indiquen resistència a la insulina.

- **Índex HOMA (Homeostasis Model Assesment of Insulin Resistance)**

Basats en les concentracions d'insulina i glucosa, proposat per Matthews i col·laboradors [220] com una alternativa ràpida i més econòmica a la tècnica de la pinça o clamp euglucèmic. L'índex HOMA ha sigut àmpliament utilitzat i validat amb la tècnica del clamp euglucèmic hiperinsulinèmic per Bonora i col·laboradors [221], que conclouen que aquest és un bon mètode per l'estudi de la sensibilitat perifèrica a la insulina. Aquest índex relaciona la glucèmia i la insulínèmia en dejuni com: $(\text{Insulina } (\mu\text{UI/mL}) \times \text{glucosa } (\text{mg/dL})) / 405$ [222]. El valor discriminant utilitzat és de 3,8; valors superiors indiquen resistència a la insulina.

- **Índex de QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index)**

Mètode matemàtic per calcular la sensibilitat a la insulina; que és inversa a la resistència a la insulina. $(1 / [\log \text{insulina en dejuni } (\mu\text{UI/mL}) \times \log \text{glucosa en dejuni } (\text{mg/dL})])$ [223].

1.4.2.3. Diabetes mellitus tipus 2

La diabetes mellitus és un trastorn crònic, de base genètica, caracteritzada per tres tipus de manifestacions:

- Una síndrome metabòlica que consisteix en hiperglucèmia, glucosúria, polifàgia, polidípsia, poliúria i alteracions en el metabolisme dels lípids i de les proteïnes, com a conseqüència d'un dèficit absolut o relatiu en la producció o l'acció de la insulina.

- Una síndrome vascular, que pot ser macroangiopàtica o microangiopàtica, i que afecta tots els òrgans, però especialment el cor, la circulació cerebral i perifèrica, els ronyons i la retina.
- Una síndrome neuropàtica que pot ser autònoma o perifèrica.

La Diabetes Mellitus de tipus 2 es deu a una combinació d'una resistència perifèrica a l'acció de la insulina i a una disfunció de les cèl·lules β del pàncrees que les incapacita per respondre de forma eficient i compensar la resistència.

Generalment apareix en edat adulta, el risc augmenta amb l'edat, l'obesitat i el sedentarisme, encara que cada vegada és més freqüent l'aparició en nens i adolescents. És més freqüent en dones amb diabetis gestacional prèvia i en individus amb hipertensió i hiperlipèmia. S'associa amb una forta predisposició genètica, major que la diabetis de tipus 1, però és un associació complexa i no clarament definida. Podrien estar involucrats gens relacionats amb la secreció o l'acció de la insulina, inhibidors d'acció a la insulina, de la ingesta o del metabolisme lipídic. No es relaciona amb virus ni es detecten amb freqüència anticossos antitel·lulars dels illots. Al voltant del 10% dels pacients amb diabetis de tipus II també presenten alguns anticossos, fonamentalment anticossos antiglutamat decarboxilasa (anti-GAD).

Segons l'ADA [218] el criteri pel diagnòstic per la diabetis és que es compleixi algú dels següents items:

- HbA1c $\geq 6,5$ %
- Concentració de glucosa plasmàtica ≥ 126 mg/dL (7 mmol/L) després de 8 hores de dejuni
- Concentració de glucosa plasmàtica ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L) després de 2 hores d'una sobrecàrrega oral de glucosa de 75 g En individus amb símptomes d'hiperglicèmia, una concentració de glucosa plasmàtica ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L)

Martínez recull en una revisió [224], que s'han establert unes xifres mundials alarmants en diabetis per l'any 2030, on s'estima que 366 milions de persones patiran aquesta malaltia. En un estudi canadenc, s'ha observat un increment de la incidència de diabetis del 69% i de la prevalença del 25%, entre els anys 1995 i 2005. Un estudi més optimista publicat el 2006 parla d'una tendència a l'estabilització de la pandèmia de *diabetes mellitus* que va començar al anys 80 als Estats Units. A Espanya, la distribució de la diabetis de tipus 2 no és uniforme i varia d'unes regions a altres. Actualment, s'estima que entre el 10 i el 15% de la població adulta pateix diabetis [224]. A Catalunya la diabetis s'estima en un 10,3% de la població, que es descompon en: el 6,4% amb diabetis coneguda i el 3,9% restant que encara no ho sap [225].

1.4.3. Alteracions del metabolisme lipídic

Abans de començar amb els alteracions del metabolisme lipídic, farem un petit repàs dels diferents enzims i metabòlits que intervenen.

Els lípids són un grup heterogeni de molècules que tenen com a característica principal ser hidrofòbiques o insolubles en medi aquós. Tenen múltiples funcions en l'organisme: serveixen de magatzem energètic, són components estructurals de les membranes cel·lulars, són precursors d'hormones esteroides i àcids biliars i intervenen com missatgers intracel·lulars i extracel·lulars en processos de senyalització.

Després de la ingesta, els lípids de la dieta són hidrolitzats en la llum intestinal per lipases, i els àcids grassos no esterificats són transportats dins els enteròcits a l'intestí prim. Els àcids grassos de cadena curta i mitja es transporten per circulació portal units a l'albumina, els àcids grassos de cadena llarga (superior a 12 carbonis) formen de nou triacilglicèrids, en les cèl·lules. Aquests, junts amb el colesterol, s'incorporen en els quilomicrons naixents que es secreten als conductes limfàtics i arriben al torrent sanguini pel conducte toràcic, sense passar pel fetge [226]. Els quilomicrons secretats són pobres en apolipoproteïnes i con-

tenen bàsicament Apo 48 i Apo AI, però es van enriquint en apo CII i apo E, per interacció amb les HDL, a les que cedeixen apo AI intestinals.

Com ja hem comentat la LPL és un enzim lipolític homodímer que es troba unida als glicosaminoglicans del endoteli vascular del teixit extra-hepàtic, sobretot en teixit adipós, muscular, cor, pulmó i mama. També s'ha descrit en situacions fisiopatològiques, com ara el fetge de nadó o a l'obesitat [227]. Hidrolitza els TAG dels quilomicrons i de les VLDL, donant lloc a glicerol, àcids grassos, i com a conseqüència de la disminució de tamany de les VLDL, donen lloc a les IDL. Per exercir aquesta acció, té un lloc d'unió als TAG i una altre a l'apo CII, que actua de cofactor.

Mitjançant la LPL, tots els teixits capten els NEFA a partir dels TAG dels quilomicrons. El múscul esquelètic i el cardíac ho fan per cobrir les seves necessitats metabòliques i d'altres, com el teixit adipós, per emmagatzemar. Els quilomi-

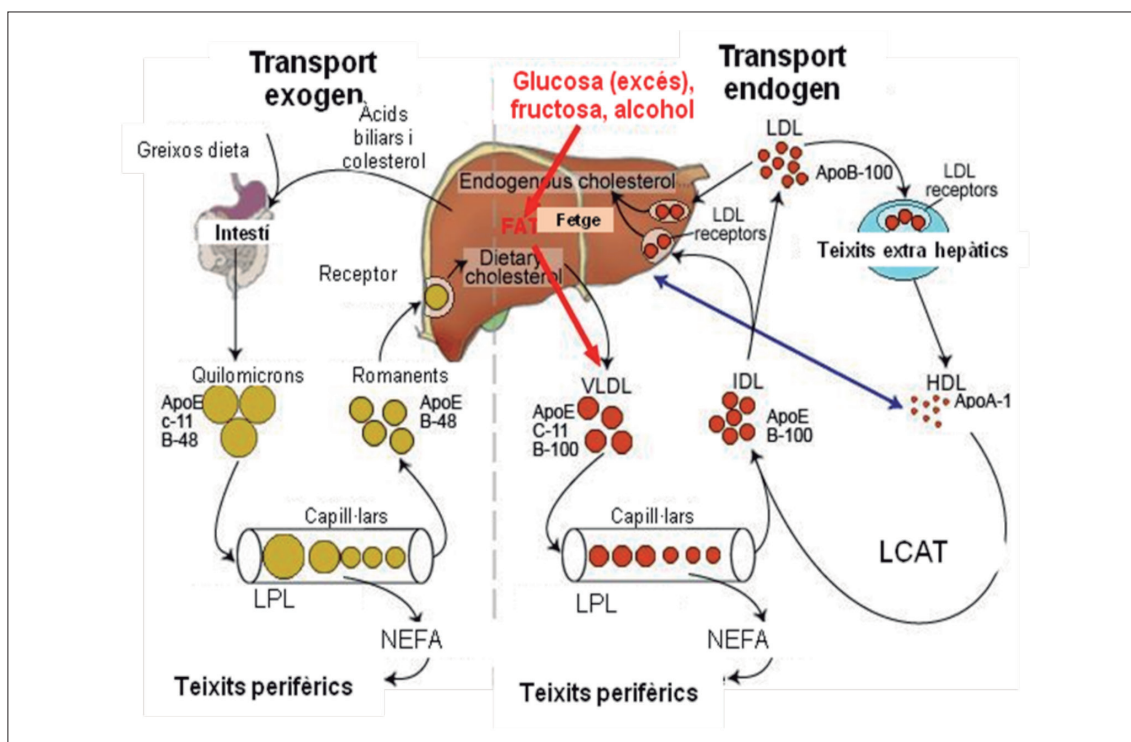


Figura 8. Esquema del metabolisme i transport de lípids exògens i endògens. HDL, lipoproteïna d'alta densitat; VLDL, lipoproteïna de molt baixa densitat; IDL, lipoproteïna de densitat intermitja; LDL, lipoproteïna de baixa densitat; LPL, lipoproteïna lipasa; LCAT, enzim lecitina-colesterol-aciltransferasa; NEFA, àcids grassos no esterificats. Adaptat de www.themedicalbiochemistrypage.org

crons romanents són captats pel fetge pels receptors LRP que s'uneixen a la apo E. Els NEFA de cadena llarga creuen la membrana plasmàtica de les cèl·lules per difusió passiva/simple, però el procés de captació de NEFA pels adipòcits està facilitat per un eficient transport amb proteïnes transportadores [228] (figura 6).

En estat de sacietat, l'expressió de la LPL i l'activitat incrementa, mentre que en l'estat de dejuni l'activitat de LPL decreix en els teixits adiposos [229, 230].

La **lipasa hepàtica** (HL EC 3.1.1.3) és un enzim de la mateixa família de la LPL i la lipasa pancreàtica. Es sintetitza i secreta en el fetge i està unida a proteoglicans en la superfície de les cèl·lules endotelials sinusoïdals i a les cèl·lules parenquimals de l'espai de Disse. Aquest hidrolitza TAG i fosfolípids de les lipoproteïnes IDL, LDL i HDL [231, 232].

La **lecitina-colesterol-aciltransferassa** (LCAT EC 2.3.1.43) és un enzim que es sintetitza en el fetge i circula a plasma unida a les HDL. Esterifica el colesterol de les lipoproteïnes, mitjançant la fosfatidilcolina, que passa a lisofosfatidilcolina. Per aquesta acció necessita l'apo A1 com a cofactor. La fracció de colesterol esterificat és més insoluble que el lliure i penetra a l'interior de les HDL o, sobretot, es transfereix a les lipoproteïnes amb apo B100, VLDL i LDL, mitjançant les proteïnes de transferència d'esters de colesterol.

El fetge sintetitza TAG i colesterol que es distribueixen als teixits per les lipoproteïnes. Aquests lípids s'incorporen a les VLDL, que contenen una elevada càrrega de TAG i també porten apo B100, apo E i apo CII; aquesta última, pot captar-la posteriorment de la HDL en circulació. Les VLDL es transporten al espai extracel·lular per exocitosis i, una vegada en circulació, van perdent TAG per acció de la LPL de les cèl·lules endotelials. El colesterol lliure d'aquestes lipoproteïnes es transfereixen a les HDL, el qual s'esterifica per acció de l'enzim lecitina-colesterol-aciltransferasa, que utilitza com cofactor apo A1. Aquest colesterol esterificat pot interioritzar-se en les HDL o tornar a les lipoproteïnes

que contenen apo B100 per la proteïna de transferència d'èsters de colesterol (CETP) i fer l'intercanvi per TAG. Les VLDL es converteixen en una lipoproteïna intermitja més petita i densa, anomenada IDL, que conté quantitats iguals de colesterol i de TAG. Aquestes poden cedir apo E a les HDL, ser captades pel receptor LRP en el fetge o continuar els seu metabolisme per acció de l'LPL que es transforma, per l'eliminació de lípids i apolipoproteïnes en partícules LDL. Finalment les LDL es retiren de la circulació per la unió al receptor de les LDL o també per receptors escombriaires o *scavenger* o per mecanismes de pinocitosi no mitjançats per receptors.

Els receptors de LDL estan a la superfície de les cèl·lules, concentrades en uns petits forats recoberts de clatrina. Aquests receptors uneixen a les lipoproteïnes que contenen apo B100 o Apo E i les interioritzen a les cèl·lules. La vesícula es fusiona i amb els lisosomes i el medi àcid separa la lipoproteïna dels receptors

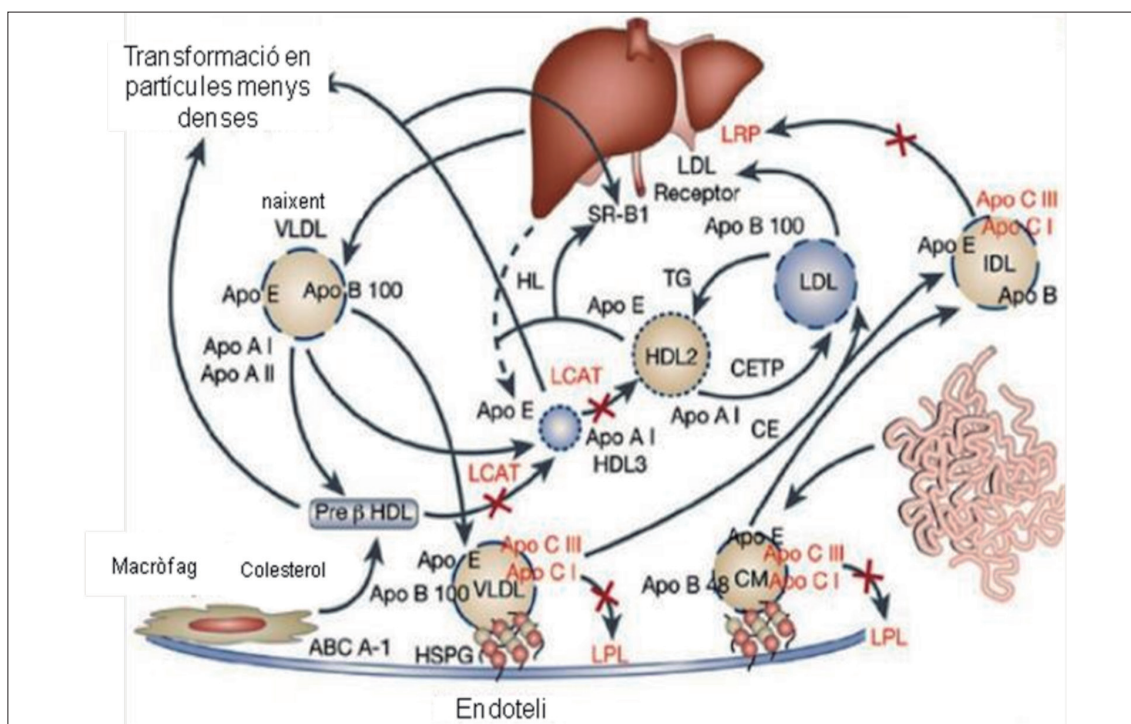


Figura 9. Esquema del transport revers de colesterol. TG, triacilglicèris; HL, lipasa hepàtica; HDL, lipoproteïna d'alta densitat; IDL, lipoproteïna de densitat intermitja; VLDL, lipoproteïna de molt baixa densitat; QM, quilomicro; LPL, lipoproteïna lipasa; HSPG, heparà sulfat preteoglicà; CETP, proteïna transferidora d'èsters de colesterol; LCAT, enzim lecitina-colesterol-aciltransferassa; ABC A-1, proteïna transportadora d'unió a ATP de tipus 1; SR-B1, receptor escombriaire de tipus B1. Adaptat de www.themedicalbiochemistry.org

de LDL que es reciclen en la superfície cel·lular. Les apolipoproteïnes es degraden a aminoàcids i els esters de colesterol s'hidrolitzen [232] (figura 9).

L'excés de captació de colesterol en les cèl·lules regula el seu metabolisme a tres nivells:

- Inhibeix la síntesi de *novo* de colesterol i actua sobre l'enzim hidroximetilglutaril-CoA-reductasa, que controla la seva síntesi.
- Inhibeix la transcripció del gen que codifica el receptor de LDL, de manera que s'inhibeix la captació de colesterol.
- Activa la esterol-o-aciltransferasa i s'incrementa l'esterificació de colesterol.

Transport revers de colesterol

El fetge i l'intestí sintetitzen les HDL com unes partícules naixents amb forma discoïdal que contenen apo AI, fosfolípids i colesterol no esterificat. Les HDL naixents hepàtiques porten també apo CII, apo AII i apo E, a més de l'enzim LCAT. Aquestes HDL naixents poden captar colesterol des de les cèl·lules dels teixits perifèrics a través del transportador ABC1, una proteïna de la família de l'ATP Binding Cassette. L'enzim LCAT esterifica el colesterol en les HDL i la CEPT el transfereix a les VLDL i LDL i l'intercanvia per TAG. D'aquesta manera es van formant les partícules esfèriques i de major mida, les HDL3 i, posteriorment, les HDL2, menys denses i més enriquides en lípids. A més, les HDL poden captar apo E d'altres lipoproteïnes (figura 9). En el pas de les HDL2 pel fetge, els TAG i els fosfolípids són hidrolitzats per la lipasa hepàtica, i els esters de colesterol són captats pel receptor de HDL SR-B1, que reconeix a la apo AI. D'aquesta forma, les HDL2 es transformen en partícules més pobres en lípids, HDL3, o HDL naixents [231].

Lipòlisi en el teixit adipós

Quan es necessita energia metabòlica (dejuni, exercici prolongat...) es mobilitzen les reserves de TAG emmagatzemats en el teixit adipós i els àcids grassos

són transportats a aquells teixits (múscul esquelètic, cor, escorça supradrenal) en el que els àcids grassos són oxidats per produir energia.

Les hormones adrenalina i glucagó, secretades en resposta a concentracions baixes de glucosa sanguínia, activen els seus receptors específics en les membranes dels adipòcits, i produeixen, via proteïna Gs, AMPc i activa la PKA. La PKA fosforila a la perilipina A i aquesta proteïna fosforilada mobilitza a la HSL que es troba al citosol, cap a la superfície de la gota lipídica on pot començar a hidrolitzar TAG, alliberant els àcids grassos. Els àcids grassos són transportats a la sang, on s'uneixen a l'albumina, i arriben fins als múscul, el fetge i altres teixits per ser oxidats a CO_2 i aigua alliberant energia en la β -oxidació. Durant el dejuni, l'acetil-CoA produïda per la β -oxidació dels àcids grassos en el fetge, és convertida en cossos cetònics, els quals, alliberats a la sang, serveixen com a font d'energia per altres teixits. El glicerol derivat de la lipòlisi en els adipòcits es utilitza pel fetge durant el dejuni, com a font de carboni per la gluconeogènesis [232].

Teoria de l'expandibilitat

Tradicionalment, l'obesitat s'ha definit com un excés de massa grassa capaç de produir problemes de salut. Aquest aspecte, pressuposa, que mentre l'expansió de la massa grassa no causa problemes de salut no s'hauria de considerar l'excés de pes com obesitat, i, per tant, no requeriria un tractament tan urgent. Tot i així, el diagnòstic mèdic de l'obesitat no té molt en compte l'associació de la massa grassa amb problemes de salut. L'obesitat es diagnostica mitjançant la mesura de l'IMC, calculat en funció del pes i l'altura. El problema és que aquesta mesura no té en compte la quantitat del greix corporal i múscul de l'individu, ni la localització d'aquest greix.

Existeixen individus considerats obesos mòrbids, que són metabòlicament sans, però obesos, aquests no tenen problemes de diabetis, ni de lípids, ni ate-

rosclerosis [233-235]. També es coneix la situació contrària, individus prims amb problemes cardio-metabòlics. Això, suggereix, que la quantitat de greix no es necessàriament el millor factor pronòstic dels efectes metabòlics de l'obesitat.

El teixit adipós on s'acumula el greix es torna inflamatori, acumulant cèl·lules del sistema immunitari, i aquesta inflamació i alliberació de substàncies inflamatores, són les que faciliten el desenvolupament de les complicacions de l'obesitat. Però, tal i com hem comentat, hi ha obesos que no presenten inflamació. L'equip de l'investigador de la Universitat de Cambridge Vidal-Puig planteja la *teoria de l'expansibilitat del teixit adipós*. El concepte bàsic és que, els problemes metabòlics de l'obesitat no depenen de la quantitat de greix acumulat, sinó de la capacitat que li queda al teixit adipós per seguir expandint-se i acumulant greix, i això, està determinada per factors genètics i ambientals. En presència d'excés calòric, el desenvolupament de les complicacions metabòliques està precedit per un període de metabolisme normal, quan el magatzem dels adipòcits té capacitat d'expansió, la producció d'adipoquines i la circulació de lípids es mantenen normals. Si l'excés calòric persisteix, els dipòsits grassos arriben a la seva màxima capacitat, els quals desencadenen una cascada d'esdeveniments que arriben a les alteracions metabòliques [236]. Aquest greix que no pot emmagatzemar-se en el teixit adipós, s'acumula en altres òrgans com, el fetge, la cèl·lula β pancreàtica el miocardi o el múscul, on l'acumulació de greix és tòxica i produeix el fetge gras, la diabetis o l'aterosclerosi, respectivament.

1.4.3.1. Dislipèmia aterogènica

L'obesitat està associada amb un increment del risc de malalties coronàries, en part deguda a la forta associació amb la dislipèmia aterogènica, caracteritzada per baix colesterol d'HDL, alta concentració de triacilglicèrids, increment de les concentracions de lipoproteïnes romanents i petites, i el colesterol LDL [237, 238].

La prevalença de la dislipèmia aterogènica, definida com anormalitats en l'eix TAG-HDL, és molt alta en pacients amb malalties cardiovasculars.

L'obesitat i la resistència a la insulina del teixit adipós estan associades amb la desregulació de la capacitat d'absorbir àcids grassos i una excessiva lipòlisi, aquest fet, incrementa la concentració dels NEFA a la circulació perifèrica. Aquest increment del flux de NEFA del teixit adipós encapçala un increment de l'absorció dels NEFA pel fetge, incrementant la lipogènesi hepàtica, incrementant la síntesi de les VLDL i, per tant, la producció de TAG i la dislipèmia aterogènica.

L'obesitat i la resistència a la insulina estan associades amb una desregulació de la LPL. En general, l'activitat LPL està reduïda en els pacients obesos, encara que els estudis en els pacients obesos suggereixen que l'activitat LPL del teixit adipós està elevada, l'activitat LPL del múscul específic està disminuïda [229, 239]. Per tant, la desregulació del transport de les lipoproteïnes podria encapçalar una desregulació incloent l'obesitat i la dislipèmia aterogènica.

El fetge és eficient en captar NEFA de la circulació, tot i que, la β -oxidació dels àcids grassos és un important destí del metabolisme, molts NEFA són re-esterificats a TAG. En situacions d'excés de NEFA, els TAG poden ser emmagatzemats com gotes citoplasmàtiques de lípids en el fetge, produint esteatosi hepàtica.

Normalment, la insulina inhibeix la secreció hepàtica de VLDL. La resistència a la insulina causa la pèrdua d'aquesta inhibició, incrementant la secreció de les VLDL, però els mecanismes moleculars no estan ben definits, podria ser que hi hagués un increment de la regulació de les proteïnes de transport microsomal de TAG, que causessin la sobre-producció de les VLDL, però encara aquest mecanisme no està ben definit [240].

Baixes concentracions del colesterol d'HDL és molt comú en l'obesitat [241]. Tot i aquesta observació clínica, els mecanismes que redueixen les HDL en l'obesitat i en la resistència a la insulina no es coneixen clarament. La disminució de l'activitat LPL redueix les HDL. A més, els esters de colesterol són transferits de les HDL a les lipoproteïnes que contenen Apo B per la CETP, en l'obesitat es

produceix un increment d'aquest intercanvi dels acceptors de les lipoproteïnes riques en TAG, mediat per la CETP, produint una reducció de les HDL. Aquesta transferència produceix un increment dels TAG de les HDL que són substrat de la lipasa hepàtica produint la formació de partícules petites d'HDL que són fàcilment catabolitzades [242, 243].

També s'han observat concentracions baixes d'HDL, amb concentracions normals de TAG, suggerint que altres mecanismes, com la producció de CETP, per part del teixit adipós, produiria una disminució de les HDL sense modificar la concentració de TAG [244, 245].

1.4.3.2. Esteatosi hepàtica d'origen no alcohòlic

L'esteatosi hepàtica d'origen no alcohòlic és la patologia hepàtica més prevalent, sent, darrera l'alcohol i les infeccions víriques, la causa més freqüent de cirrosi en el món occidental [246]. Ha augmentat en paral·lel amb els casos d'obesitat i *diabetes mellitus*, amb una prevalença que va del 15 al 30% [247, 248]. És caracteritzada pel dipòsit de greix en el fetge (NAFLD, de l'anglès non-alcoholic fatty liver disease), incloent un ampli espectre d'afectacions hepàtiques, des de l'esteatosi simple fins a estadis greus d'inflamació i/o fibrosi i cirrosi hepàtica.

Des d'un punt de vista anatomopatològic, el terme esteatohepatitis (NASH, de l'anglès non-alcoholic steatohepatitis) fa referència a la presència d'un infiltrat inflamatori de neutròfils i limfòcits, tant a nivell lobulillar com portal, per diferenciar-lo de l'esteatosi simple o de l'aparició de fibrosi.

L'obesitat és el principal factor associat a l'infiltració grassa del fetge[249]. S'ha descrit que l'esteatosi afecta a un 70% dels individus amb obesitat, com hem comentat, el NAFLD està present en un 20-30% d'obesos i en un 2,7% de persones sense sobrepès, i la cirrosi entre 1-3% de la població obesa amb NAFLD [249, 250]. Alguns estudis han trobat correlació entre la gravetat de l'obesitat i el grau d'afectació hepàtica [251].

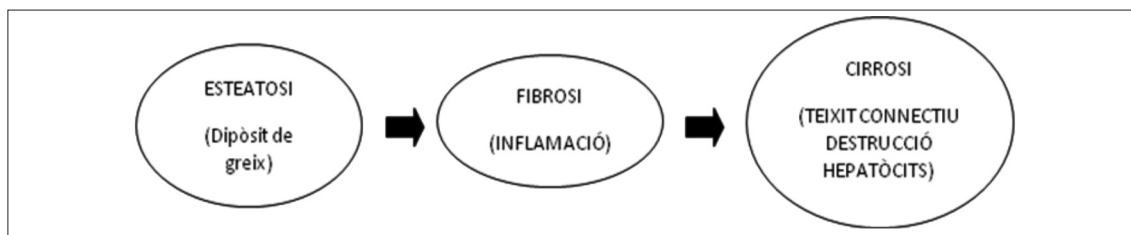


Figura 10. Esquema evolutiu de la transformació de NAFLD a NASH. Adaptat de Buechler i col·laboradors [252]

La diabetis o la intolerància a la glucosa són el segon factor més freqüent associat, i està present, en un terç dels pacients amb NAFLD. En la població amb *diabetes mellitus* tipus II, en un 75% tenen algun grau d'afectació grassa en el fetge. Alguns estudis conclouen que la patogènesi de l'esteatosi hepàtica es troba en la resistència a la insulina i que la presència de sobrepès o obesitat magnificarien el seu efecte [253-256]. Per tant, la població amb obesitat mòrbida constitueix el grup amb més alta prevalença d'esteatosi.

Les biòpsies hepàtiques són el millor mètode per determina el grau i estadi de la malaltia. Altres mètodes no invasius i sense risc de morbiditat que es poden utilitzar pel diagnòstic són: la mesura d'enzims hepàtics (AST, ALT), l'ecografia i la ressonància magnètica espectroscòpica de protons.

El NAFLD constitueix una malaltia que es defineix per les seves característiques histopatològiques, i el seu nom, prové de la similitud dels canvis histològics que es produeixen en el fetge. El diagnòstic es produeix al trobar un augment de pes del fetge, entre un 5-10%, secundari a la presència de greix, estimant-se amb el percentatge de càrrega grassa que tenen els hepatòcits al microscopi, en absència d'una altra patologia hepàtica i/o abús d'alcohol (superior a 20 g/dia) [257].

Brunt i col·laboradors [258] proposen un sistema de classificació de l'histologia de l'esteatosi en graus i estadis, segons la gravetat de l'afectació hepàtica, de la qual, el grau més avançat constitueix NAFLD abans d'arribar a la cirrosi.

GRAU	Grau 1 (lleu)	<p>Esteatosi: predominantment macrovesicular, entre el 33% i el 66% dels lòbuls.</p> <p>Balonització: ocasional, a la zona perivenular (zona 3).</p> <p>Inflamació lobular: escassa i lleu inflamació (polimorfonuclear) i crònica (monòcits).</p> <p>Inflamació portal: absent o lleu.</p>
	Grau 2 (moderada)	<p>Esteatosi: qualsevol grau, generalment mescla macrovesicular i microvesicular.</p> <p>Balonització: present en zona perivenular (zona 3).</p> <p>Inflamació lobular: polimorfonuclears poden trobar-se associats a hepatòcits balonitzats i/o fibrosis pericel·lular; inflamació crònica lleu.</p> <p>Inflamació portal: cap, lleu a moderada.</p>
	Grau 3 (greu)	<p>Esteatosi: generalment > 66% de la biòpsia; esteatosi mixta freqüent.</p> <p>Balonització: marcada, en la zona perivenular (zona 3).</p> <p>Inflamació lobular: inflamació aguda i crònica dispersa; polimorfonuclears. Poden aparèixer concentrats en l'àrea de balonització en la zona 3 i fibrosis perisinusoidal.</p> <p>Inflamació portal: lleu o moderada ± marcada.</p>
ESTADI Requereix tinció tricròmica de Masson	Estadi 1	Zona 3 fibrosis perivenular, perisinusoidal o pericel·lular; focal o externa.
	Estadi 2	Estadi 1 més fibrosis portal focal o extensa.
	Estadi 3	Ponts de fibrosis, focal o extensa
	Estadi 4	Cirrosis amb o sense fibrosis perisinusoidal

Taula 3. Sistema de classificació de Brunt i col·laboradors [258] de l'esteatosi en graus i estadis. *Esteatosi microvesicular:* acumulació de TAG dins dels hepatòcits en forma de gotes lipídiques petites que desplacen el contingut intracel·lular. *Esteatosi macrovesicular:* acumulació de TAG en forma de gotes grans. *Balonització:* presència d'hepatòcits de mida més gran amb el citoplasma floculat. *Cossos de Mallory:* agregats citoplasmàtics. *Fibrosi:* acumulació de components de la matriu extracel·lular.

Fisiopatologia de l'esteatosi

La resistència a la insulina i, per tant, l'hiperinsulinèmia és la característica més comú que trobem en aquests pacients, tinguin o no diabetis, siguin o no obesos, i aquesta situació exerceix un paper important en la generació del dany

hepàtic, de tal manera, que la gravetat de la afectació hepàtica és proporcional a la gravetat de la resistència a la insulina [249, 259]. Alguns autors suggereixen, que la presència de diabetis i el temps d'evolució són factors importants per identificar aquells pacients amb afectació hepàtica més greu [260].

Sembla ser, que la base molecular del desenvolupament de la resistència a la insulina és l'estimulació crònica d'IKK β , una proteïna quinasas que, mitjançant l'activació d'un factor nuclear (NF- κ β), produeix canvis en la fosforilació (en residus de serina en comptes de tirosina) del receptor d'insulina, bloquejant les senyals intracel·lulars, que s'activen després de la unió de la molècula d'insulina amb el receptor, i, desenvolupant resistència a la acció de la insulina [261].

La IKK β s'activa fonamentalment a través de dos estímuls:

- A través de citoquines proinflamàtores, com el TNF- α produït pel teixit adipós. L'activació de IKK β per TNF- α es perpetua, ja que IKK β activa alhora la producció de TNF- α [261].
- Augment de l'estrès oxidatiu a nivell del fetge, generat per un augment de l'oxidació d'àcids grassos. Aquest augment es produeix per un increment en l'aportació d'àcids grassos procedents de la dieta (al marge de les alteracions genètiques o fàrmacs). S'ha demostrat que els pacients que tenen NAFLD, segueixen una alimentació molt més rica en àcids grassos saturats i pobre en poli-insaturats, amb menys contingut en fibra i baixa ingesta de vitamines antioxidants (C i E). Els diferents tipus de greix de la dieta tenen un paper important en la modulació del metabolisme hepàtic dels triacilglicèrids, independentment de la insulina i d'altres hormones, i es correlaciona positivament amb la hipertrigliceridèmia postprandial (de manera independent a la diabetis, l'obesitat central o la resistència a la insulina), afectant al fetge, en última instància, per un augment de la captació de lipoproteïnes riques en triacilglicèrids [262].

Aquesta situació d'hiperinsulinèmia i hipertrigliceridèmia comporta un increment d'àcids grassos, que són tòxics per al fetge. En condicions normals, els àcids grassos activarien mecanismes de defensa, com l'esterificació dels àcids grassos, l'activació del PPAR- α , que controla el seu correcte emmagatzematge, la formació de triacilglicèrids, la seva oxidació o la síntesi i alliberació de VLDL. Però en situació d'hiperinsulinèmia, es bloquegen, en major o menor mesura, aquestes accions, augmentant el flux de greix cap al fetge i produint l'esteatosi [263].

L'evolució de l'esteatosi a NAFLD no es ben coneguda, i no en tots els pacients progressa la malaltia, mantenint-se una infiltració grassa com única troballa. Sembla ser, que la resistència a la insulina es considera un factor independent de progressió. Una de les teories acceptades que expliquen la progressió a un estat inflamatori, considera el fetge amb esteatosi més susceptible de dany, junt amb la hiperinsulinèmia [262]. L'estrès oxidatiu que genera, amb la formació de radicals lliures i la secreció de citoquines proinflamatòries, com el TNF- α , produiria una disfunció mitocondrial que afavoriria l'evolució cap etapes més inflamatòries del fetge [261].

1.4.3. Trastorns respiratoris

L'obesitat és el factor de risc més important pel desenvolupament de la síndrome d'apnea obstructiva de el son (SAOS). Aproximadament, el 50% dels homes i el 8% de les dones, amb un IMC superior a 30 kg/m², reuneixen criteris diagnòstics de SAOS, i en l'obesitat mòrbida, el 80% en homes i, el 50% en dones. Lecube i col·laboradors, en una població de dones pre-menopàusiques, amb un IMC superior a 40 kg/m², troben una prevalença de SAOS del 75% [264]. Els individus amb un pes excessiu poden sofrir somnolència per mecanismes no ben coneguts [265, 266].

Aquesta síndrome es caracteritza per col·lapses intermitents, totals o parcials, de la via respiratòria superior, que produeix freqüents episodis d'apnea o hi-poapnea. Les pauses evaporatòries produeixen efectes adversos aguts, com

dessaturacions d'hemoglobina, fluctuacions en la pressió arterial, augment de l'activitat simpàtica i fragmentació de la son [264, 266].

Existeixen fortes evidències de que l'excés de pes és un factor de risc per desenvolupar una SAOS. En la fisiopatologia de la SAOS hi ha dos elements claus: l'anatomia de la faringe i el to muscular que manté el calibre de la via respiratòria superior, l'obesitat influiria en aquests dos elements mitjançant els dipòsits de greix de la via respiratòria. El dipòsit de greix cervical afavoreix la reducció de la via respiratòria superior, des d'un punt de vista anatòmic i mecànic.

A més, un possible efecte de la obesitat sobre mecanismes centrals que regulen el to de la via respiratòria, també podria veure's implicada la resistència a la leptina que presenten aquests pacients i que té efectes en el control de la ventilació central i en el to muscular de la via aèria [267]. Entre les alteracions de la funció pulmonar en pacients amb obesitat mòrbida trobem:

- Disminució dels volum pulmonar degut a la dificultat de moviment diafragmàtica, degut a la pressió del greix intra-abdominal i la disminució de la distensibilitat de la paret toràcica, pel dipòsit de teixit subcutani adipós i la disfunció de l'expansió dels músculs respiratoris, que també està compromesa.

La síndrome d'hipoventil·lació-obesitat

L'obesitat mòrbida pot associar-se a alteracions de la ventil·lació, que condueixen a l'hipoxèmia crònica i a la hipercàpnia diürna. L'hipoventil·lació alveolar greu associada a hipoxèmia i a llargs períodes de somnolència diürna, en un malalt amb obesitat mòrbida, rep el nom de síndrome d'hipoventil·lació-obesitat. Les conseqüències es manifesten en la gasometria arterial diürna amb hipoxèmia i hipercàpnia.

Aquest síndrome d'hipoventilació durant el son, es defineix, segons l'American Academy of Sleep Medicine, com un augment de hipercàpnia nocturna que

s'associa a hipoxèmia, i que es manifesta per dessaturació d'oxigen prolongat (de més d'un minut), amb major duració i intensitat durant el son REM (*Rapid Eye Movement*) [268].

1.4.4. Altres comorbiditats

Altres malalties que estan incrementades per l'excés de greix corporal són: isquèmia coronària, accident vascular cerebral, colelitiasi, osteo-artrosi, infertilitat, major risc de desenvolupar diversos tipus de càncer, malaltia esofàgica per reflux, nefrolitiasi i Alzheimer.

1.5. Tractament de l'obesitat mòrbida

La consideració de l'obesitat com una malaltia crònica, i no com un problema estètic circumstancial, per la població en general i els diferents col·lectius polítics i sanitaris, és clau per establir un abordatge terapèutic eficaç. Probablement, la conscienciació del pacient sigui, en el moment actual, la major estratègia terapèutica per aconseguir canvis en els hàbits de vida, davant els escassos resultats a llarg termini d'altre tipus de programes terapèutics.

Existeix un acord unànimement en afirmar que el millor tractament de l'obesitat és la seva prevenció. No s'ha d'oblidar que les mesures preventives, en moltes ocasions, són desateses i resulta obligat el desenvolupament d'una estratègia terapèutica definitiva. La literatura científica posa de manifest que, la rendibilitat de les mesures terapèutiques augmenta quan aquestes formen part d'un "programa integral de tractament".

Aquest concepte engloba normes educatives, en un estil de vida saludable, que contempli una correcta alimentació i activitat física, un recolzament psicològic, per la seva perseverança i la consideri de forma individualitzada a d'altres opcions terapèutiques (farmacològiques o quirúrgiques) [269].

1.5.1. Estratègies dietètiques en l'obesitat mòrbida

Són moltes les referències a l'escassa rendibilitat que tenen les mesures terapèutiques clíniques, no quirúrgiques, en la pèrdua de pes dels obesos mòrbids. Algunes referencien un 95% de fracassos terapèutics en reducció de morbiditat o millora de la supervivència, arribant a establir el consens de que només el tractament quirúrgic és efectiu en el pacient obès mòrbid [269].

L'estratègia dietètica terapèutica de l'obesitat mòrbida exigeix plantejar uns objectius terapèutics:

- Disminuir el greix corporal amb la menor pèrdua de massa magra.
- Mantenir la pèrdua de pes aconseguida a llarg termini.
- Millorar la capacitat funcional i la qualitat de vida.
- Evitar l'error anterior, aconseguir la reeducació alimentària.
- Restablir l'equilibri psicossomàtic.

Una pèrdua de pes del 10% té una elevada rendibilitat i planteja frenar el guany de pes. És un objectiu realista inicial que situa al pacient en una bona posició de sortida per la carrera de la pèrdua de pes en la que ha de participar tota la vida.

TIPUS	DESCRIPCIÓ
BIGS (grans menjadors)	Realitzen grans àpats tradicionals
SWEETS (llaminers)	Menjadors de dolços i hidrats de carboni
FAST FOODS (mals menjadors)	Devoradors de menjars ràpids
SNAKERS (picadors)	Piquen tot el dia
BINGES (reiteratius)	Ingereixen menjars del mateix tipus de forma constant i repetida
BULIMICS (bulímics)	Pacients amb bulímia nerviosa

Taula 4. Diferents tipus d'hàbits alimentaris en pacients amb obesitat mòrbida.

Adaptat de: Web.uvigo.es/endocrinologia

Després de l'obligada història clínica i exploració física, s'han de valorar els hàbits alimentaris i d'activitat física dels pacients.

La intervenció combinada d'una alimentació hipocalòrica, juntament amb un increment de l'activitat física, i un programa d'educació dirigit a modificar la conducta o els hàbits de vida, constitueixen el tractament més eficaç per la pèrdua de pes i el seu manteniment a llarg termini [270].

Els objectius nutricionals dels pacients es dissenyen de forma individual, una pauta alimentaria, reduint un quart o un terç del total de calories que s'estimi que pren habitualment el pacient. Alguns obesos mòrbids poden arribar a ingerir habitualment 4000-5000 Kcal. Aquesta, amb petites modificacions hipocalòriques de l'alimentació, solen acompanyar-se de pèrdues espectaculars, inicialment. Per poder perdre pes, a més d'augmentar l'activitat física, s'haurien de mantenir ingestes inferiors a 1000-1200 Kcal o, fins i tot, 800 Kcal, fent una dieta hipocalòrica i equilibrada tots els dies.

Una modalitat molt utilitzada en pacients amb obesitat mòrbida, són les dietes de molt baix contingut calòric (VLCD, de l'anglès very low calorie diet), que han estat capaços de produir pèrdues de pes majors que les dietes hipocalòriques convencionals a curt termini (sis mesos) [271]. Les VLCD són fórmules alimentaries que aporten diàriament entre 450 i 800 Kcal i els nutrients essencials per la correcta homeòstasis del organisme. Són productes definits per usos mèdics especials i només han d'utilitzar-se sota la supervisió mèdica [272, 273].

Les dietes amb fórmules de substitució d'un menjar aconseguixen majors pèrdues de pes al cap d'un any que una dieta convencional i, possiblement, una menor recuperació del pes perdut, ajudant així al manteniment del pes aconseguit [274].

1.5.2. Exercici físic

L'exercici físic ajuda a la disminució de pes corporal, participa de forma activa en els processos com l'augment de l'oxidació dels àcids grassos i un descens

del contingut lipídic intramuscular que podria contribuir a la millora de l'acció de la insulina. Alhora, augmenta l'activitat LPL i disminueix els TAG plasmàtics, també prevé les malalties cardiovasculars, augmentant la fibrinòlisis, disminueix l'agregació plaquetària, millora la captació d'oxigen al cor i als teixits perifèrics, millora la capacitat respiratòria i disminueix la pressió sanguínia [275].

Cal destacar que les persones amb obesitat mòrbida presenten normalment problemes de mobilitat en la vida quotidiana. L'activitat física apropiada i la pèrdua de pes poden millorar alguns aspectes de la qualitat de vida d'aquests pacients, contribuint al seu benestar, tant físic, com psicològic.

La realització d'exercici físic programat com a part del tractament de l'obesitat permet:

- Contribució moderada a la pèrdua de pes en el sobrepès i l'obesitat.
- Disminució del greix abdominal.
- Augment de la capacitat cardiorrespiratòria.
- Ajuda a mantenir la pèrdua de pes aconseguida.

Els pacients amb obesitat mòrbida tenen una capacitat de treball disminuïda, degut al gran consum energètic que realitzen al moure la seva massa corporal, però és important saber que poden arribar a realitzar un esforç sub-màxim important. També s'ha de tenir en compte, que per una mateixa quantitat d'exercici, a major pes es produirà una major despesa calòrica i aquesta hauria de ser al voltant de 300-350 Kcal per sessió d'entrenament, arribant a un promig setmanal de 1500-2000 Kcal.

1.5.3. Tractament farmacològic

La indicació del tractament farmacològic de l'obesitat, ha de regir-se pel criteri, que no ha d'utilitzar-se com teràpia aïllada, sinó de forma complementària

a les teràpies bàsiques de pla d'alimentació, activitat física i canvis en l'estil de vida. La seva indicació està limitada a pacients amb IMC superior a 30 kg/m² o superior a 27 kg/m², si s'associa a comorbiditats majors, i quan no s'ha arribat als objectius de pèrdua de pes únicament amb els canvis d'estil de vida.

Quan es vol valorar el tractament farmacològic de l'obesitat mòrbida ens trobem amb un veritable problema, que és l'absència absoluta d'estudis específics sobre l'utilització de fàrmacs en pacients amb IMC superior a 40 kg/m². Els fàrmacs actuals no curen l'obesitat, i la seva efectivitat es prolonga, únicament, durant el seu ús, de manera que, quan el fàrmac no es continua utilitzant es recupera pes. L'administració del fàrmac ha d'estar sota supervisió mèdica i l'elecció ha de ser individualitzada.

Entre els fàrmacs actualment disponibles pel tractament de l'obesitat, que compleixen amb els criteris d'eficàcia i seguretat a llarg termini, els podem classificar en:

Fàrmacs que disminueixen la ingesta alimentària (reducció gana i/o increment sacietat):

- Fàrmacs que actuen a través de les vies noradrenèrgiques: fentermina, benzfetamina, etc.

- Fàrmacs que actuen a través de les vies serotoninèrgiques:

- o Inhibidors de la recaptació de serotonina: fluoxetina, la seva principal indicació és en la depressió i en els trastorns obsessius-compulsius. La supressió de la gana, inicialment descrita com efecte secundari, s'ha relacionat amb una pèrdua de pes moderada durant la fase aguda del tractament.

- Fàrmacs que actuen a través de les dues vies: Sibutramina, inhibeix la recaptació de la noradrenalina i serotonina en les àrees del cervell que controlen la gana i la despesa metabòlica basal. Augmenten la concentració del coleste-

rol d'HDL i disminueixen els TAG, però sense modificar les concentracions de colesterol total. Al mateix temps, en pacients amb diabetis tipus 2, millora la concentració de glucosa basal i postprandial i la resistència a la insulina. Com efectes secundaris trobem: insomni, nàusees, sequedat de boca, estrenyiment i augment de la freqüència cardíaca [276, 277].

Fàrmacs que actuen a nivell gastrointestinal:

Orlistat: és un potent inhibidor de la lipasa gàstrica i pancreàtica que impedeix l'hidròlisi dels TAG provinents de la dieta, reduint la seva absorció en una proporció del 30%, el que contribueix a desenvolupar un balanç calòric negatiu. Millora la sensibilitat a la insulina, la reducció del colesterol d'LDL, disminueix el flux de lípids i àcids grassos lliures des de l'intestí, produint una reducció del contingut del greix visceral en un 44% i millora l'esteatosi hepàtica [278-280].

Fàrmacs antagonistes dels receptors de cannabinoides:

Rimonabant: és un antagonista del receptor CB1, provocant una reducció de pes, millorant el perfil lipídic i disminuint la resistència a la insulina, però s'ha retirat del mercat pels seus efectes secundaris psiquiàtrics [281].

Altres fàrmacs utilitzats pel tractament de les comorbiditats associades a l'obesitat mòrbida:

Substàncies sensibilitzadores a la insulina:

Metformina: de la família de les biguanides, inhibeix la producció de glucosa per part del fetge i fomenta la β -oxidació mitocondrial dels àcids grassos procedents dels TAG.

Tiazolidinodiones: millora la sensibilitat a la insulina en el teixit adipós actuant el receptor PPAR- γ .

Fàrmacs hipolipemiants:

Fibrats: estimulen els receptors nuclears PPAR- α . Útils en hipertrigliceridèmies i hiperlipidèmies mixtes.

Estatines: Inhibeixen l'HMG-CoA reductasa. Redueixen el colesterol d'LDL i augmenten el colesterol d'HDL.

1.5.4. Tractament quirúrgic de l'obesitat

Existeixen evidències de que la cirurgia bariàtrica és un tractament eficaç, a llarg termini, respecte a altres mesures convencionals en el tractament de l'obesitat mòrbida, reduint de manera significativa les comorbiditats associades a l'obesitat [192, 282, 283]. Les indicacions han de quedar limitades a individus amb IMC superior a 40 kg/m² o IMC superior a 35 kg/m², en presència de comorbiditats majors, i assumint estabilitat psicològica i compromís pel seguiment per part del pacient per garantir un èxit a llarg termini.

Aquest tractament complex, i no exempt de riscos, ha de comportar la necessitat de comptar amb un equip multidisciplinar, així com establir els requisits mínims per la idoneïtat dels equips i instal·lacions quirúrgiques, que garanteixin una baixa taxa de morbiditat (<10%) i de mortalitat (<1%) anuals.

La tècnica ideal, a més de segura, ha de tenir a més requisits de:

- Èxit, mantenir la pèrdua de l'excés de pes superior al 50%.
- Estable, és a dir, que el benefici obtingut persisteixi almenys 5 anys.
- Reproduïble per la majoria de cirurgians.
- Escasses conseqüències que limitin la qualitat de vida: intolerància als aliments, vòmits,...
- Pocs efectes secundaris, deficiències nutricionals, de proteïnes, vitamines i/o minerals.

- Escasses complicacions a llarg termini, de tal manera que l'índex de re-intervencions no superi el 2%.
- Reversible, si no anatòmicament, des del punt de vista funcional.

El pacient ha de controlar la ingesta de per vida, fent exercici diàriament, prendre suplementes orals a llarg termini i mantenir el seguiment, una vegada establitzada la pèrdua de pes, són requisits addicionals per garantir l'èxit de la cirurgia actual [284].

Evolució de la cirurgia de la obesitat

El tractament quirúrgic de l'obesitat es remunta a mitjans del segle passat amb la introducció de curtcircuits jejú-còlics i jejú-ileals, que aviat van ser abandonats per les seves greus complicacions. En qualsevol cas, la cirurgia representava ja una alternativa eficaç en el tractament de l'obesitat mòrbida. En la dècada dels vuitanta, la cirurgia bariàtrica va experimentar un gran apogeu amb la gastroplàstia vertical bandejada, descrita per Mason [285]. A mitjans de la dècada dels noranta, la cirurgia laparoscòpica va irrompre en la cirurgia bariàtrica, de la mà de Wittgrove [286], que va realitzar el primer **bypass gàstric** laparoscòpic. En l'actualitat, i per la seva eficàcia contrastada, el bypass gàstric és el procediment bariàtric més estès a nivell mundial [287].

També és ressenyable la popularitat creixent de les derivacions bilio-pancreàtiques que, amb les seves actuals modificacions a la tècnica pionera descrita per Scopinaro [288], semblen oferir excel·lents resultats a llarg termini, però sense els problemes de malnutrició tradicionals i greus. D'altra banda, la col·locació laparoscòpica d'una banda inflable de silicona al voltant de l'estómac és, en aquests moments, la tècnica de moda a Europa, encara que amb dubtosos resultats a llarg termini.

En els països associats a la *International Federation for the Surgery of Obesity* (IFSO), es van registrar 40.000 intervencions de cirurgia bariàtrica al 1988, la

xifra va augmentar a 146.301 en l'any 2003 i fins les 344.221 en l'any 2008 [287, 289, 290]. Entre la dècada de 1998-2008 es va produir un augment del 761% en els procediments quirúrgics relacionats amb l'obesitat. Tot i així, l'accés a la mateixa, s'ha de considerar encara molt limitat pels pacients afectats per una malaltia tan prevalent.

A partir de les tècniques inicials en la dècada dels cinquanta, els procediments s'han descrit, clàssicament, com restrictius, malabsortius, o mixtes. Segons la IFSO [287] els procediments quirúrgics més utilitzats a nivell mundial al 2008 són: amb un 48,6% els purament restrictius (banda gàstrica ajustable, gastroplastia vertical anellada i gastrectomia tubular), seguits de les tècniques mixtes amb un 49% (bypass gàstric en Y-de-Roux) i amb un 2%, els que es corresponen als purament malabsortius. La tècnica més utilitzada és el bypass gàstric (49,3% entre la via oberta i la laparoscòpica), la segona és la banda gàstrica ajustable (32,3%) i la tercera la gastrectomia tubular, per via laparoscòpica (5,1%).

L'experiència quirúrgica de la Unitat de Cirurgia Bariàtrica de l'Hospital Universitari de la Vall d'Hebron des dels seus inicis el Maig de 2001 utilitzant la tècnica de bypass gàstric alt i anellat amb Y de Roux, segons la tècnica de Fobi-Capella per via oberta (laparotomia) i posteriorment la laparoscòpica ha anat evolucionant. Es va començar la sèrie de pacients operats amb una mitjana de 15 a l'any i fins al 2015 aquests han anat incrementant fins arribar als 2 o 3 a la setmana.

Actualment, en molts hospitals i entre ells, l'hospital Universitari de la Vall d'Hebron (el van incorporar el 2009), tenen la capacitat de fer aquest tipus d'operacions mitjançant el que s'anomena, conceptualment, "cirurgia robòtica". Aquesta cirurgia, mínimament invasiva, que es duu a terme amb l'assistència d'un telemanipulador (el més difós actualment és el robot *Da Vinci*), ha estat dissenyat per millorar la laparoscòpia tradicional, on el cirurgià de peu usa instruments manuals de forma incòmode i ha de veure el cap quirúrgic mitjançant

un monitor de dues dimensions. El sistema robòtic disposa d'una doble càmera que proporciona una visió tridimensional.

Com hem comentat existeixen diferents tècniques quirúrgiques pel tractament de l'obesitat mòrbida, que les podem agrupar en 3 categories segons el mecanisme d'acció:

Tècniques restrictives: limiten la ingesta d'aliments mitjançant la reducció de la cavitat gàstrica a menys de 30 mL i limitant la sortida cap a la resta de l'estómac, mitjançant la col·locació d'una banda o anell que deixa una llum o estoma d'aproximadament 10-12 mm de diàmetre.

Aquestes tècniques inclouen la gastroplàstia vertical anellada (actualment d'ús restringit degut a la seva menor efectivitat) [291], la banda gàstrica ajustable i la gastrectomia tubular (*sleeve gastrectomy*), aquest últim s'està implantant, perquè la capacitat gàstrica residual és de 2 a 4 vegades major que en les altres tècniques restrictives i permet una major qualitat alimentària, amb pèrdues de pes similars o majors [167, 292].

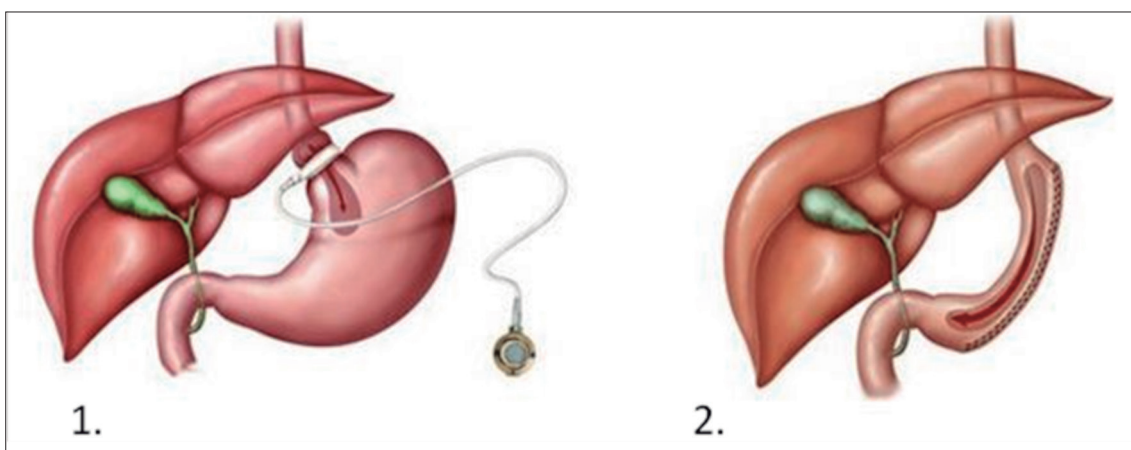


Figura 11. Esquema de les tècniques restrictives. 1. Banda gàstrica ajustable i 2. Gastrectomia tubular. Font: www.cirurgiabariatica.com

Tècniques malabsortives: els pacients no presenten restricció de quantitat, però degut a que se'ls hi realitza algun tipus de tall del circuit intestinal, pro-

dueix alteració en l'absorció de nutrients. Inclou el bypass jejú-còlic i el bypass jejú-ileal, ambdues tècniques consistien en seccionar la part funcional de l'intestí prim i anastomosar-lo al còlon o al íleon distal. Degut a les seves complicacions i morbiditat s'ha abandonat.

Tècniques mixtes: presenten components restrictius i malabsortius, estan representades pel **bypass gàstric**, que actualment és la tècnica de referència en cirurgia bariàtrica, i la derivació **bilio-pancreàtica**.

La derivació bilio-pancreàtica d'Scopinaro consta d'una restricció mitjançant una gastrectomia horitzontal (200-500 mL), un nansa alimentaria d'aproximadament 250 cm, una nansa biliopancreàtica llarga i un canal comú de 50 cm [293]. El comportament malabsortiu consisteix en dividir l'intestí prim en dos segments de diferent mida que s'uneixen en el canal comú. Aquesta tècnica ofereix molt bons resultats, després de 20 anys de seguiment, tot i que presenta complicacions greus, com la malnutrició.

La derivació bilio-pancreàtica amb creuament duodenal, consisteix en la combinació de dues tècniques: gastrectomia tubular (conservem el pílor) i el bypass

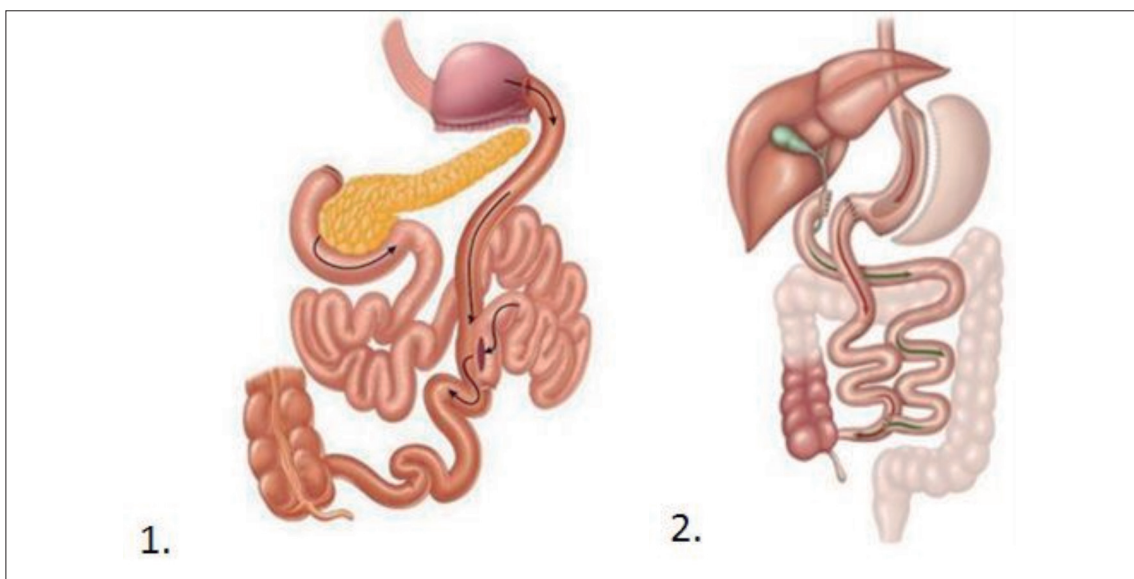


Figura 12. Esquema de les tècniques mixtes biliopancreàtiques. 1. Derivació biliopancreàtica d'Scopinaro i 2. Derivació biliopancreàtica amb creuament duodenal. Font: www.cirurgiabariàtrica.com

biliopancreàtic on es divideix l'intestí prim en dos segments (segment digestiu i el biliopancreàtic).

La **derivació gastroduodenal o bypass gàstric amb Y-de-Roux (RYGB)**, permet que el pacient tingui bona qualitat de vida, amb pèrdues de pes notables i mantingudes al llarg del temps. L'accés per via laparoscòpica ha permès incrementar l'oferta d'aquest tractament a subjectes amb obesitat mòrbida, amb reducció de l'estància mitjana i la pràctica desaparició de complicacions parietals. Amb aquesta tècnica, les complicacions quirúrgiques, mèdiques i nutricionals són escasses i de fàcil resolució [294-298].

La tècnica va ser introduïda per Mason i Ito [299] fa cinc dècades, inclou un petit reservori gàstric amb un orifici de sortida, més un bypass gastrointestinal, la longitud del bypass determinarà el grau de malabsorció. Posteriorment Alden [300], amb el grapat de la cúpula gàstrica, i Griffen [301], que introdueix la nansa amb Y-de-Roux van modificar la tècnica originària.

La tècnica de Fobi-Capella [302, 303] és la més coneguda i utilitzada, dividint l'estomac i interposant la nansa del jejú. Aquesta tècnica permet individualitzar-la segons l'IMC del pacient, jugant amb la longitud de la nansa comú, obtenint-se un reservori inferior a 30 mL, un diàmetre de l'estomac inferior a 2 cm i preservar la resta de l'estómac.

El pacient obès és cada vegada més demandant de tractament quirúrgic, ja que aquest s'ha perfilat com la única alternativa que aporta resultats eficaços i mantinguts a llarg termini. En l'actualitat, el bypass gàstric és considerat el patró ideal, entre totes les opcions quirúrgiques, és el que millors resultats ofereix amb un menor número de complicacions. L'abordatge laparoscòpic ha demostrat ser molt útil en l'obesitat, ens ha permès una millora clara en aquests pacients, amb avantatges, com l'estalvi en la despesa hospitalària, menor dolor i ràpida recuperació postoperatoria.

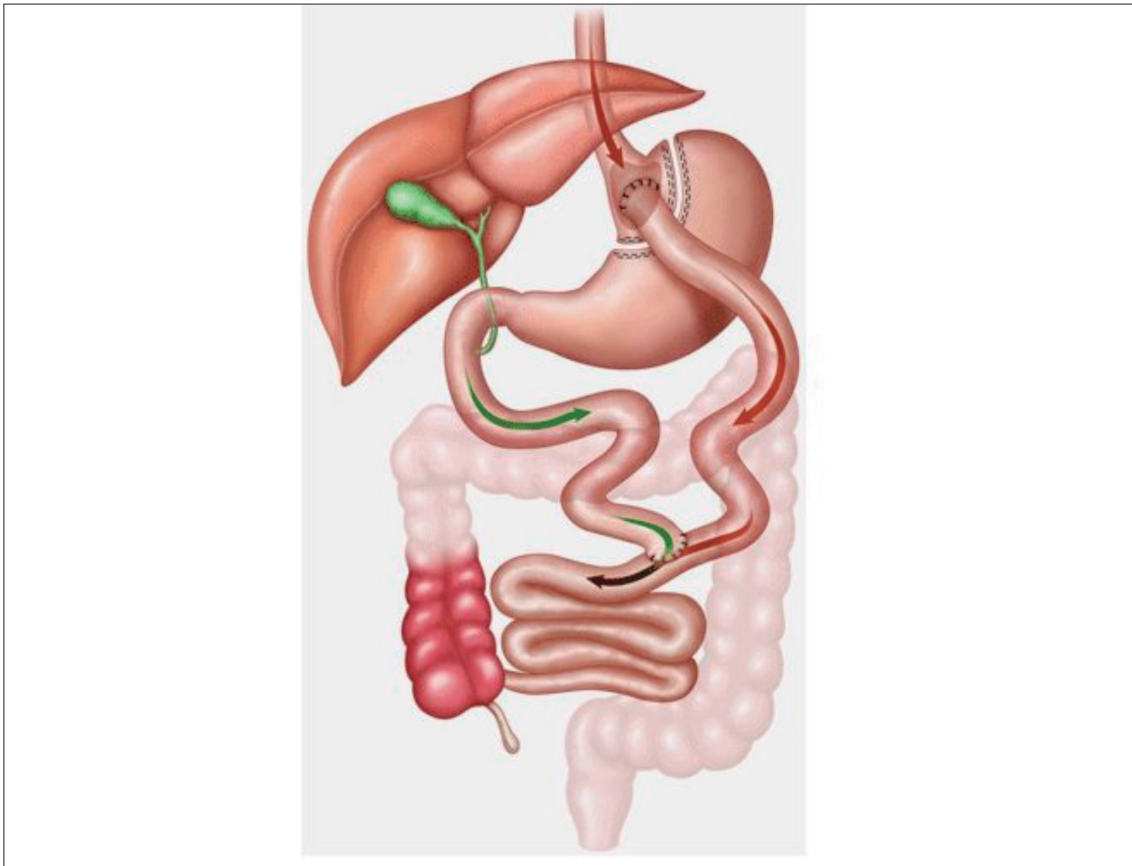


Figura 13. Esquema de la tècnica de bypass gàstric en Y de Roux. Font: [www. cirugiabariatrica.com](http://www.cirurgiabariatrica.com)

Complicacions bypass gàstric

Durant el període postoperatori immediat, les complicacions més importants que poden posar en perill la vida del pacient són: la dehiscència de sutura (entre 1-3%) [304], la hemorràgica, el trombo-embolisme pulmonar i altres com, la infecció en la cirurgia oberta, que pot superar el 16% [305].

Entre les complicacions que poden aparèixer a llarg termini existeix: l'úlcer marginal (pot aparèixer fins a un 60%) producte d'una comunicació gastrogàstrica, degut a un reservori massa gran, o la presència de l'*Helicobacter Pylori* (que s'ha d'erradicar pre-operatòriament) [306]. Unes altres complicacions possibles poden ser: estenosi de la gastrojejunostomia, oclusió intestinal per hèrnies internes, dèficits proteics, vitamínics (a un 60% vitamina B12, d'un 10-20% calci i/o vitamina D) i minerals (a un 40% per dèficit de ferro en dones en edat fèrtil).

També es pot observar l'augment de la freqüència de la síndrome de *dumping* (es pot donar a un 50% dels casos) degut al buidament ràpid d'aliments, produint una sensació de nàusees i vòmits i de plenitud gàstrica, causant distensió abdominal i de fluids de la sang al intestí per diluir el contingut intestinal, juntament amb debilitat, cansament, taquicàrdia i hipoglucèmies causades per l'absorció ràpida del sucre a l'intestí prim amb la resposta d'una secreció d'insulina que es produeix passades 2 o 3 hores de l'ingesta (buidament retardat) [307]. Altres complicacions en el bypass gàstric és la colelitiasis, que es pot presentar fins a un 20% dels pacients intervinguts.

Resultats postcirurgia de bypass gàstric

Els resultats de l'efectivitat comprenen: la pèrdua de pes a llarg termini (superior a 5 anys), l'evolució de les comorbiditats associades i la qualitat de vida. Alhora, es millora la diabetis tipus 2, l'hipertensió arterial, la dislipèmia, la síndrome d'apnea del son i la síndrome depressiva [192, 308]. El bypass gàstric compleix globalment les característiques de tècnica ideal en cirurgia bariàtrica, aconseguint la millor relació entre resultats i complicacions [309].

L'obesitat mòrbida s'associa a un important increment en la mortalitat global i a la mortalitat cardiovascular. La disminució dels factors de risc que produeix la cirurgia bariàtrica ens fan intuir que produirà un descens en la mortalitat global. S'ha de mencionar que existeix una mortalitat associada al propi acte quirúrgic, així com complicacions que podrien, eventualment, tenir un resultat fatal (hemorràgia, fístules, etc.). S'ha de citar que les dades sobre disminució de mortalitat fins a l'actualitat són escassos, hi ha treballs que parlen d'una disminució de quasi un 90% en la mortalitat del grup tractat respecte el grup control [308].

2. HIPÒTESI I OBJECTIUS

2. HIPÒTESI I OBJECTIUS

HIPÒTESI

L'heterogeneïtat entre pacients podria influir en els efectes de la pèrdua de pes dels individus sotmesos a la cirurgia bariàtrica de bypass gàstric en Y-de-Roux i, potser, la presència o no de comorbiditats condicioni el resultat de la cirurgia.

OBJECTIUS

Per això s'han plantejat els següents objectius:

1. Estudiar les característiques antropomètriques i bioquímiques dels obesos mòrbids en el seu estat basal (precirurgia) per veure si la presència de diabetis mellitus tipus 2 i dislipèmia fa variar aquestes característiques.
2. Una vegada els obesos mòrbids estiguin operats, estudiar i analitzar l'evolució de diversos paràmetres i magnituds relacionades amb l'obesitat a 1, 3, 6, 9 i 12 mesos postcirurgia.
3. Relacionar les comorbiditats de diabetis mellitus tipus 2 i dislipèmia associades a l'obesitat mòrbida, i l'evolució dels diferents paràmetres després de la cirurgia.
4. Identificar i associar els possibles factors predictius precirurgia vinculats amb la pèrdua de pes i la pèrdua d'excés de pes després de la cirurgia bariàtrica, per poder seleccionar prèviament els pacients que més es podrien beneficiar del *bypass* gàstri.

3. MATERIAL I MÈTODES

3. MATERIAL I MÈTODES

3.1. Disseny experimental i obtenció de mostres

Per la realització de l'estudi s'ha seleccionat un grup de 34 pacients amb obesitat mòrbida que complien els següents requisits per a ser sotmesos a cirurgia de bypass gàstric a l'Hospital Universitari de la Vall d'Hebron de Barcelona:

- Edat: 18-60 anys.
- IMC: superior o igual a 40 Kg/m² amb comorbiditats associades susceptibles de millora, després de la pèrdua de pes.
- Obesitat mòrbida establerta, al menys durant 5 anys.
- Fracassos continuats en tractaments conservadors del pes degudament revisats.
- Absència de trastorns endocrins que siguin causa de l'obesitat mòrbida, com alteració del tiroides o de la funció cortico-suprarenal.
- Absència de trastorns psicològics majors.

3.1.2. Descripció dels pacients

El grup de 34 pacients amb obesitat mòrbida (24 dones i 10 homes) amb un interval d'edat comprès entre 27 i 61 anys i amb un IMC superior a 40 kg/m² van ser sotmesos a cirurgia bariàtrica (CB) per perdre pes, a l'Hospital Universitari de la Vall d'Hebron de Barcelona.

Un 65% del pacients presentaven síndrome metabòlica, segons la definició del Programa Nacional d'Educació en Colesterol Panell III de Tractament en Adults (NCEP-ATP III), en la que es contempla la presència concomitant de tres situacions de les cinc següents: obesitat abdominal, hipertensió arterial, hiper-glucèmia en dejuni, hipetrigliceridèmia i concentracions baixes de la fracció de colesterol d'HDL (veure taula 5).

• Obesitat: perímetre abdominal > 88 cm en dones i > 102 cm en homes
• Triacilglicèrids \geq 150 mg/dL (\geq 1.7 mmol/L).
• Colesterol HDL < 40 mg/dL (< 1.03 mmol/L) en homes i < 50 mg/dL (< 1.29 mmol/L) en dones
• Pressió arterial \geq 130/85 mm Hg o diagnòstic previ d'hipertensió
• Glucosa basal \geq 100 mg/dL (\geq 5.6 mmol/L).

Taula 5. Definició de la Síndrome Metabòlica del Programa Nacional d'Educació en Colesterol (NCET-ATP-III) (National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III), 2004.

Aquestes alteracions bioquímiques i circumstàncies fenotípiques de l'obesitat, com hipertensió arterial, diabetis, etc. poden tenir, en un grau significatiu de casos, un denominador comú: els pacients presenten resistència a la insulina. Hem de comentar, que cap dels pacients seleccionats estaven rebent fàrmacs contra l'obesitat. En el nostre estudi, un 25% dels homes i un 20% de les dones presentaven *diabetes mellitus* tipus 2 i un d'ells, rebia insulina, com a tractament, i els set restants portaven pautaada metformina.

Tots el pacients presentaven un pes estable en els últims 3 mesos abans de la cirurgia.

Estabilitat patològica:

Es va valorar que tinguessin una estabilitat patològica, respecte a:

- Absència d'abús d'alcohol o drogues.
- Absència d'alteracions psiquiàtriques majors (esquizofrènia, psicosi, etc.), retràs mental, trastorns del comportament alimentari (bulímia nerviosa, etc.).
- Capacitat per comprendre els mecanismes pels quals es perd pes amb la cirurgia i entendre que no sempre es poden obtenir bons resultats.
- Comprendre que l'objectiu de la cirurgia no és aconseguir el pes ideal.
- Compromís d'adhesió a les normes de seguiment post-operatori.

Valoració clínica:

Es va valorar la història clínica dels pacients: antecedents patològics, antecedents quirúrgics (especialment els abdominals), malalties associades (HTA, diabetis, dislipèmies, SAOS, artropaties, cardiopaties, al·lèrgies, hàbits tòxics, etc.), es va avaluar l'entorn familiar i social, l'activitat física i els factors psicològics, es va realitzar una exploració física i una analítica general.

Valoració dietètica:

Es van valorar els hàbits alimentaris (tipus i freqüència de menjars, dinars, ingesta calòrica, etc.), així com, identificació de possibles trastorns de la ingesta (afartaments, anorèxia nerviosa, bulímia, etc.), també es va incloure una reeducació dels hàbits alimentaris, per adaptar-los a la seva nova situació després de la cirurgia.

Valoració psiquiàtrica:

La detecció de trastorns psiquiàtrics que contraindiquessin la cirurgia i el diagnòstic i tractament de condicionaments psicopatològics, que poguessin dificultar el compliment de dietes i el suport farmacològic per a seguiment de dietes es va realitzar a la Unitat de Psiquiatria de l'Hospital Universitari de la Vall d'Hebron.

Amb aquesta avaluació es detecten factors predictius psicosocials que interfereixin en l'eficàcia del procediment i determinar mitjançant l'exploració psicosocial la capacitat d'adaptació i adhesió al tractament.

Es van realitzar els següents qüestionaris d'avaluació:

1. Diagnòstic psiquiàtric segons DSM-IV-TR (eixos I y II)
2. Avaluació personalitat i psicopatologia: qüestionari ZKPQ

3. Avaluació de la Ansietat y Depressió: Estat/Trets (STAI E/R) (Spielberg, 1970), Inventari de Depressió (BDI) (Beck, 1979)
4. Avaluació de l'Autoestima: Escala de Autoestima (Rosenberg, 1965).
5. Qualitat de vida relacionada con la salut: Short-Form, SF-36. (Ware, 1992)
6. Rasgos psicológicos y comportamentales comunes a anorèxia y bulímia nerviosa: (Bulimic Investigatory Test Edinburg, BITE).
7. Inventari de Trastorns de la conducta alimentària, (EDI-2) (TEA, 1997)

Valoració neumològica:

Es van realitzar proves funcionals respiratòries, polisomnografia i gasometria arterial.

Valoració digestiva:

Es va realitzar una ecografia hepatobiliar per l'estudi de la mida del fetge, el grau d'esteatosi hepàtica i descartar litiasi biliar. També es va fer una fibrogastrososcòpia amb biòpsia antral, per valorar la presència d'hèrnia de hiatus, el reflux gastro-esofàgic, la gastritis crònica, l'úlcerà pèptica, les lesions tumorals i la infecció per *Helicobacter pylori*.

Valoració cardiològica:

Es va realitzar un electrocardiograma i un ecocardiograma (prèvia prescripció del facultatiu especialista).

Optimització pre-operatòria:

En l'optimització pre-operatòria del pacient s'inclou l'estabilització de les comorbiditats respiratòries, cardiovasculars i metabòliques. La pèrdua d'un mínim del 8% de l'excés de pes, amb una dieta molt baixa en calories, seguida durant

un mínim de 10 dies, ens permet reduir la mida i el grossor dels mesenteri i epipló i del fetge, que facilitaran i escurçaran el temps operatori i permetran la disminució de la mortalitat i de la taxa de complicacions postoperatòries. La durada de la dieta molt baixa en calories està en funció de l'IMC :

- IMC < 45 kg/m²: 10 dies
- IMC entre 45-55 kg/m²: 30 dies
- IMC > 55 kg/m²: 60-90 dies, fins aconseguir disminuir l'IMC a menys de 55 kg/m².

La dieta hipocalòrica (Very Low Caloric Diet) és una dieta de 614,5 Kcal / dia. Conté 49% de carbohidrats, 33% de proteïnes i 18% de lípids i es complementa amb un preparat poli-vitamínic i mineral.

Els criteris d'exclusió dels pacients van ser:

- Alcoholisme o drogodependències
- Psicosi
- Bulímia nerviosa
- Malalties orgàniques greus (inflamatores, infeccioses, hepàtiques, renals, cardíques o càncer)
- Retard mental
- Incapacitat de comprensió del que comporta la cirurgia bariàtrica

Per finalitzar aquest apartat que fa referència a la selecció dels pacients, volem fer constar que el protocol d'estudi va ser acceptat pel Comitè Ètic de l'Hospital i tots els pacients van donar, per escrit, el seu consentiment informat per participar en l'estudi, on el pacient declarava el coneixement i acceptació del risc quirúrgic, els canvis d'hàbit alimentari que comporta la intervenció i els controls mèdics, analítics, dietètics i psicològics que hauria de seguir.

3.2. Disseny experimental

L'estudi consisteix en el seguiment d'aquests pacients des d'un mes abans de l'operació fins a un any després d'aquesta. Es van prendre mostres de plasma, així com mesures antropomètriques, un mes abans de l'operació i ens referirem a aquestes mostres com "obès" o "OB".

Després de l'operació es van obtenir mostres de plasma i mesures antropomètriques a 1, 3, 6, 9 i 12 mesos post-cirurgia, i ens referirem a aquestes mostres utilitzant el número de mes que correspongui i una "M" (1M, 3M, 6M, 9M i 12M), respectivament.

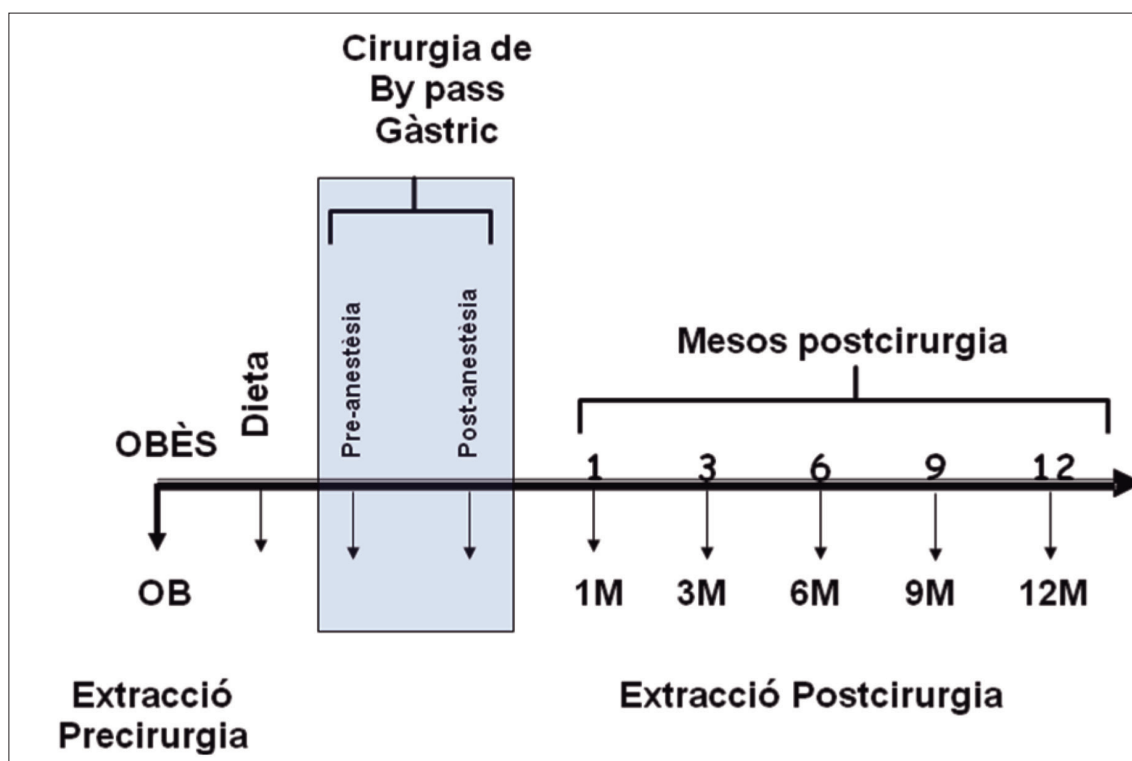


Figura 14. Disseny experimental i extracció de mostres.

A cada pacient se li van realitzar les següents determinacions:

- Mesura de dades antropomètriques, que es realitzava en les consultes de control del Servei d'Endocrinologia de l'Hospital Universitari de la Vall d'Hebron.

- En sèrum: glucosa, insulina, AST, ALT, proteïnes totals, GGT, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triacilglicèrids, IGF-1, cortisol, NEFA, proteïna C reactiva, adiponectina, glicerol, cossos cetònics, fosfolípids, proteïnes de fase aguda (CRP, PAI-1).
- En plasma: TPPA, TP, fibrinogen, ACTH, leptina, grelina, adiponectina, AT-III, Apolipoproteïna A1, Apolipoproteïna B100, Apo AIV, òxid nítric, PAI-1, grelina, leptina, corticotropina, activitat LPL, activitat HL, estudi bàsic de la coagulació.
- En sang total: perfil hematològic (sèrie vermella i sèrie blanca).

Extracció de les mostres

La mostres de sang es van obtenir a l'àrea d'extraccions del laboratori Clínic de l'hospital Universitari de la Vall d'Hebron. A cada pacient se li van realitzar 5 extraccions de sang venosa: abans de la intervenció quirúrgica, a un mes, als tres, al sis, als nou i 12 mesos posteriors a la cirurgia.

En cada extracció sanguínia efectuada, la sang es va recollir en 5 tubs diferents:

- dos tubs BD Vacutainer® de 9 mL amb gel inert (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ, EUA) que s'han utilitzat per mesurar les magnituds en sèrum. Aquests tubs, un cop format el coàgul (aproximadament 30 minuts) es van centrifugar a 3000 rpm durant 20 minuts a 4°C i es van processar o aliquotar i guardar a -80°C pel posterior processament.
- dos tubs BD Vacutainer® de 9 mL amb EDTA-k3 (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ, EUA) de recollida en fred que s'han utilitzat per fer totes les determinacions en plasma. Aquestes mostres es centrifugaven a 3000 rpm durant 20 minuts a 4°C i es van processar o aliquotar i guardar a -80°C pel posterior processament.

- un tub BD Vacutainer® de 5 mL amb EDTA-k3 (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ, EUA) per fer totes les determinacions en sang total i que es processaven el mateix dia de la l'extracció.
- Un tub BD Vacutainer® de 5 mL amb citrat sòdic, de concentració 0,123 M, (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ, EUA). Les mostres es van centrifugar a 3000 rpm durant 20 minuts a 4°C i les determinacions d'hemostàsia es van efectuar abans de dues hores després de l'extracció.

Procediment quirúrgic:

La intervenció quirúrgica que va ser realitzada en els pacients estudiats va ser la **Derivació gastroduodenal (bypass gàstric amb Y-de Roux)** per laparotomia.

La intervenció portada a terme a la Unitat de Cirurgia endocrina, bariàtrica i metabòlica del Servei de Cirurgia General i Aparell digestiu de l'Hospital Universitari de la Vall d'Hebron és de tipus mixte restrictiva i malabsortiva i, tècnica-ment, correspon a una modificació de la descripció original de Mason e ITo de 1967 [310] realitzada per laparotomia (cirurgia oberta). Hem de comentar, que, actualment, aquesta tècnica ja es realitza per via laparoscòpica, iniciada per Wittgrove al 1996 [311].

La tècnica es basa en la creació d'un petit reservori, a expenses de la curvatura menor gàstrica, aïllant la resta de l'estómac. La reconstrucció del trànsit es realitza mitjançant una nansa del jejú en Y-de Roux. No existeix una tècnica estandarditzada pel bypass gàstric [312], però la més utilitzada és la de Fobi [313] i Capella [303] on s'accepta que:

El reservori gàstric ha de tenir uns 15-30 cc a partir de la curvatura menor gàstrica i un diàmetre de l'estoma inferior a 2 cm, preservant la resta de l'estómac. Aquesta cirurgia té la capacitat d'afavorir la sacietat precoç, minimitzar la possibilitat de dilació amb el temps i reduir la producció local d'àcid.

La nansa del jejú en Y-de Roux ha de prevenir el reflux biliar [304], i la distància a la que es realitza la anastomosi amb l'íleum (**nansa comú**) s'adapta al grau d'obesitat (en els pacients estudiats es va realitzar a uns 80-100 cm de l'angle de Treitz, final del duodè).

Una de les dos nanses de la Y correspon a la **nansa alimentària** eferent, per on passen els aliments i la saliva; des del reservori gàstric cap a l'anastomosi, al peu de la nansa té una llargada aproximada de 100 cm. El següent segment de la Y és la **nansa biliopancreàtica** aferent, que construeix el segment "derivat", que en els nostres pacients té una llargada de 100 cm, en la que els aliments no entren en contacte amb la mucosa digestiva ni amb les secrecions biliopancreàtiques, i aquí es produeix una malabsorció important de greixos.

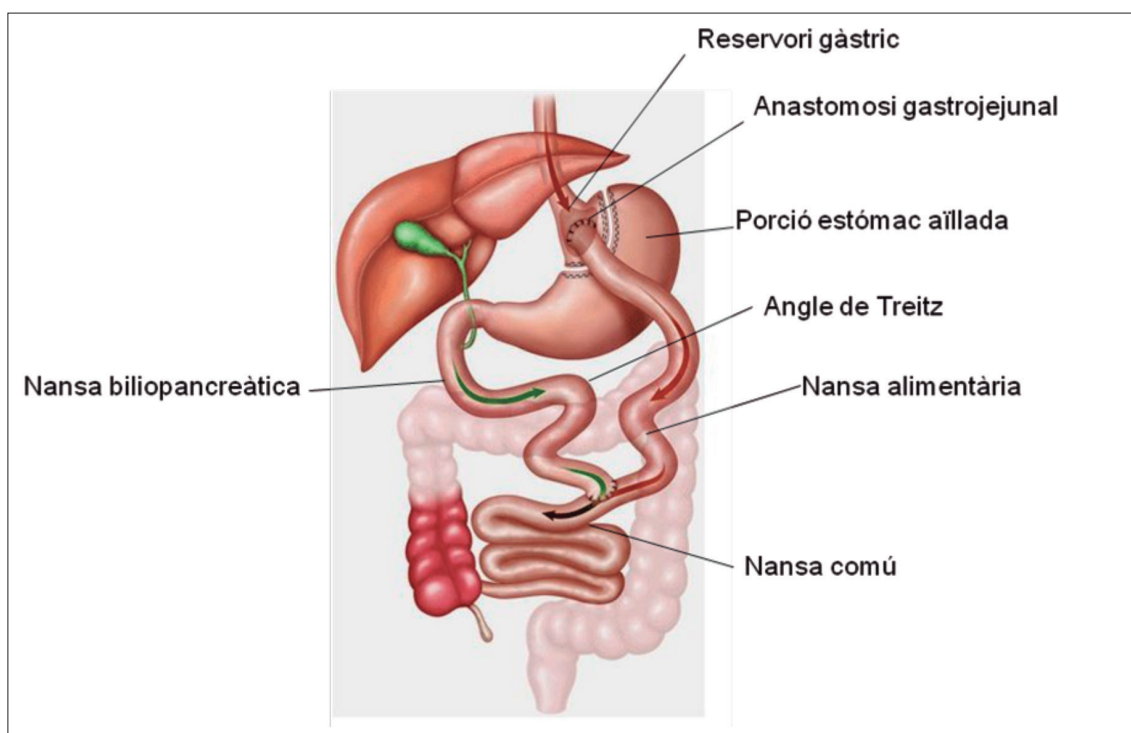


Figura 15. Bypass gàstric en Y-de Roux. S'indiquen els seus principals components. Adaptat de www.cirurgiabariatrica.com

Tractament post-cirurgia:

Un cop realitzada l'operació, es va realitzar una profilaxi amb antibiòtic (cefotina) per evitar infeccions, 40 mg d'enoxaparina (heparina de baix pes mo-

lecular), per evitar tromboembolismes, i ranitidina, com a protector gàstric. El tractament amb heparina es va continuar cada 12 hores durant els primers quinze dies després de la intervenció i, posteriorment, una sola dosi de 60 mg durant quinze dies més.

A tots els pacients se'ls hi va pautar vitamina B12 postcirurgia, cada 4 setmanes, via intramuscular. Un 50% dels pacients requereixen, generalment, a partir de l'any, suplement de vitamina D, una ampolla de 3 mg (calcidiol) cada 4 setmanes.

A la majoria de dones pre-menopàusiques se'ls hi va administrar ferro endovenós cada 3 mesos, la seva dosificació depèn de l'evolució analítica.

Dieta:

Durant el primer mes post cirurgia, els pacients van estar sotmesos a una **dieta líquida** (aigua, infusions, brou, etc. complementada amb preparats nutritius), per facilitar l'adaptació al reservori gàstric. Aquesta dieta consta de 810 Kcal, de les quals, aproximadament, el 45% prové d'hidrats de carboni, el 33% de les proteïnes i el 22% dels lípids.

Passats dos mesos, passen a ingerir una **dieta triturada** amb 844,5 Kcal, de les quals, el 41% prové dels hidrats de carboni, el 31% de les proteïnes i el 28% dels lípids. Finalment, després de 3 mesos de la intervenció, els pacients passen a una **dieta estàndard** de manteniment de 825 Kcal, de les quals, el 44% prové dels hidrats de carboni, el 34% de les proteïnes i el 22% dels lípids.

3.3. Determinacions realitzades

3.3.1. Mesures antropomètriques

La valoració antropomètrica és imprescindible en el pacient obès mòrbid per mesurar el seu grau d'obesitat. Els índex ponderals (pes/talla) i l'índex de Massa Corporal (IMC) s'utilitzen per classificar els pacients.

La composició corporal del pacient obès és diferent de la del pacient amb pes normal. Aquests pacients obesos es caracteritzen per un augment de la massa grassa i de la massa magra, en la que també incrementa l'aigua corporal total.

El **perímetre de la cintura** és un paràmetre imprescindible en la valoració clínica de tot pacient obès. Es mesura a l'alçada del punt mig, entre l'última costella i la cresta ilíaca, amb el pacient de peu i durant l'inspiració. S'estableix el punt de tall com a paràmetre de risc cardiovascular > 88 cm en la dona i 102 cm en l'home [314, 315].

El **perímetre del maluc** reflecteix la quantitat de greix subcutani dipositada en aquesta regió. Es mesura amb una cinta mètrica col·locada a la circumferència més ampla del maluc, a l'alçada del trocànter major del fèmur [314].

L'**índex cintura-maluc** és un indicador del patró de distribució del greix subcutani i es mesura dividint el perímetre de la cintura entre el perímetre del maluc. Es considera que per a les dones, un índex inferior a 0,9 és saludable, mentre que pels homes, ha de ser inferior a 1[316].

L'**índex de massa corporal** és calcula a partir del pes (mesurat amb una balança i amb els pacients amb roba interior i descalços) i l'alçada (mesurat amb un estadímetre i amb els pacients descalços i els talons junts) amb la fórmula de Quetelet [317], que permet classificar el grau d'obesitat dels pacients (taula 1).

$$\text{IMC} = \text{pes/talla}^2 \text{ (Kg/m}^2\text{)}$$

El càlcul de l'**excés de pes**, s'ha fet a partir de la diferència entre el pes real de l'individu i el pes teòric que hauria de tenir, segons les taules de la Metropolitan Life Insurance Company [318]. Les dades d'aquestes taules han estat obtingudes a partir d'uns 4 milions d'individus dels EUA i Canadà. Les taules proporcionen el pes "ideal" per a una alçada determinada, en funció del sexe i en funció de l'amplada del colze [319].

El percentatge de l'excés de pes s'ha calculat a partir de:

$$\text{(Pèrdua excés de pes als 12 mesos/Excés de pes)} \times 100$$

El càlcul de l'estimació del **percentatge de Greix Corporal** s'ha calculat segons la fórmula de Deuremberg i col·laboradors [320]:

$$\% \text{GREIX CORPORAL} = ((1,2 \times \text{IMC}) + (0,23 \times \text{EDAT}) - (10,8 \times \text{SEXE})) - 5,4$$

En el que segons el sexe s'utilitza una puntuació diferent: SEXE=1 HOMES, 0 DONES

L'estimació d'**àrea de greix total, subcutàni i visceral** en cm², una vegada fetes les determinacions antropomètriques en els pacients, s'ha calculat amb les equacions proposades per Bonora i col·laboradors [45]:

$$\text{GREIX TOTAL (cm}^2\text{)} = \text{GREIX SUBCUTANI} + \text{GREIX VISCERAL}$$

$$\text{HOMES: GREIX SUBCUTANI (cm}^2\text{)} = -621 + (9,37 \times \text{IMC}) + (5,51 \times \text{MALUC})$$

$$\text{DONES: GREIX SUBCUTANI (cm}^2\text{)} = -332,9 + (24,5 \times \text{IMC}) + (2,26 \times \text{EDAT})$$

$$\text{HOMES: GREIX VISCERAL (cm}^2\text{)} = -435,7 + (6,37 \times \text{CINTURA})$$

$$\text{DONES: GREIX VISCERAL (cm}^2\text{)} = -370,5 + (4,04 \times \text{CINTURA}) + (2,26 \times \text{EDAT})$$

(L'IMC s'ha de posar en Kg/m², l'edat en anys i les mesures de cintura i maluc en cm).

Estimació dels kilograms de greix:

$$\text{GREIX TOTAL} = (\% \text{GREIX CORPORAL} \times \text{PES CORPORAL en Kg}) / 100$$

$$\text{GREIX SUBCUTANI} = \text{Kg GREIX TOTAL} \times (\text{GREIX SUBCUTANI (cm}^2\text{)} / \text{GREIX TOTAL (cm}^2\text{)})$$

$$\text{GREIX VISCERAL} = \text{GREIX TOTAL (Kg)} - \text{GREIX SUBCUTANI (Kg)}$$

On el percentatge de greix total s'ha obtingut a partir de l'equació de Deurenberg i col·laboradors [320] i les àrees de greix subcutani i total, a partir de les equacions de Bonora i col·laboradors [45].

Els dipòsits subcutanis de greix abdominal estan ubicats immediatament per sota de la pell regional. El greix visceral està situat en la part interna de les cavitats corporals, envoltant òrgans, sobretot els abdominals, i està compost pel greix mesentèric i el greix dels epiplons.

3.3.2. Resistència a la insulina

La resistència a la insulina dels nostres pacients s'ha calculat seguint l'Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance (HOMA-IR) que es basa en un model matemàtic denominat “estructural”, proposat per Matthews i col·laboradors [220]. Els valors de glucèmia i insulinèmia s'obtenen després d'una nit de dejuni (tres determinacions consecutives a intervals de 5 minuts) i s'aplica la següent fórmula:

$$\text{HOMA-IR} = ((\text{Insulina (UI/L)} \times \text{Glucosa (mg/dL)}) / 405,1)$$

La classificació dins el grup de resistència a la insulina la trobem quan el càlcul de HOMA-IR ≥ 3.8 mU/L [321] i un promig de tres determinacions d'insulinèmia en dejuni ≥ 16.7 mU/L [322].

3.3.3. Determinació d'albúmina

Per a la determinació de la concentració d'albúmina en sèrum s'ha utilitzat un mètode colorimètric basat en el descrit per Doumas i col·laboradors [323]. L'albúmina present a la mostra s'uneix al verd de bromocresol en medi àcid. El complex que es forma té un màxim d'absorbància a 630 nm. La concentració d'aquest complex és directament proporcional a l'albúmina present a la mostra.

- El mètode presenta una linealitat de 1,5-6 g/dL, amb una imprecisió inferior a 3%.
- L'interval de referència establert és de 3,4-4,8 g/dL.

Reactius

Reactiu R1: Verd de bromocresol i amortiguador de succinat.

Sistema de mesura

Es fa servir l'analitzador AU5400 (Beckman Coulter, Brea-CA, EUA). L'aparell utilitza 1,6 µL de mostra, als que s'afegeixen 46 µL de Reactiu. Després de la incubació realitza una lectura de punt-final a 630 nm.

3.3.4. Determinació de bilirubina total

Per a la determinació de la concentració de bilirubina total en sèrum s'ha utilitzat un mètode colorimètric basat en el descrit per Jendrassik i Grof [324]. La bilirubina conjugada present al plasma reacciona amb una sal de diazoni estabilitzada, i la no-conjugada, reacciona amb la sal, mitjançant l'addició d'un catalitzador (cafeïna) per donar azobilirubina, la qual té un màxim d'absorbància a 540 nm. La concentració d'azobilirubina és directament proporcional a la bilirubina total de la mostra.

- El mètode presenta una linealitat de 0-30 mg/dL, amb una imprecisió inferior a 2%.
- L'interval de referència establert és de 0,25-0,97 mg/dL.

Reactius

Reactiu R1: Cafeïna i 3,5 tetrafluoroborat diclorofenildiazoni

Sistema de mesura

Es fa servir l'analitzador AU5400 (Beckman Coulter, Brea-CA, EUA). L'aparell utilitza 5 µL de mostra, als que s'afegeixen 25 µL de Reactiu. Després de la incubació realitza una lectura de punt-final a 540 nm.

3.3.5. Determinació de bilirubina esterificada

Per a la determinació de la concentració de bilirubina esterificada en sèrum s'ha utilitzat el mètode descrit per Ehrlich [325]. La bilirubina esterificada reac-

ciona amb una sal de diazoni, estabilitzada en un medi àcid, per formar azobilirubina, la qual té un màxim d'absorbància a 570 nm. La concentració d'azobilirubina és directament proporcional a la bilirubina esterificada de la mostra.

- El mètode presenta una linealitat de 0-30 mg/dL, amb una imprecisió inferior a 3,5%.
- L'interval de referència establert és de 0,1-0,48 mg/dL.

Reactius

Reactiu R1: 3,5 tetrafluoroborat diclorofenildiazoni

Sistema de mesura

Es fa servir l'analitzador AU5400 (Beckman Coulter, Brea-CA, EUA). L'aparell utilitza 2,5 µL de mostra, als que s'afegeixen 25 µL de Reactiu . Després de la incubació realitza una lectura de punt-final a 570 nm.

3.3.6. Determinació de glucosa

Per la determinació de la concentració de glucosa en sèrum s'utilitza el mètode comercial (OSR6521), enzimàtic, de la fosforilació amb hexoquinasa, recomanat per Barthelmani i col·laboradors [326]. S'obté glucosa 6-fosfat i difostat d'adenosina (ADP). La Glucosa-6 fosfat deshidrogenasa oxida la glucosa 6-fosfat produint NADH, aquest és proporcional a la concentració de glucosa a la mostra.

- El mètode presenta una linealitat de 10-800 mg/dL, amb una imprecisió inferior a 3,5%.
- L'interval de referència establert és de 71-110 mg/dL.

Reactius

- Reactiu R1: Hexoquinasa, ATP i ions magnesi
- Reactiu R2: Glucosa 6 fosfat deshidrogenasa

Sistema de mesura

Es fa servir l'analitzador AU5400 (Beckman Coulter, Brea-CA, EUA). L'aparell utilitza 1,6 µL de mostra, als que s'afegeixen 40 µL de Reactiu 1 i, posteriorment, 20 µl de Reactiu 2. Després de la incubació realitza una lectura de punt-final a 340 nm.

3.3.7. Determinació d'insulina

Per la valoració de la concentració sèrica d'insulina, s'ha utilitzat un mètode enzimàtic immunoquimioluminiscent indirecte (fosfata alcalina amb l'addició d'un substrat quimiluminiscent, que és l'éster de fosfat d'adamantil dioxà), amb dos llocs d'unió dirigits contra la molècula d'insulina i en fase sòlida. El complex unit i l'emissió de fotons mesurats per un luminòmetre, es proporcional a la concentració d'insulina de la mostra. Inclou una incubació de 60 minuts a 37°C i un cop afegit el substrat quimioluminiscent i es genera una senyal proporcional a l'enzim unit.

- Presenta una linealitat de 2-300 mUI/L i té una imprecisió inferior a 6,5%.
- L'interval de referència establert en el nostre laboratori és de 4-23 mUI/L.

Reactius

Reactiu R1: fosfatasa alcalina d'intestí de vedella conjugada amb anticossos policlonals d'ovella anti-insulina i fosfatasa alcalina d'intestí de vedella conjugada amb anticossos monoclonals de ratolí anti-insulina en solució tampó.

Sistema de mesura

Es fa servir l'analitzador Immulite 2500 (Siemens Medical Solutions Diagnostics, Los Angeles, CA, EUA). L'aparell utilitza 100 µL de mostra, després d'una incubació de 60 minuts amb el reactiu, realitza una lectura al luminòmetre.

3.3.8. Determinació de Creatinini

Per a la determinació de la creatinina en sèrum s'ha utilitzat un mètode colorimètric basat en el descrit per Jaffe i col·laboradors [327]. La creatinina present a la mostra reacciona amb el picrat alcalí dels reactius i forma un complex creatinina-picrat. Aquest complex té un pic d'absorbància a 510 nm.

- El mètode presenta una linealitat de 0,06-25 mg/dL, amb una imprecisió inferior a 2,0%.
- L'interval de referència establert és de 0,66-1,10 mg/dL.

Reactius

- Reactiu R1: Hidròxid sòdic.
- Reactiu R2: Àcid pícric.

Sistema de mesura

Es fa servir l'analitzador AU5400 (Beckman Coulter, Brea-CA, EUA). L'aparell utilitza 8 µL de mostra, als que s'afegeixen 48 µL de Reactiu 1 i, posteriorment, 48 µL de Reactiu 2. Després de la incubació realitza una lectura de punt-final a 340 nm.

3.3.9. Determinació d'aspartat aminotransferasa

La determinació de l'aspartat aminotransferasa o transaminasa glutàmic-oxalacètica (AST o GOT) en sèrum s'ha realitzat mitjançant un kit comercial (OSR6509) de la casa Beckman Coulter, basat en les recomanacions de la Federació Internacional de Química Clínica (IFCC) [328]. S'ha utilitzat un mètode enzimàtic descrit per Karmen i col·laboradors [329], amb les modificacions de Gella i col·laboradors [330]. L'AST (EC 2.6.1.1.) catalitza la transaminació de l'aspartat i del 2-oxoglutarat, formant L-glutamat i oxalacetat. L'adició de fosfat de piri-doxal a la mescla reactiva ens garanteix la màxima activitat catalítica de l'AST.

La malato-deshidrogenasa (MDH) redueix l'oxalacetat a L-maltat i el NADH es transforma en NAD⁺. Es mesura la pèrdua de l'absorbància deguda al consum de NADH. El piruvat endogen s'elimina mitjançant la reacció de la lactat deshidrogenasa (LDH) durant el període d'incubació.

- El mètode presenta una sensibilitat de 1 UI/L, una linealitat de 3-1000 UI/L i una imprecisió interdiària mitjana inferior a 4,5%.
- L'interval de referència establert és de 12-40 UI/L.

Reactius

- Reactiu R1: LDH, L-aspartat, 2-oxoglutarat, fosfat de piridoxal
- Reactiu R2: malat-deshidrogenasa

Sistema de mesura

Es fa servir l'analitzador AU5400 (Beckman Coulter, Brea-CA, EUA). L'aparell utilitza 5 µL de mostra, als que s'afegeixen 33 µL de Reactiu 1 i, posteriorment, 33 µL de Reactiu 2. La pèrdua d'absorbància, atribuïble al consum de NADH, quantificada a 340 nm, és proporcional a l'activitat de l'AST de la mostra.

3.3.10. Determinació d'alanina aminotransferasa

La determinació de l'alanina aminotransferasa o transaminasa glutàmic-pirúvica (ALT o GPT) en sèrum s'ha realitzat mitjançant un kit comercial (OSR6507) de la casa Beckman Coulter, basat en les recomanacions de la Federació Internacional de Bioquímica Clínica [331]. S'ha utilitzat un mètode enzimàtic descrit per Henley i Pollard [332], amb les modificacions de Gella i col·laboradors [330]. L'ALT (EC 2.6.1.2) catalitza la transaminació de l'alanina a 2-oxoglutarat, formant piruvat i glutamat. L'adició de fosfat de piridoxal a la mescla reactiva produeix la màxima activitat catalítica de l'ALT. La reacció del piruvat amb el NADH, catalitzada per la lactat deshidrogenasa (LDH), produeix lactat i NAD⁺. La mesura de

l'absorbància causada pel consum de NADH, quantificada a 340 nm, es proporcional a l'activitat de l'ALT de la mostra. El piruvat endogen s'elimina mitjançant la reacció de la lactat deshidrogenasa (LDH) durant el període d'incubació.

- El mètode presenta una sensibilitat de 1 UI/L, una linealitat de 3-500 UI/L i presenta una imprecisió interdiària mitjana inferior a 4,5%.
- L'interval de referència establert és de 8-44 UI/L.

Reactius

- Reactiu R1: LDH, L-alanina, 2-oxoglutarat, fosfat de piridoxal
- Reactiu R2: Lactat deshidrogenasa

Sistema de mesura

Es fa servir l'analitzador AU5400 (Beckman Coulter, Brea-CA, EUA). L'aparell utilitza 5 µL de mostra, als que s'afegeixen 50 µL de Reactiu 1 i, posteriorment, 25 µL de Reactiu 2. La pèrdua d'absorbància, atribuïble al consum de NADH, quantificada a 340 nm, és proporcional a l'activitat de l'ALT de la mostra.

3.3.11. Determinació de proteïnes totals

S'ha utilitzat un mètode comercial colorimètric (OSR6232), basat en Weichselbaum i col·laboradors [333]. Els ions cúprics de les dissolucions alcalines, reaccionen en presència de les proteïnes i els polipèptids que contenen un mínim de dos enllaços peptídics, produint un compost de color violeta. L'absorbància d'aquest compost a 540/660 nm és directament proporcional a la concentració proteica de la mostra.

- El mètode presenta una sensibilitat de 0,08 g/dL, una linealitat de 3-12 g/dL i presenta una imprecisió interdiària mitjana inferior a 0,9%.
- L'interval de referència establert és de 6,61-8,01 g/dL.

Reactius

- Reactiu R1: sulfat de coure.
- Reactiu R2: hidròxid sòdic, tartrat sòdic potàssic, iodur potàssic.

Sistema de mesura

Es fa servir l'analitzador AU5400 (Beckman Coulter, Brea-CA, EUA). L'aparell utilitza 5 µL de mostra, als que s'afegeixen 33 µL de Reactiu 1 i, posteriorment, 33 µL de Reactiu 2. Després de la incubació, realitza una lectura de punt-final a 540 nm.

3.3.12. Determinació de fosfatasa alcalina

Per a la determinació de la fosfatasa alcalina (EC 3.1.3.1) s'ha utilitzat el mètode descrit per Kay [334], amb les modificacions de Bessey i col·laboradors [335]. La fosfatasa alcalina, present a la mostra, hidrolitza el p-nitrofenil fosfat, en presència d'ions zinc, magnesi i 2-amino-2-metil-1-propanol i dona p-nitrofenol, aquest es quantifica bicromàticament a 410/480 nm i és directament proporcional a l'activitat de la fosfatasa alcalina de la mostra.

- El mètode presenta una linealitat de 5-1500 UI/L i presenta un imprecisió interdiària mitjana inferior a 2%.
- L'interval de referència establert és de 20-90 UI/L.

Reactius

- Reactiu R1: 2-amino-2-metil-1propanol, p-nitrofenilfosfat.
- Reactiu R2: sulfat de zinc i acetat de magnesi.

Sistema de mesura

Es fa servir l'analitzador AU5400 (Beckman Coulter, Brea-CA, EUA). L'aparell utilitza 1,8 µL de mostra, als que s'afegeixen 36 µL de Reactiu 1 i pos-

teriorment 36 µl de Reactiu 2. Després de la incubació realitza la lectura a 410 nm.

3.3.13. Determinació de γ -glutamil transferasa (GGT)

Per quantificar la γ -glutamil-transferasa (EC 2.3.2.2) en sèrum s'ha utilitzat un reactiu comercial (ORS6120) de Beckman Coulter i un mètode colorimètric, seguint les recomanacions de la IFCC [336]. El mètode enzimàtic està basat en el descrit per Persijn i col·laboradors [337] on la GGT catalitza la transferència del grup γ -glutàmic, entre el substrat (γ -glutamil-3-carboxil-4-nitroanilida) i la glicilglicina, produint-se 5-amino-2-nitrobenzoat. El canvi d'absorbància, de 410 a 480 nm, degut a la formació de 5-amino-2-benzoat, és directament proporcional a l'activitat de la GGT de la mostra.

- El mètode presenta una linealitat de 5-1200 UI/L i presenta un imprecisió interdiària de 0,95%.
- L'interval de referència establert és de inferior a 55 UI/L.

Reactius

- Reactiu R1: L- γ -glutamil-3-carboxi-4-nitroanilida
- Reactiu R2: Glicilglicina

Sistema de mesura

Es fa servir l'analitzador AU5400 (Beckman Coulter, Brea-CA, EUA). L'aparell utilitza 4 µL de mostra, als que s'afegeixen 64 µL de Reactiu 1 i, posteriorment, 64 µl de Reactiu 2. Després d'una incubació realitza la lectura de 410 a 480 nm.

3.3.14. Determinació de colesterol total

S'ha utilitzat un kit que fa servir un mètode enzimàtic, basat en Allain i col·laboradors [338], en aquest, és produeixen una sèrie de reaccions encadenades que permeten la detecció colorimètrica de colesterol, a 540 i 600 nm.

A la primera reacció una colesterol esterasa trenca els esters de colesterol en àcids grassos i colesterol lliure, el qual es converteix en colesterol-3-ona per acció d'una colesterol oxidasa, que també produeix com a segon producte peròxid d'hidrogen. Aquest, és utilitzat per una peroxidasa, per generar un compost quinònic de color, partint de la 4-aminofenazona i del fenol continguts en la barreja de reacció del kit, el qual presenta un pic d'absorbància a 540/600 nm. La quantificació del nivell de colesterol total en plasma es directament proporcional a la seva absorbància a 540 nm.

- El mètode presenta una linealitat de 20-700 mg/dL, amb una imprecisió inferior a 2%.
- L'interval de referència establert és de 125-200 mg/dL.

Reactius

- 4-aminoantipirina, fenol, colesterol esterasa, colesterol oxidasa i peroxidasa.

Sistema de mesura

Es fa servir l'analitzador AU5400 (Beckman Coulter, Brea-CA, EUA). L'aparell utilitza 3 µL de mostra, als que s'afegeixen 45 µL de Reactiu 1. Després d'una incubació, realitza una lectura de punt-final a 540 nm.

3.3.15. Determinació del colesterol d'HDL (cHDL)

Per a la determinació de la concentració del cHDL s'ha utilitzat un mètode colorimètric enzimàtic. L'apoB present als quilomicrons, a les VLDL i a les LDL és reconeguda per l'anticòs anti-apoB del primer reactiu del kit, d'aquesta manera, els complexos antígen-anticòs que es formen, aconseguen bloquejar les reaccions enzimàtiques que tenen lloc en les lipoproteïnes quan s'afegeix el segon reactiu. Amb l'addició del segon reactiu, el colesterol de les HDL, per acció de la colesterol esterasa, es transforma en àcids grassos i colesterol lliure, el qual passa a colest-4-en-3-ona, per acció de la colesterol oxidasa, reacció en

la que té lloc la formació de peròxid d'hidrogen. Aquest peròxid, gràcies a l'acció de la peroxidasa, reacciona amb un cromogen (el F-DAOS), que genera un producte que pot ser detectat a 600 nm. La concentració d'aquest producte és proporcional al contingut de cHDL de la mostra.

- L'interval de referència establert és >40 mg/dL.
- El mètode té una linealitat de 2-180 mg/dL i una imprecisió interdiària inferior a 1,7%.

Reactius

- Reactiu R1: anticossos de la lipoproteïna anti-humana.
- Reactiu R2: colesterol esterasa, colesterol oxidasa i peroxidasa

Sistema de mesura

Es fa servir l'analitzador AU5400 (Beckman Coulter, Brea-CA, EUA). L'aparell utilitza 1,6 µL de mostra, als que s'afegeixen 144 µL de Reactiu 1 i, posteriorment, 48 µL de Reactiu 2. Després de la incubació realitza una lectura de punt-final a 600 nm.

3.3.16. Determinació de colesterol d'LDL (cLDL)

Per a la determinació del cLDL s'ha utilitzat la fórmula descrita per Friedewald i col·laboradors [339]. Aquesta fórmula utilitza les concentracions de C_T (mg/dL), cHDL (mg/dL) i TAG (mg/dL), on s'assumeix que la relació de colesterol / triacilglicèrids de les VLDL és constant:

$$\mathbf{cLDL \text{ (mg/dL)} = \text{colesterol total} - \text{cHDL} - (\text{triacilglicèrids} / 5)}$$

Aquesta fórmula s'utilitza en els casos en que la concentració de TAG a plasma és inferior a 250 mg/dL. Quan la concentració de TAG és superior a 250 mg/dL s'utilitza el procés de separació seqüencial de lipoproteïnes per ultracentrifuga-

ció, descrit per Havel i col·laboradors i adaptat per Rodríguez-Sureda i col·laboradors [340, 341], amb el que se separen les diferents lipoproteïnes del plasma, augmentant amb NaCl la densitat del solvent en la que es troba diluït el plasma i, després d'una ultracentrifugació i precipitació (cVLDL), es valora posteriorment el colesterol en la fracció aïllada.

- L'interval de referència establert és < 130 mg/dL.

3.3.17. Determinació de triacilglicèrids

El mètode es basa en el de Fossati i col·laboradors [342]. Els TAG són hidrolitzats enzimàticament, mitjançant una lipasa, a àcids grassos i glicerol, el qual, mitjançant dues reaccions, dona lloc a dihidroxiacetona fosfat i peròxid d'hidrogen, que és utilitzada per la peroxidasa per formar un compost quinònic cromòfor, a partir de la 4-aminofenazona i la dimetil anilina, presents al reactiu, i genera un producte (quinonaimina), amb un màxim d'absorbància a 660 nm. La concentració d'aquest producte és proporcional al contingut de TAG de la mostra.

- Presenta una linealitat de 10-1000 mg/dL i té una imprecisió inferior a 2%.
- L'interval de referència establert en el nostre laboratori és de 43-200 mg/dL.

Reactius

- Reactiu R1: lipases
- Reactiu R2: glicerol cinases, peroxidasa, oxidases.

Sistema de mesura

Es fa servir l'analitzador AU5400 (Beckman Coulter, Brea-CA, EUA). L'aparell utilitza 1,6 µL de mostra, als que s'afegeixen 66 µL de Reactiu 1 i, posteriorment, 17 µL de Reactiu 2. Després de la incubació realitza una lectura de punt-final a 660 nm.

3.3.18. Determinació de fosfolípids

Per a la determinació dels fosfolípids s'ha utilitzat un mètode enzimàtic colorimètric basat en el descrit per Takayama i col·laboradors [343]. Els fosfolípids presents a la mostra (dels quals la fosfatidil-colina, la lisofosfatidil-colina i l'esfingomielina representen el 95%) es trenquen per acció de la fosfolipasa-D, alliberant colina que, per acció de la colina oxidasa, es transforma en betaïna i peròxid d'hidrogen. Aquest peròxid, reacciona amb la 4-aminoantipirina i l'àcid tribromo hidroxibenzoic (TBHBA), per acció de la peroxidasa, i dóna un producte amb un màxim d'absorbància a 570 nm. La concentració d'aquest producte és proporcional al contingut de fosfolípids de la mostra.

-Presenta una linealitat de 5-1000 mg/dL i té una imprecisió inferior a 3%.

- L'interval de referència establert en el laboratori és de 155 a 275 mg/dL.

Reactius

- Kit Fosfolípids F.S. (DiaSys Diagnostic Systems GmbH, Holzheim; Alemanya). Components del kit:
- Reactiu R1: tampó Tris pH 8, TBHBA i l'enzim colina oxidasa.
- Reactiu R2: tampó Tris pH 8, 4-aminoantipirina i els enzims fosfolipasa-D i peroxidasa.
- Calibrador de fosfolípids 4 mM.
- Control intern: TrulabL (DiaSys Diagnostic Systems GmbH, Holzheim; Alemanya).

Sistema de mesura

S'han processat amb el kit de DiaSys en l'autoanalitzador Metrolab 2300 (RAL, Sant Joan Despí, Espanya). L'aparell utilitza 20 µL de mostra, als que s'afegeixen

240 µL de Reactiu 1 i passats 5 minuts, s'afegeixen 60 µL de Reactiu 2. Després de la incubació realitza una lectura de punt-final 550 nm.

3.3.19. Determinació d'ions: sodi, potassi i clorur

Per a la determinació dels ions sodi, potassi i clorur s'ha utilitzat un mètode basat en el que descriu Tietz i col·laboradors [344]. Es desenvolupa un potencial elèctric adaptat a cada ió, segons l'equació de Nerst. Quan es compara amb un patró intern, el potencial elèctric es pot convertir en voltatge i aquest en concentració. Les mesures es duen a terme al mòdul ISE de l'autoanalitzador AU5400, que utilitza una membrana d'èter corona (polièters cíclics capaços de formar complexos amb diversos metalls de forma selectiva) per a la determinació del sodi i del potassi, i una de policlorur de vinil per a la determinació dels ions clorur.

- Presenta una linealitat pel sodi de 50-200 mmol/L, pel potassi de 1-10 mmol/L i pel clorur de 50-200 mmol/L, tots els presenten una imprecisió inferior a 1%.
- L'interval de referència establert en el nostre laboratori és de 136,6 a 143,8 mM pels ions sodi, de 3,7 a 4,9 mM pels ions potassi i de 99 a 109 mM pels ions clorur.

Reactius

Elèctrode de referència, elèctrode Na⁺ K⁺ i Cl⁻

Sistema de mesura

Es fa servir l'analitzador AU5400 (Beckman Coulter, Brea-CA, EUA). L'aparell quantifica, indirectament, les concentracions de sodi, potassi i clorur.

3.3.20. Determinació de glicerol

Per a la determinació del glicerol s'ha utilitzat un mètode enzimàtic espectrofotomètric, en el rang ultraviolat, basat en el mètode descrit per Garland i col·la-

boradors [345]. El glicerol present a la mostra, en presència d'ATP, es transforma en glicerol-3-fosfat, per acció de la glicerol-quinasa. En el següent pas, el glicerol-3-fosfat es transforma en dihidroxiacetona, per acció de la glicerol-3-fosfat deshidrogenasa. Aquesta darrera reacció porta acoblada la reducció del NAD^+ a NADH , el qual té absorbància a 340 nm. L'increment d'absorbància a 340 nm, com a conseqüència de la formació d' NADH , és proporcional al contingut de glicerol de la mostra.

- Presenta una linealitat de 5 a 300 $\mu\text{mol/L}$ i té una imprecisió inferior a 7%.

- L'interval de referència establert és de 9,99 a 99,9 $\mu\text{mol/L}$.

Reactius

- HClO_4 60% p/v (Panreac)
- Tampó glicina-hidracina (GHB)
- Glicina 0.2M (Roche)
- Hidròxid d'hidracina 1-hidrat 1M (Merk)
- $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 2 mM (Panreac)
- ATP 50 mM (Sigma-Aldrich)
- NAD^+ 20 mM (Sigma-Aldrich)
- Glicerol (Panreac)
- Glicerol-quinasa (GK) 500 u/mL (Sigma)
- Glicerol deshidrogenasa (GDH) 1700U (Roche)

Sistema de mesura

Per poder realitzar aquesta tècnica, és necessària la prèvia desproteïnitació de les mostres, afegint àcid perclòric 60% (v/v) en una proporció 70:3 (mostra:à-

cid, v/v, tenint en compte que es recuperaran 2/3 del volum de mostra inicial). Tot seguit es vortegen les mostres durant uns segons i es centrifuguen a 13000 rpm durant 30 minuts a 4°C. Tot seguit, es recullen els sobrenedants i es dilueixen entre 1/4 i 1/6 en tampó GHB. Les mostres es processen en una placa de 96 pouets.

Es va preparar una corba de calibració, a partir de la solució mare de glicerol 2,26 mM, fent un banc de dilucions en tampó GHB a les següents concentracions: 0, 5, 10, 25, 50, 150 i 300 µM.

S'apliquen 50 µL de la corba de calibració, per triplicat, 50 µL dels controls interns diluïts 1/3 per duplicat i 50 µL de mostra diluïda per duplicat. Seguidament s'afegeixen 160 µL de barreja de reacció a cada pou i s'incuba la placa, protegida de la llum, durant 5 minuts a 25°C amb agitació suau. Transcorregut aquest temps, es llegeix l'absorbància de la placa a 340 nm, mitjançant el lector Tecan Sunrise, per saber la quantitat basal d'NADH ($Abs_{inicial}$). A continuació, es dilueix la GK 1/10 en aigua destil·lada i, ràpidament, s'afegeixen 6 µL a cada pouet i s'incuba de nou la placa, protegida de la llum, durant 5 minuts a 25°C en agitació. Tot seguit es va deixar la placa 30 minuts més, protegida de la llum i sense agitació. Finalment, després d'una nova agitació de 5 minuts, es va llegir l'absorbància de la placa a 340 nm (Abs_{final}) mitjançant el lector Tecan Sunrise.

La diferència d'absorbància entre l' Abs_{final} i l' $Abs_{inicial}$ es correspon a la reducció de l'NAD⁺ a NADH. Es determina la concentració de glicerol de les mostres interpolant l'increment d'absorbància de cada mostra ($Abs_{final} - Abs_{inicial}$) a la recta de calibració i es corregeix la concentració obtinguda pel factor de dilució.

3.3.21. Determinació d'àcids grassos no esterificats (NEFA)

Per a la determinació dels NEFA s'ha utilitzat un mètode enzimàtic colorimètric basat en el mètode descrit per Shimizu i col·laboradors [346]. Els NEFA presents a la mostra, per acció de l'acil-CoA sintetasa, es transformen en els seus

respectius acil-CoA, en una reacció depenent d'ATP. Els acil-CoA produïts, per acció de l'acil-CoA oxidasa, s'oxiden als seus respectius enoil-CoA, generant en la mateixa reacció, peròxid d'hidrogen. Aquest peròxid, gràcies a l'acció de la peroxidasa, reacciona amb el reactiu de Trinder i es genera un producte (quinonaimina) amb un màxim d'absorbància 550 nm. La concentració d'aquest producte és proporcional al contingut de NEFA de la mostra.

- El mètode presenta una linealitat de 0,01 mM a 4,00 mM de NEFA i una imprecisió inferior a 1,5%.
- L'interval de referència establert és de 0,25 a 0,5 mM.

Reactius

- Kit NEFA F.S. (DiaSys Diagnostic Systems GmbH, Holzheim; Alemanya).

Components del kit:

- Reactiu R1: conté tampó de Good a pH 7, coenzim A, ATP, l'enzim acil-CoA sintetasa, $MgCl_2$ i component d'acoblament de Trinder.
- Reactiu R2: conté tampó de Good a pH 7, els enzims acil-CoA oxidasa i peroxidasa i component d'acoblament de Trinder.
- Solució mare de NEFA 1 mM (DiaSys Diagnostic Systems GmbH; Holzheim, Alemanya).
- Control intern: TrulabL (DiaSys Diagnostic Systems GmbH; Holzheim, Alemanya).

Sistema de mesura

S'han processat amb el kit de DiaSys en l'autoanalitzador Metrolab 2300 (RAL, Sant Joan Despí, Espanya). L'aparell utilitza 5 μ L de mostra, als que s'afegeixen 250 μ L de Reactiu 1 i, passats 3 minuts, s'afegeixen 60 μ L de Reactiu 2. Després

d'una incubació de 10 minuts realitza una lectura de punt-final bicromàtica a 546/600 nm.

3.3.22. Determinació de cossos cetònics

La determinació dels cossos cetònics s'ha realitzat de forma indirecta mitjançant la quantificació del β -hidroxibutiria. Aquesta mesura està basada en el mètode enzimàtic descrit per Kientsch-Engel i col·laboradors. El β -hidroxibutirat present a la mostra es transforma en aceto-acetat per acció de la β -hidroxibutirat-deshidrogenasa. En la reacció es forma NADH^+ que reacciona amb un compost oxidat (NTB) per acció de la diaforasa. L'NTB reduït té un màxim d'absorbància a 550 nm. La concentració d'aquest compost reduït és proporcional al contingut de cossos cetònics de la mostra.

-El mètode presenta una linealitat de 0,08 mM a 1,6 mM de β -hidroxibutirat i una imprecisió inferior a 5%.

- L'interval de referència establert és d'un valor discriminant de 0,4 mM.

Reactius

- Kit β -hidroxibutirat F.S. (DiaSys Diagnostic Systems GmbH, Holzheim; Alemanya).

Components del kit:

- Reactiu R1: tampó a pH 8,4, enzim β -hidroxibutirat-deshidrogenasa i diaforasa
- Reactiu R2: NAD, àcid oxàlic i NTB
- Calibrador β -hidroxibutirat 1 mM
- Controls interns: Gernorm i Gerpath (Gernon, Ra; Sant Joan Despí, Espanya).

Sistema de mesura

Les mostres s'han processat amb el kit de DiaSys en l'autoanalitzador Metrolab 2300 (RAL, Sant Joan Despí, Espanya). L'aparell utilitza 8 µL de mostra, als que s'afegeixen 300 µL de Reactiu 1 i, passats 3 minuts, s'afegeixen 75 µL de Reactiu 2. Després de la incubació realitza una lectura de punt-final a 550 nm.

3.3.23. Determinació de apolipoproteïna A1 (apoA1)

Per a la determinació de la concentració d'apoA1 en plasma s'ha utilitzat un mètode turbidimètric basat en el descrit per Marcovina i Alberts [347]. L'apoA1 present a la mostra, s'uneix a l'anticòs anti-apoA1 que conté el kit, els complexos antígen-anticòs formen partícules molt petites que queden suspeses en el líquid de reacció augmentant la turbidesa de la mostra, que és detectada a 600 nm. L'absorbància de la mostra a aquesta longitud d'ona és proporcional a la quantitat de apoA1 present a la mostra.

- El mètode presenta una linealitat de 10-300 mg/dL i té una imprecisió inferior a 3%.
- L'interval de referència establert en el nostre laboratori és de 90-200 mg/dL.

Reactius

- Apolipoproteïna A1 mètode turbidimètric (Gernon, RAL; Sant Joan Despí, Espanya), que conté:
 - Reactiu 1: tampó Tris, polietilen-glicol 6000, NaCl.
 - Reactiu 2: antisèrum anti-ApoA1 humana en tampó HEPES pH 7.4.
- Apolipoproteïns A1 & B calibradors KIT (DIAGAM; Ghislengheim, Bèlgica).
- Apolipoproteïns A1 & B control (DIAGAM; Ghislengheim, Bèlgica).

Sistema de mesura

Les mostres s'han processat amb el kit de Gernon en l'autoanalitzador Metro-lab 2300 (RAL, Sant Joan Despí, Espanya). L'aparell utilitza 16 µL de mostra, als

que s'afegeixen 200 µL de Reactiu 1 i, passats 20 segons, s'afegeixen 40 µL de Reactiu 2. Després d'una incubació de 5 minuts realitza una lectura de punt-final a 600 nm.

3.3.24. Determinació de l'apolipoproteïna B100 (apoB)

Per a la determinació de la concentració apoB en plasma s'ha utilitzat un mètode turbidimètric basat en el descrit per Marcovina i Alberts [347]. L'apoB present a la mostra s'uneix a l'anticòs anti-apoB que conté el kit, els complexos antígen-anticòs formen partícules molt petites que queden suspeses en el líquid de reacció augmentant la turbidesa de la mostra, que és detectada a 340 nm. L'absorbància de la mostra a aquesta longitud d'ona és proporcional a la quantitat de apoB present a la mostra.

- Presenta una linealitat de 10-300 mg/dL i té una imprecisió inferior a 4%.
- L'interval de referència establert és de 60 a 133 mg/dL.

Reactius

- Apolipoproteïna B mètode turbidimètric (Gernon, RAL; Sant Joan Despí, Espanya), que conté:
 - Reactiu 1: tampó Tris, polietilen-glicol 6000, polietilen-glicol 3500, NaCl.
 - Reactiu 2: antisèrum anti-ApoB humana en tampó HEPES pH 7.4.
- Apolipoproteïns A1 & B calibradors KIT (DIAgAM; Ghislengheim, Bèlgica).
- Apolipoproteïns A1 & B control (DIAgAM; Ghislengheim, Bèlgica).

Sistema de mesura

Les mostres s'han processat amb el kit Gernon en l'autoanalitzador Metrolab 2300 (RAL, Sant Joan Despí, Espanya). L'aparell utilitza 20 µL de mostra, als que s'afegeixen 200 µL de Reactiu 1 i, passats 30 segons, s'afegeixen 40 µL de Re-

actiu 2. Després d'una incubació de 6,6 minuts realitza una lectura de punt-final a 340 nm.

3.3.25. Determinació de l'apolipoproteïna AIV (apo AIV)

Per dur a terme la immunodetecció d'apo AIV, s'ha utilitzat la combinació de dues tècniques: l'electroforesi en condicions desnaturalitzants en gels d'acrilamida (SDS-PAGE) i el Western Blot.

L'SDS-PAGE és una electroforesi en condicions desnaturalitzants que permet separar proteïnes segons el seu pes molecular. La tècnica es basa en l'ús d'un detergent aniònic, l'SDS, que desnaturalitza les proteïnes i se'ls hi uneix produint una càrrega neta negativa proporcional a la seva massa. Per garantir que les proteïnes en solució es mantenen en la seva estructura primària, és necessària l'addició d'un agent reductor com el β -mercaptoetanol o el ditiotreitòl (DTT), que trenquen els ponts disulfur i eviten que la conformació de la proteïna interfereixi en la seva migració a través del gel. D'aquesta manera es pot assumir que la distància que recorre una proteïna en el gel està directament relacionada amb el seu pes molecular.

El Western blot és una tècnica que permet detectar proteïnes de forma específica, basant-se en l'especificitat de la unió d'un anticòs al seu antígen. La detecció es fa sobre una membrana en la que s'han transferit les proteïnes, després d'haver estat separades per electroforesi. Es combinen dos anticòsos, el primari, que detecta de forma específica la proteïna d'interès i el secundari, que detecta de forma específica l'anticòs primari i que porta unida una peroxidasa, aquesta reacciona amb un compost luminescent i permet la detecció indirecta de la proteïna d'interès.

Reactius

- Tampó fosfat salí 1x (PBS), ph 7,4.
- Tampó de mostra Tris-HCl

- Tampó d'electroforesi 1x
- Tampó de transferència 1x
- Tampó de bloqueig (BSA fracció V de Cohn 2% (p/v) (Sigma) en PBS 1x
- Tampó de rentat (Tween-20 0,25% (v/v) (Sigma) en PBS 1x
- Gel concentrador
- Gel separador
- Anticòs primari: antisèrum anti-ApoAIV humana obtingut en conill
- Anticòs secundari: anticòs anti-IgG de conill obtingut en porc
- Substrat de peroxidasa SuperSignal West Pico Chemiluminiscent Substrate (Pierce)
- Marcador de pes molecular Precision Plus Protein Dual color Standards (Biorad)
- Metanol

Procediment

Les mostres s'han diluït 1/50 en tampó PBS. Per la mesura de les mostres, primer s'ha elaborat el gel deixant polimeritzar durant una hora. Tot seguit es desnaturalitzen les mostres portant-les a ebullició a 100°C en un bany humit durant 5 minuts. Per portar a terme l'electroforesi s'ha utilitzat el sistema Mini Protean II (BioRad; Califòrnia, EUA) i per realitzar el Western Blot s'ha utilitzat el sistema Mini Trans-Blot Electrophoretic Transfer Cell (BioRad; Califòrnia, EUA).

Càlculs

Per calcular l'abundància relativa de la proteïna, s'han escanejat els films amb una resolució de 300 dpi. Amb el programa MultiGauge v.3, s'han seleccionat aquelles

bandes que es volien quantificar. El programa, per densitometria, calcula l'àrea sota la corba (AUC) que ocupa cada banda (en unitats arbitràries), que serà directament proporcional a l'abundància de la proteïna a la mostra. Per obtenir l'abundància relativa es divideix l'AUC de la mostra problema entre l'AUC de la mostra de referència

3.3.26. Determinació d'adiponectina

Per a la determinació de la concentració d'adiponectina total s'ha utilitzat un mètode tipus ELISA competitiu directe, basat en el mètode de Nakano i col·laboradors [348]. Els pouets de la placa estan recoberts amb adiponectina recombinant humana. La mostra competeix amb l'adiponectina absorbida al pouets de la placa, amb un anticòs policlonal marcat amb peroxidasa contra adiponectina humana. Després d'un rentat per eliminar l'anticòs no unit, i el que s'ha unit a l'adiponectina de la mostra, s'afegeix tetrametil-bencidina (TMB) que reaccionarà amb la peroxidasa de l'anticòs unit a la placa, per donar un producte de color blau. Mitjançant l'acidificació del medi, s'aconsegueix que el TMB viri a groc, amb un màxim d'absorbància a 450 nm. L'absorbància a aquesta longitud d'ona és inversament proporcional a la concentració d'adiponectina present a les mostres.

- La sensibilitat del mètode és de 0,21 µg/mL i la imprecisió intraserial a una concentració de 7,14 µg/mL és de 7%.
- L'interval de referència per a individus amb un IMC >30 Kg/m² és, per als homes de 8,3±2,8 µg/mL i per a les dones de 11,4±8,3 µg/mL.

Reactius

Human adiponectin ELISA (BioVendor GmbH; Heidelberg, Alemanya), que conté: placa de 96 pouets recoberts amb adiponectina recombinant humana, anticòs conjugat en solució, tampó de dilució, tampó de rentat concentrat 10x, TMB en solució i solució d'aturada. El kit també conté una corba de calibració d'adiponectina humana a les següents concentracions: 0, 0.1, 0.2, 0.5, 1, 2, 5 i 10 µg/mL, un control intern baix i un d'alt.

Preparació de les mostres

Les mostres es van diluir 1/10 en tampó de dilució.

Sistema de mesura

S'han processat amb el kit d'ELISA comercial de *BioVendor (RD195023100)*. Es prepara el tampó de rentat diluint el contingut de l'ampolleta en 1 litre d'aigua bidestil·lada estèril. Es pipetegen 50 µL de la corba de calibració, 50 µL dels controls interns i 50 µL de mostra diluïda per duplicat. S'afegeixen 50 µL de la solució d'anticòs conjugat a cada pouet. Després d'incubar la placa durant dues hores a 25°C en la foscor i en agitació horitzontal suau, es realitzen tres rentats amb 300 µL de solució de rentat diluïda i s'afegeixen 200 µL de solució de substrat. Es deixa desenvolupar el color entre 10 i 20 minuts (els temps necessari per veure diferències entre els pous de concentració zero i la següent concentració), i s'atura la reacció afegint 50 µL de la solució d'aturada. Finalment, es llegeix l'absorbància de la placa a 450 nm mitjançant el lector de plaques Triturus System (Grifols).

Càlculs

S'ha calculat la concentració d'adiponectina aplicant el model de regressió no lineal 4PL. A les mostres diluïdes es va corregir la concentració obtinguda pel factor de dilució.

3.3.27 Determinació de grelina

Per a la determinació de la grelina total en plasma (acilada i desacilada) s'ha utilitzat un mètode de radioimmunoassaig (RIA) competitiu (anàlisi de saturació), amb doble anticòs i, amb ¹²⁵I com a radioisòtop, basat en el descrit per Hosoda i col·laboradors [349]. Aquesta tècnica requereix una extracció-purificació prèvia de pèptid del plasma amb una columna cromatogràfica de silicagel Sep-Pak C18 (Waters Corporation, EUA), utilitzant com eluents, acetonitril i àcid trifluoracètic. Aquest eluent es porta a sequedat amb corrent de nitrogen i es

reconstitueix amb un tampó específic. El mètode dura 3 dies, cada nit s'incuba de 16-20 hores a 4°C.

A l'assaig, s'incuba una concentració fixa de grelina, marcada amb una dilució constant d'anticòs primari anti-grelina obtingut en conill. Quan s'afegeix la mostra al sistema, la grelina present en aquesta competirà amb la grelina marcada pels llocs d'unió a l'anticòs i, mitjançant l'addició d'un segon anticòs anti-IgG de conill, s'aconsegueix precipitar per centrifugació els complexos antígen-anticòs formats en el primer pas. La radioactivitat quantificada, present *al pellet*, tindrà una intensitat inversa a la concentració de l'antigen nadiu.

- La sensibilitat del mètode és de 1,78 pg/mL, la linealitat és de 227,8 pg/mL i l'imprecisió intraserial és inferior a 8%.
- L'interval de referència establert és de 50-250 pg/mL.

Reactius

- Columnes Sep-Pak C18 (Water's; Massachusetts, USA).
- Tampó A: 1% d'acid trifluoroacètic (TFA).
- Tampó B: 60% (v/v) acetonitril, 1% TFA i 39% aigua destil·lada.
- Rabbit anti-ghrelin (Human) serum kit (Peninsula Laboratories Inc, Division of Bachem; California, USA), que conté: tampó d'assaig, anticòs primari anti-grelina humana obtingut en conill, pèptid de grelina humana (Gly-Ser-Ser(octanoil)-Phe-Leu-Ser-Pro-Glu-His-Gln-Arg-Val-Gln-Gln-Arg-Lys-Glu-Ser-Lys-Lys-Pro-Pro-Ala-Lys-Gln-Pro-Arg) per la patró i marcat amb ¹²⁵I, anticòs secundari anti-IgG de conill obtingut en cabra.

Preparació de mostres

S'equilibren les columnes Sep-Pak C18 fent un rentat amb 1mL de tampó B, seguit de tres rentats d'1 mL amb el tampó A. Seguidament, 1 mL de les mos-

tres recollides en tubs amb citrat, s'adifica amb 1 mL de tampó A per precipitar les proteïnes majoritàries, com ara l'albumina, i es centrifuga a 2000 xg en la centrífuga Z513K (Hermle Labortechnik GmbH; Wehingen, Alemanya) durant 25 minuts a 4°C. Es recullen els sobrenedants. A continuació, es passen els sobrenedants per les columnes, deixant entrar les mostres per gravetat. Un cop entra tota la mostra dins la columna, es fan dos rentats de 3 mL amb el tampó A i s'elueix la grelina unida al C18 amb 3 mL del tampó B. A continuació, s'asseca l'eluent amb nitrogen gas i es guarda el *pellet* a -20°C.

Sistema de mesura

S'ha utilitzat un kit comercial de RIA (Peninsula Laboratories Inc., CA, EUA) i es va determinar la radioactivitat de la fracció lligada, en un comptador gamma (Precisely (Wizard TM) 1470 Automatic Gamma Counter; PerkinElmer; Waltham, Massachusetts, EUA).

Es prepara la solució mare del pèptid de grelina (no marcat) amb 1 mL de tampó d'assaig 1x i es prepara la corba patró amb les següents concentracions: 1, 2, 4, 8, 16, 32, 64 i 128 pg/tub (100 µL per tub).

Es reconstitueix l'anticòs primari amb 13 mL de tampó d'assaig 1x. Es reconstitueixen els *pellets* de les mostres amb 250 µL de tampó d'assaig 1x. Es pipetegen 200 µL de tampó d'assaig als tubs de radiació totals (CT) i als d'unió no específica (NSB) i 100 µL als tubs d'unió total (B_T). Alhora, es pipetegen 100 µL de mostra o patró als tubs assignats. Tots els tubs es processen per duplicat. Seguidament es pipetegen 100 µL de l'anticòs primari a tots els tubs, excepte als CT i als NSB, es tapen els tubs i es deixen a 4°C durant tota la nit. Passades 24h, un cop resuspès el pèptid marcat amb ^{125}I , s'afegeixen 100 µL del pèptid a cada tub, es vortegen, i s'incuben durant tota la nit a 4°C. L'endemà, un cop resuspès l'anticòs secundari, s'afegeixen 100 µL a tots els tubs i s'incuben durant 90 minuts a 25°C. A continuació s'afegeixen 500 µL de tampó d'assaig 1x

a tots els tubs, es vortegen i es centrifuguen tots els tubs a 2000 xg durant 20 minuts a 4°C.

Finalment es retiren els sobrenedants, excepte els dels tubs CT i es realitza el comptatge de les mostres en un comptador de radiació γ , utilitzant un protocol predefinit per a la quantificació de ^{125}I en el que cada tub es compta durant 2 minuts.

Càlculs

En totes les mostres s'ha restat la mitjana del valor de les cpm dels NSB als valors de les mostres. Tot seguit, prenent com a B_0 el valor obtingut del punt 0 pg/tub, i restant les cpm de les mostres B_M , menys les cpm de les mostres NSB, es va calcular el percentatge d'unió màxima per a cada punt de la corba patró i cada mostra aplicant la següent fórmula:

$$\%(B_T/B_0) = (\text{mitjana de les cpm mostra} / \text{mitjana de les cpm del punt 0 corba}) \times 100$$

Amb els percentatges d'unió màxima de la patró, es representa una corba de calibració, sobre la que s'interpolen els valors de percentatge d'unió màxima de cada mostra. Els resultats que s'obtenen d'aquesta interpolació s'expressen en pg/tub. Aquests valors obtinguts en la interpolació es multipliquen per 2,5 per obtenir les dades en pg/mL plasma (aquest factor corregeix que cada mostra, a les extraccions en columnes de C18, es va resuspendre en 250 μL i després es van valorar 100 μL per duplicat).

3.3.28 Determinació de leptina

Per a la determinació de la leptina en plasma s'ha utilitzat un RIA competitiu, amb ^{125}I com a radioisòtop, basat en el descrit per Ma i col·laboradors [350]. A l'assaig, s'incuba durant 24 hores una concentració fixa de leptina marcada amb una dilució constant d'anticòs primari anti-leptina obtingut en conill. Al afegir la mostra, la leptina present, competeix amb la leptina marcada pels llocs d'unió

a l'anticòs. Mitjançant l'addició d'un segon anticòs anti-IgG de conill, s'aconsegueix precipitar, per centrifugació, els complexos antígen-anticòs formats en el primer pas. Finalment, es quantifica la radioactivitat present al *pellet*, que tindrà una intensitat inversament proporcional a les desintegracions dels isòtops de la mostra analitzada.

- La sensibilitat del mètode és de 0,5 ng/mL i la linealitat de 100 ng/mL. Els estudis de precisió intraserial i interdiari per una concentració mitjana de 10,9 ng/mL és de 3,9% i 4,7%, respectivament.
- L'interval de referència per aquest procediment és de 1 a 15 ng/mL.

Reactius

Human leptin RIA kit (DRG Instruments GmbH; Marburg, Alemanya), que conté: tampó d'assaig, anticòs primari anti-leptina humana obtingut en conill, leptina humana marcada amb I^{125} , reactiu de precipitat (IgG anti-IgG de conill obtingut en cabra). El kit també conté una corba patró de leptina humana a les següents concentracions: 0.5, 1, 2, 5, 10, 20, 50 i 100 ng/mL, i dos controls.

Sistema de mesura:

S'ha processat amb el kit Human leptin RIA (DRG Instruments GmbH; Marburg, Alemanya). Es prepara la solució de leptina marcada resuspenent el liofilitzat amb 27 mL de tampó d'hidratació.

Es pipetegen 300 μ L del tampó d'assaig als tubs NSB (fan la funció de blanc), 200 μ L als tubs B_0 (tubs d'unió total) i 100 μ L a la resta de tubs (els de la corba patró i els de les mostres). Sempre s'han processat tots els tubs per duplicat. A continuació s'afegeixen 100 μ L de corba patró, control o mostra als tubs pertinents i 100 μ L de leptina marcada amb I^{125} a tots els tubs (als CT (comptes totals), als NBS, als B_0 i a la resta de tubs). Tot seguit s'afegeixen 100 μ L d'anti-

còs primari a tots els tubs, excepte als CT i als NBS, es vorteja i s'incuba durant tota la nit a 4°C. El dia següent, s'afegeix 1 mL de reactiu de precipitat a tots els tubs, excepte als CT, es vorteja i s'incuba durant 20 minuts a 4°C. Transcorregut aquest temps, es centrifuguen tots els tubs, excepte els CT, durant 20 minuts a 4°C i a 3000 rpm i s'elimina el sobrenedant (excepte en els tubs CT) per decantació, tenint en compte de que el *pellet* no es desenganxi del tub.

Finalment, s'asseca el pellet i es realitza el comptatge de les mostres en un comptador de radiació γ (Precisely (Wizard TM) 1470 Automatic Gamma Counter; PerkinElmer; Waltham, Massachusetts), utilitzant un protocol predefinit per a la quantificació de I^{125} en el que cada tub es compta durant 2 minuts.

Càlculs

En totes les mostres es van restar la mitjana del valors de les cpm dels NSB als valors de les mostres. Tot seguit, prenent com a B_0 el valor obtingut del punt 0 pg/tub, es resten les cpm de les mostres B_M menys les cpm de les mostres NSB, es va calcular el percentatge d'unió màxima per a cada punt de la corba patró i cada mostra aplicant la següent fórmula:

$$\%(B_T/B_0) = (\text{mitjana de les cpm mostra} / \text{mitjana de les cpm del punt 0 corba}) \times 100$$

Amb els percentatges d'unió màxima de la corba patró, es representa una corba de calibració sobre la que es van interpolar els valors de percentatge d'unió màxima de cada mostra. Els resultats que s'obtenen d'aquesta interpolació s'expressen en ng/mL.

3.3.29 Determinació del factor activador de l'inhibidor del plasminogen (PAI-1)

Per a la determinació de la concentració de PAI-1 s'ha utilitzat un mètode tipus ELISA sandvitx directe basat en el descrit per Declerck i col·laboradors [351]. Els pouets de la placa estan recoberts amb un anticòs monoclonal contra PAI-1. En una primera incubació s'exposa el PAI-1 de la mostra a aquests anti-

cossos. Després, es duu a terme una segona incubació, amb un anticòs policlonal (secundari) contra PAI-1 marcat amb peroxidasa. Després d'eliminar tots els elements no units, s'afegeix el substrat de la peroxidasa, la ortofenilendiamina (OPD), que al reaccionar amb la peroxidasa, donarà un reactiu de color groc. Mitjançant l'acidificació del medi, s'aconsegueix que l'OPD viri a taronja, amb un màxim d'absorbància a 490 nm. L'absorbància a 490 nm és proporcional a la concentració de PAI-1 present a les mostres.

- Presenta una linealitat de 1 ng/mL a 50 ng/mL i una imprecisió inferior a 8%.
- L'interval de referència establert és de 2-47 ng/mL.

Reactius

- IMUBIND Plasma PAI-1 ELISA (American diagnostica inc.; Pfungstadt, Alemanya), que conté: placa de 96 pouets recoberts amb anticòs primari, tampó PET (PBS-EDTA-Tween 20), PAI-1 liofilitzat, plasma sense PAI-1 liofilitzat, anticòs conjugat concentrat i OPD.
- Solució d'aturada, H₂SO₄ 4.5 M (Panreac)

Preparació de mostres

Les mostres es dilueixen entre 1/5 i 1/10 en aigua estèril bidestil·lada.

Sistema de mesura

S'han processat amb el kit d'ELISA (American diagnostica Inc.) en plaques de 96 pouets. Es prepara el tampó de rentat PET diluint el contingut de l'ampolleta en 1 litre d'aigua estèril bidestil·lada; l'anticòs conjugat es va diluir en tampó PET en una proporció 1/100 i la solució de substrat es prepara just abans de necessitar-la, barrejant 24 mL d'aigua estèril bidestil·lada, dos comprimits d'OPD i 30 µL d'H₂O₂.

Un cop resuspès el PAI-1 liofilitzat (solució mare a 50 ng/mL) es prepara la recta patró fent dilucions en aigua estèril bidestil·lada a les següents concentracions: 0, 6.25, 12.5, 25 i 50 ng/mL.

S'afegeixen 50 µL de tampó PET a tots els pouets. Tot seguit, s'apliquen 20 µL de patró per duplicat, 20 µL del control intern per duplicat o 20 µL de mostra diluïda per duplicat. Després d'incubar la placa durant una hora a 25°C, en la foscor i en agitació horitzontal suau, i sense buidar els pouets, s'afegeixen 50 µL d'anticòs conjugat i es fa una nova incubació igual que l'anterior.

Tot seguit, es fan quatre rentats amb 300 µL de tampó PET i s'afegeixen 200 µL de solució de substrat. Es deixa desenvolupar el color entre 10 i 20 minuts (els temps necessari per veure diferències entre els pous de concentració zero i la següent concentració) i s'atura la reacció afegint 50 µL de la solució d'aturada (H_2SO_4). Finalment, es llegeix l'absorbància de la placa a 490 nm, mitjançant el lector espectrofotomètric de plaques Triturus System (Grifols International S.A.; Barcelona, Spain).

Càlculs

Es mesura la concentració de PAI-1 a les mostres aplicant el model de regressió no lineal de 4 paràmetres logístics o 4PL. Per poder utilitzar aquest model, s'han de transformar les concentracions de la patró a concentracions logarítmiques, tot seguit, s'interpol·la el valor d'absorbància de cada mostra a la patró. Finalment, es fa l'antilogaritme dels valors interpolats per obtenir ng PAI-1/mL. En el cas de les mostres diluïdes, es va corregir la concentració obtinguda pel factor de dilució.

3.3.30 Determinació de la proteïna C reactiva (CRP)

Per a la determinació de la concentració de CRP en plasma s'ha utilitzat un mètode turbidimètric basat en el descrit per Price i col·laboradors [352]. La CRP present a la mostra s'uneix a l'anticòs anti-CRP que conté el kit, els complexos antígen-anticòs formen partícules molt petites que queden suspeses en el líquid de reacció, augmentant la turbidesa de la mostra, que és detectada a 340 nm. L'absorbància de la mostra a aquesta longitud d'ona és proporcional a la quantitat de CRP present a la mostra.

- El mètode presenta una imprecisió intraserial inferior a 5,5% i interserial inferior a 4%.
- L'interval de referència per a aquest paràmetre és inferior a 5 mg/L.

Reactius

- PCR test immunoturbidimètric en sèrum (Gernon, RAL; Sant Joan Despí, Espanya), que conté:
 - Reactiu 1: tampó fosfat pH 7.4, polietilen-glicol 6000, NaCl.
 - Reactiu 2: antisèrum anti-CRP en tampó HEPES pH 7.4.
- Calibrador CRP mètode turbidimètric (Gernon, RAL; Sant Joan Despí, Espanya).
- Controls interns: Turbitrol 1 i Turbitrol 2 (Gernon, RAL; Sant Joan Despí, Espanya).

Sistema de mesura

Les mostres s'han processat amb el kit Gernon en l'autoanalitzador Metrolab 2300. L'aparell utilitza 25 µL de mostra, als que s'afegeixen 250 µL de Reactiu 1 i, passats 60 segons, s'afegeixen 40 µL de Reactiu 2. Després d'una incubació de 6 minuts realitza una lectura de punt-final a 340 nm.

3.3.31 Determinació de corticotropina (ACTH)

Per la determinació de la corticotropina s'ha utilitzat l'assaig descrit per Vogeser i col·laboradors [353], que utilitza un procediment de mesura basat en un mètode enzimàtic immunoquimioluminescent indirecte en fase sòlida, amb dos anticossos dirigits contra la mol·lècula d'ACTH a 37°C i amb una incubació de 60 minuts. La concentració de la mostra amb EDTA i post-extracció en fred, evita la degradació de la mol·lècula. L'ACTH present a la mostra de plasma s'uneix, en primer lloc a un anticòs policlonal de captura, unit a una fase sòlida. En un se-

gon pas, s'afegeix un segon anticòs policlonal anti-ACTH, marcat amb fosfatasa alcalina. Aquest enzim reaccionarà amb un substrat (fosfat d'adamantil dioxà) i es produeix la luminescència.

- Presenta una linealitat de 5-1250 pµg/mL i té una imprecisió inferior a 5,0%.
- L'interval de referència establert és de 5-46 pg/mL.

Reactius

Reactiu R1: fosfatasa alcalina d'intestí de vedella conjugada amb anticossos monoclonals de ratolí anti-ACTH en solució tampó.

Sistema de mesura

Es fa servir l'analitzador Immulite 2500 (Siemens Medical Solutions Diagnostics, Los Angeles, CA, EUA). L'aparell utilitza 75 µL de mostra, després d'una incubació de 60 minuts amb el reactiu realitza una lectura al luminòmetre.

3.3.32 Determinació de cortisol

Per a la determinació del cortisol en plasma s'ha utilitzat l'assaig enzimàtic immunoquimioluminiscent competitiu indirecte, descrit per Lindström i col·laboradors [354]. El cortisol present a la mostra de plasma competeix amb el cortisol marcat amb fosfatasa alcalina del kit per la unió als anticossos de la fase sòlida. La fosfatasa alcalina del cortisol que s'hagi unit a la fase sòlida competirà amb un substrat quimioluminiscent.

- Presenta una linealitat de 0,2-75 µg/dL i té una imprecisió inferior a 9,0%.
- L'interval de referència establert és de 4,3 – 22,4 ug/dL.

Reactius

Reactiu R1: fosfatasa alcalina d'intestí de vedella conjugada amb cortisol en solució tampó.

Sistema de mesura

Es fa servir l'analitzador Immulite 2500 (Siemens Medical Solutions Diagnostics, Los Angeles, CA, EUA). L'aparell utilitza 10 µL de mostra, després d'una incubació de 30 minuts amb el reactiu realitza una lectura al luminòmetre.

3.3.33. Determinació del factor de creixement insulinoide I (IGF-1)

La mesura de la concentració sèrica d'IGF-1 s'ha realitzat amb el mètode que descriuen Elmlinger i col·laboradors [355]. Un mètode enzimàtic immunoquimioluminiscent indirecte, amb dos llocs d'unió, dirigits contra la molècula, en fase sòlida. Inclou una incubació de 60 minuts a 37°C.

- Presenta una linealitat de 20-1600 ng/mL i té una imprecisió inferior a 8,5%.
- L'interval de referència establert és de 94-252 ng/mL.

Reactius

Reactiu R1: fosfatasa alcalina d'intestí de vedella conjugada amb anticossos policlonals de conill anti-IGF-1 en solució tampó.

Sistema de mesura

Es fa servir l'analitzador Immulite 2500 (Siemens Medical Solutions Diagnostics, Los Angeles, CA, EUA). L'aparell utilitza 20 µL de mostra, després d'una incubació de 60 minuts amb el reactiu realitza una lectura al luminòmetre.

3.3.34 Determinació d'òxid nítric (NO)

Per a la determinació del NO s'ha utilitzat una adaptació de Ricart-Jané i col·laboradors [356], del mètode descrit per Griess [357], sent aquest un mètode indirecte que quantifica la concentració de nitrit en solució. L'NO del plasma passa ràpidament a nitrat, per acció de l'oxihemoglobina i altres factors oxidants. Tenint en compte que el mètode mesura nitrats, és necessari un pas previ de reducció dels nitrats, dut a terme per la nitrat reductasa. El mètode

tode de Griess es basa en la reacció dels nitrits amb la sulfanilamida en medi àcid, generant un catió diazoni que reacciona amb l'N-(1-naftil) etilendiamina, per donar un compost azo (de coloració porpra) amb un màxim d'absorbància a 540 nm. L'absorbància a 540 nm és proporcional al contingut de nitrit de la mostra.

- Presenta una linealitat de 5-200 μM i té una imprecisió inferior a 10%.
- L'interval de referència establert és de 45-55 μM .

Reactius

- Tampó fosfats 50 mM pH, 7.4
- Tampó fosfats 20 mM pH, 7.4 (per resuspendre l'enzim i el cofactor)
- Reactius de Griess:
 - o Reactiu de Griess A: N-(1-naftil) etilendiamina 0.2% (p/v)
 - o Reactiu de Griess B: sulfanilamida 2% (p/v) en H_3PO_4 al 5% (v/v)
- Nitrat reductasa (Cayman Chemicals)
- Cofactor de la nitrat reductasa (Cayman Chemicals)
- Solució mare de NaNO_3 0.2 M

Preparació de mostres

Tant el citrat com l'heparina poden portar a subestimar o sobreestimar la mesura de nitrat present a la mostra [356]. Per a totes les mostres, es va preparar un blanc (pou amb tots els reactius excepte l'enzim i el cofactor) per obtenir les lectures inicials de cada mostra; i una recuperació, per poder determinar si existeix qualsevol tipus d'interferència en cada mostra en concret.

Sistema de mesura

Es processen en placa de 96 pouets.

Es prepara la recta de calibració a partir de la solució mare de nitrat de sodi 0,2 M fent un banc de dilucions en aigua bidestil·lada a les següents concentracions: 0, 5, 10, 40 i 200 μM . Es posen 50 μL de tampó fosfats 50 mM (pH 7.4) a tots els pouets de la placa. Tot seguit, s'apliquen 50 μL de la patró per triplicat o de la mostra per quadruplicat.

Als pouets destinats a determinar la recuperació, se'ls hi afegeix 50 μL d'una solució de concentració coneguda de nitrat de sodi (10 μM en el nostre cas), i a la resta de pouets, se li afegeixen 50 μL d'aigua bidestil·lada per corregir la diferència de volum. Després de reconstituir la nitrat reductasa i el cofactor, seguint les indicacions del fabricant, es van afegir 20 μL de l'enzim i 20 μL del cofactor a tots els pous, excepte als destinats a l'obtenció del blanc de cada mostra. Per corregir el volum, es van afegir 40 μL , en aquest cas, de tampó fosfats 20 mM, als pous destinats als blancs. S'incuba la placa, protegida de la llum, durant 3 hores a 25°C. Transcorregut aquest temps, es prepara el reactiu de Griess complet necessari, barrejant els dos reactius (A i B), en una proporció 1:1 v/v, i s'afegeixen 100 μL a cada pouet. Finalment, s'incuba la placa, protegida de la llum, durant 10 minuts a 25°C, i es llegeix l'absorbància de la placa a 540 nm mitjançant el lector Tecan Sunrise.

Càlculs

Es determina la concentració de nitrits de les mostres interpolant el valor d'absorbància de cada mostra a la recta de calibració. Es resta la interpolació del blanc a la mostra. Per calcular el rendiment de la reacció, es fa una prova de recuperació en la que es mesura una quantitat coneguda de nitrat, afegida a la mostra i s'aplica la següent fórmula:

% recuperació = (recuperació - mostra/valor interpolat de 10 μ M) x 100

Es van acceptar com a correctes aquelles mostres amb recuperacions superiors a \pm 20%.

3.3.35 Determinació d'activitats lipases

Per a la determinació de l'activitat Lipasa Hepàtica (LH) s'ha utilitzat un mètode radioquímic basat en el mètode descrit per Julve i col·laboradors [358].

Per a la determinació de l'activitat Lipoproteïna Lipasa (LPL) s'ha utilitzat una modificació [359] del mètode descrit per Ramírez i col·laboradors [360].

Aquests mètodes quantifiquen, de forma específica, l'activitat triacilglicerol hidrolasa de les lipases presents a les mostres. Per determinar aquesta activitat s'utilitza un substrat amb trioleïna (TO) marcada amb ^3H als àcids grassos (glicerol tri[9,10-(n)- ^3H] oleat). S'incuba la mostra amb el substrat i, un cop duta a terme la reacció catalítica, es separen els NEFA dels TAG no hidrolitzats, mitjançant un sistema de repartició líquid-líquid. Per aturar la reacció, primer s'utilitza una barreja de dissolvents orgànics, i a continuació, s'hi afegeix un tampó bàsic, que afavoreix l'extracció dels NEFA. Al centrifugar aquesta barreja, s'afavoreix l'aparició de dues fases: una inferior (tèrbola) que conté cloroform i heptà, que manté dissolta la trioleïna no hidrolitzada, i una superior (més clara), que conté metanol, aigua, soluts iònics i els àcids grassos alliberats durant la reacció.

Finalment, s'agafa un volum de la fase superior i es quantifica la radioactivitat, mitjançant un sistema d'escintil·lació líquida, que emet una radiació lumínica d'intensitat proporcional a les desintegracions dels isòtops de la mostra analitzada.

• Activitat lipasa hepàtica (HL)

Reactius

- Tampó EDH amb heparina, pH 7.5

- o DTT 1 mM (Sigma)
- o EDTA 1 mM (Panreac)
- o HEPES 10 mM (Roche Diagnostics)
- o Heparina 5 U/mL (USB)
- Tampó HL, pH 8.5
 - o NaCl 1.34 M (Panreac) (inhibeix activitat LPL)
 - o Albúmina bovina lliure d'àcids grassos 5.4% p/v (Sigma)
 - o Tris base 89.2 mM (Roche Diagnostics)
- Estoc de trioleïna (TO*)
 - o Trioleïna freda 500 mg (Sigma)
 - o Trioleïna radioactiva 5 mCi/mL 0.3 mL (Amersham)

Aquestes quantitats de trioleïna es dilueixen en 6 mL de toluè (Fluka) i se'n determina l'activitat específica de l'estoc (dpm/nmol oleat).

- Solució d'aturada
 - o Metanol:Cloroform:Heptà (1.45:1.21:1; v/v/v) (Panreac)
- Tampó borat-carbonat, pH 10.5
 - o H_3BO_3 0.1 M (Merk)
 - o K_2CO_3 0.1 M (Sigma)
- Líquid d'escintil·lació (EcoLite, ICN)

Preparació de mostres

Es dilueixen les mostres de plasma 1/5 en tampó EDH amb heparina, barrejant 8 μL de plasma amb 32 μL de tampó EDH amb heparina.

Preparació del substrat

El volum de substrat necessari per a cada assaig es va determinar cada vegada, per cada tub calen 1,7 µL d'estoc de TO* i 51 µL de tampó HL i es valoren les mostres per duplicat. Un cop calculada la quantitat de TO* necessària, aquesta es va pipetejar en un tub de vidre Pyrex, i es va evaporar el toluè, gasejant amb N₂, a la campana de gasos.

Un cop seca, es resuspen en el volum de tampó HL necessari i, mantenint el tub en gel, es va sonicar en 4 períodes de 30 segons, separats per intervals de descans de 15 segons. Finalment, es verifica la correcta emulsió del substrat.

A cada valoració es determinen les comptes totals (CT) en 4 tubs en els que s'hi pipetegen 25 µL de TO* més 4 mL de líquid d'escintil·lació.

Sistema de mesura

A cada valoració s'inclouen 4 tubs amb 17 µL de tampó EDH amb heparina, com a blancs de la valoració. Es pipetegen per duplicat 17 µL de les mostres diluïdes 1/5 en tubs de vidre (es mantenen en un bany amb gel). S'afegeixen 50 µL de substrat a cada tub, s'agiten suaument amb el vòrtex i s'incuben, durant 30 minuts, en un bany a 25°C. Un cop transcorregut el temps, s'atura la reacció afegint a cada tub 1,2 mL de solució d'aturada i 0,33 mL de tampó borat-carbonat. Tot seguit, s'agiten els tubs 6 minuts a 1200 rpm en un orbital-vibrador, per invertir les fases i es centrifuguen a 800 xg, durant 10 minuts i a 4°C, per facilitar la formació de les dues fases. La fase superior té un volum calculat de 0,859 mL. A continuació s'agafen 300 µL d'aquesta fase superior, i s'afegeixen als 4 mL de líquid d'escintil·lació. Finalment, es realitza la mesura de les mostres en un comptador de radiació β (Tri-Carb 2100TR, Packard Instrument Company, Grove, IL, EUA), utilitzant un protocol predefinit per a la quantificació de ³H, en el que cada tub es comptabilitza durant 3 minuts.

Càlculs

En tots els casos es resten als valors de les dpm de les mostres, la mitjana de les dpm dels blancs (produïdes per la hidròlisi espontània de la TO*), d'aquesta manera s'obtenen les dpm finals.

Es defineix com a unitat enzimàtica (U), la quantitat d'enzim que allibera 1 μmol de producte per minut a 25°C.

L'activitat s'expressa en mU/mL i es determina seguint el següent càlcul (FS, fase superior; AE, activitat específica):

$$(mU/mL) = (dpm \text{ netes} / 0,3mL \text{ FS}) \times (0,859 \text{ mL FS} / 0,017 \text{ mL plasma dil}) \times (1/5) \times (1/30 \text{ min}) \times (1/AE)$$

• Activitat lipoproteïna lipasa (LPL)

Reactius

- Tampó EDH amb heparina, pH 7.5
- DTT 1 mM (Sigma)
- EDTA 1 mM (Panreac)
- HEPES 10 mM (Roche Diagnostics)
- Heparina 5 U/mL (USB)
- Tampó LPL, pH 7.5
- PIPES 28.8 mM (Sigma)
- MgCl₂ · 6H₂O 57.8 mM (Panreac)
- Albúmina bovina lliure d'àcids grassos 0.6 mg/mL (Sigma)

- Tampó LPL, pH 7.5 *especial fetge*
- PIPES 28.8 mM (Sigma)
- $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 57.8 mM (Panreac)
- NaCl 1.34 M (Panreac) i Protamina sulfat 28 mg/mL (Sigma) (inhibeixen activitat HL)
- Estoc de trioleïna (TO*)
 - o Trioleïna freda 245.5 mg (Sigma)
 - o Trioleïna radioactiva 5 mCi/mL 0.6 mL (Amersham)

Aquestes quantitats de trioleïna es dilueixen en 8 mL de Toluè (Fluka) i se'n determina l'activitat específica de l'estoc (dpm/nmol oleat).

- Homogenat de fetge de rata (control negatiu)
- Homogenat de cor de rata (control positiu)
- Sèrum de rata pre-escalfat a 55°C/30 min, com a font d'apoCII
- Antisèrum de conill anti-lipasa hepàtica de rata (R21)
- Solució d'aturada
 - o Metanol:Cloroform:Heptà (1.45:1.21:1; v/v/v) (Panreac)
- Tampó borat-carbonat pH 10.5
 - o H_3BO_3 0.1 M (Merk)
 - o K_2CO_3 0.1 M (Sigma)
- Líquid d'escintil·lació (EcoLite, ICN)

Preparació de mostres

És necessari inhibir abans l'activitat LH del plasma per poder començar la valoració d'activitat LPL, pròpiament dita. Per fer-ho, es barregen 18 µL de plasma amb 2 µL d'antisèrum R21. Tot seguit, s'incuben les mostres durant 2 hores a 4°C.

Per fer els blancs d'aquest tipus de mostres, es dilueixen 2 µL d'antisèrum R21 en 18 µL de tampó EDH amb heparina i també s'incuben durant 2 hores a 4°C. D'aquí, s'agafen 7µL per continuar amb la valoració.

Preparació del substrat

El substrat per l'LPL es prepara igual que per la valoració d'activitat HL, però tenint en compte, que per cada tub calen 1,2 µL d'estoc de TO* i 58 µL de tampó LPL i 2 µL de sèrum pre-escalfat. A cada valoració es determinen els comptes totals (CT) en 4 tubs en els que s'hi van pipetejar 25 µL de TO* més 4 mL de líquid d'escintil·lació. Es van comptar igual que la resta de mostres. Aquests vials serveixen per comprovar que el substrat s'ha preparat correctament.

Anàlisi de mostres

A cada valoració es s'inclouen 4 tubs amb 7 µL de tampó EDH amb heparina com a blancs de la valoració (o en el cas de mostres amb activitat HL, 7 µL de tampó amb antisèrum, tal i com s'ha descrit anteriorment) i 2 controls inter-assaig.

El procediment d'anàlisi de les mostres és el mateix que l'utilitzat per valorar l'activitat HL, amb la diferència de que es pipetegen per duplicat 7 µL de les mostres o dels controls diluïts 1/4 en tubs de vidre i s'afegeixen 60 µL de substrat a cada tub.

Càlculs

En tots els casos es resten als valors de dpm de les mostres la mitjana de les dpm dels blancs (produïdes per la hidròlisi espontània de la TO*), d'aquesta

manera, s'obtenen les dpm finals amb les que es farien els càlculs posteriors. Es defineix com a unitat enzimàtica (U), la quantitat d'enzim que allibera 1 µmol de producte per minut a 25°C.

L'activitat s'expressa en mU/mL i es va determinar seguit el següent càlcul (FS, fase superior; AE, activitat específica):

$$(mU/mL) = (dpm \text{ netes} / 0,3mL \text{ FS}) \times (0,859 \text{ mL FS} / 0,007 \text{ mL plasma dil}) \times (20/18) \times (1/30 \text{ min}) \times (1/AE)$$

3.3.36 Procediment de mesura utilitzats per l'anàlisi d'hematometria i coagulació.

Per a la determinació dels comptatges cel·lulars s'ha utilitzat el mètode basat en el Principi de Coulter [361]. Les cèl·lules es compten i dimensionen mitjançant la mesura del canvi en la resistència elèctrica, que té lloc quan les cèl·lules suspeses en un líquid conductor (plasma en un tub Vacutainer® amb EDTA-K3 com anticoagulant), passen a través d'una finestreta en la que s'ha aplicat un corrent elèctric.

El recompte de cèl·lules es realitza en una cambra amb 3 obertures, a través de les quals, s'aplica un corrent continu entre dos elèctrodes. El pas de les cèl·lules actua com aïllant, de manera, que es produeix un augment de la resistència (disminució del voltatge) entre els dos elèctrodes, que provoca un impuls elèctric mesurable, el valor del qual és proporcional a la mida de la cèl·lula que l'ha provocat.

Sistema de mesura

Els comptatges es van realitzar a l'analitzador hematològic Beckman Coulter LH 700 series de l'Hospital (Beckman Coulter; Califòrnia, USA).

- Presenta una imprecisió inferior a 5% per a leucòcits, plaquetes i reticulòcits i inferior a 2% per la resta de magnituds.

• Hematies o glòbuls vermells

Tots els impulsos mesurats entre 36 i 360 fL es consideren glòbuls vermells. Un cop comptats els glòbuls vermells d'una mostra, es pot obtenir el volum corpuscular mitjà (VCM), que es correspon a la mitjana aritmètica dels volums dels hematies enregistrats. Un cop s'ha obtingut el comptatge dels glòbuls vermells, es pot calcular l'hematòcrit, ja que és el percentatge del volum total de la sang ocupat pels glòbuls vermells.

- Els **intervalls de referència** establerts per a aquests paràmetres són de: $3,9 \times 10^{12}$ a $4,9 \times 10^{12}$ hematies/L, de 82,1 a 96,2 fL pel VCM i de 35,9 a 44,1% d'hematòcrit.

• Hemoglobina

Per a la determinació de l'hemoglobina present a la mostra s'ha utilitzat un mètode colorimètric. El reactiu que s'utilitza per lisar els eritròcits reacciona amb l'hemoglobina present a la mostra, formant un compost, la cianometahemoglobina, que té un màxim d'absorbància a 525 nm. L'absorbància a aquesta longitud d'ona és proporcional a la concentració d'hemoglobina de la mostra.

- L'interval de referència establert és de 11,8 a 14,7 g/dL.

• Leucòcits o glòbuls blancs

Tots els impulsos mesurats per sobre de 35 fL, després d'haver afegit a la mostra un reactiu per lisar els glòbuls vermells, es consideren leucòcits. Per poder classificar els **leucòcits** en els seus cinc subtipus (**neutròfils, limfòcits, monòcits, eosinòfils i basòfils**), l'aparell utilitza la tecnologia del sistema de colat en buit o VCS. Aquesta tecnologia implica la fusió de la informació recollida a partir de tres components: el químic, l'electrònic i el matemàtic.

Component químic: s'utilitza el reactiu *Erithrolyse*, una solució hipotònica àcida que trenca els eritròcits i, tot seguit, s'afegeix un segon reactiu, el *Stabilyse*,

una solució hipertònica alcalina, que torna el medi al seu estat isotònic i neutralitza el pH, de manera que els limfòcits poden recuperar la seva mida i morfologia normal.

Component electrònic: obté les dades numèriques de tres característiques morfomètriques dels leucòcits: la impedància, la conductivitat i la dispersió làser. Es processen 8192 cèl·lules.

- *Impedància:* mesura la mida de les cèl·lules segons el Principi de Coulter. Les cèl·lules amb impulsos mesurats entre 35 i 90 fL es consideren limfòcits, les que tenen impulsos entre 90 i 175 fL són monòcits, eosinòfils o basòfils i, finalment, les que tenen impulsos per sobre dels 175 fL són neutròfils.

- *Conductivitat:* la quantitat de corrent que travessa una cèl·lula, quan s'aplica un corrent de 23 MHz permet determinar la complexitat interna de la cèl·lula i la relació nucli/citoplasma.

- *Dispersió làser:* la mesura de la dispersió d'un feix de llum a 655 nm, emesa per un làser d'heli-neó, permet determinar la granulació de l'interior de la cèl·lula.

Component matemàtic: l'aparell utilitza la metodologia d'anàlisi de contorns de les poblacions Accugate (Beckman Coulter; Califòrnia, USA).

- Els **intervalls de referència establerts** per a aquests paràmetres són de: 4,1 a $9,9 \times 10^9$ leucòcits/L i dels diferents subtipus cel·lulars són:

Subtipus cel·lulars	$\times 10^9$ cells/L	%
Neutròfils	1,4 a 6,5	40 a 80
Limfòcits	1,2 a 3,4	20 a 50
Monòcits	0,2 a 1,6	2,8 a 16
Eosinòfils	< 0,7	0,5 a 11
Basòfils	< 0,2	< 2,1

Taula 6. Intervalls de referència del diferencial leucocitari.

• Reticulòcits

Per a la determinació del número de reticulòcits també s'utilitza el sistema VCS, però amb les següents peculiaritats:

Component químic: s'utilitza el blau de metilè per tenyir els ribosomes i una solució de rentat que fa que els glòbuls vermells agafin forma d'esfera. D'aquesta manera no interfereixen en les mesures de dispersió del làser.

Component electrònic: obté les dades morfomètriques de 32225 cèl·lules.

Component matemàtic: també utilitza l'Accugate.

- Els intervals de referència establerts són de: 25 a 75×10^9 reticulòcits/L, o bé de 5 a 30 reticulòcits/1000 hematies.

• Plaquetes

Tots els impulsos mesurats entre 2 i 20 fL es consideren plaquetes. Un cop comptades les plaquetes, es pot obtenir el volum plaquetari mitjà (VPM) fent el producte del número de plaquetes comptabilitzat, pel valor del volum mitjà enregistrat i tot dividit entre el número total de plaquetes.

- Els intervals de referència establerts són de: 150×10^9 a 386×10^9 plaquetes/L i de 7,4 a 10,4 fL pel VPM.

• Determinació del Temps de Tromboplastina Activada (TTPA)

Per a la determinació del TTPA s'ha utilitzat el mètode basat en el descrit per Howell [362]. El mètode mesura el temps de coagulació, implicant els factors (II, V, VIII, IX, XI, XII) i el fibrinogen. S'utilitza plasma lliure de plaquetes, fosfolípids, un activador per contacte de la coagulació (l'àcid elègic) i un excés d'ions calci. La formació de fibrina desplaça una bola d'acer de la cubeta que rota al voltant de l'eix longitudinal de la seva posició original i, aquest canvi de posició,

es registrat per un sensor electromagnètic d'efecte Hall que, automàticament, registra el temps de formació del coàgul. La formació del coàgul es detecta mesurant l'absorbància a 405 nm.

Les mostres es van recollir amb un sistema Vacutainer®, amb citrat sòdic com anticoagulant, a una concentració de 0,123 M, centrifugant-les durant 20 minuts a 3000 rpm a 4°C. Les valoracions es van efectuar abans de dues hores després de l'extracció.

- El coagulòmetre mecànic Amelung CS-400 presenta una imprecisió intrase-rial de 0,82%, per un interval normal, i 2,2% per un interval anormal, i una imprecisió interdiària de 1,5% per un interval normal, i 2,7% per un interval anormal.

- L'interval de referència establert és de: 21,0-36,0 segons o de 0,8-1,20 en ratio respecte a un testimoni normal.

Reactiu

DG-APTT de Grifols, conté cefalina líquida y extracte de cervell de conill.

Sistema de mesura

s'ha utilitzat un analitzador de coagulació Amelung CS-400, versió 1.6314B (AMGA, Grifols, Espanya).

• Determinació del Temps de Quick o TP (temps de protrombina)

Per a la determinació del TP o T. Quick s'ha utilitzat un mètode basat en el descrit per Quick [363]. El mètode mesura el temps de coagulació de la **via extrínseca de la coagulació** (factors II, V, VII, X i fibrinògen).

Les mostres es van recollir amb un tub Vacutainer®, amb citrat sòdic a una concentració de 0,123 M, centrifugant-les 20 minuts a 3000 rpm a 4°C. Les determinacions es van realitzar abans de dues hores després de l'extracció.

- El mètode presenta una imprecisió intraserial de: 1,7% en un interval normal, i 4,2% per un interval anormal, i una imprecisió interdiària de 4,5% per a un interval normal, i 8% per un interval anormal.

- L'interval de referència establert és de 78 a 110% (12-14 segons) i un INR de 0,9 a 1,15.

Reactiu

DG-TP de Grifols, que conté un extracte de tromboplastina de cervell de conill i ions calci.

Sistema de mesura

La formació del coàgul es detecta mesurant l'absorbància a 405 nm en un autoanalitzador AMELUNG-CS-400 (Grifols; Barcelona, Espanya).

Càlculs

El T. Quick es pot expressar en segons, en percentatge d'activitat o com a INR (raó normalitzada internacional). Per expressar-ho com a INR cal aplicar la següent fórmula:

$$\text{INR} = (\text{PT problema (segons)} / \text{PT calibrador (segons)})^{\text{ISI}}$$

Cada lot de DG-PT s'expressa mitjançant l'índex de sensibilitat internacional (ISI).

• Determinació de fibrinogen

Per a la determinació de la concentració de fibrinogen en plasma s'ha utilitzat el mètode descrit per Clauss [364]. El mètode mesura el temps de transformació del fibrinogen del plasma a fibrina, quan s'incuba el plasma diluït 1:9, amb tampó citrat i en excés de trombina, per coagular el plasma diluït.

La concentració de fibrinogen és inversament proporcional al temps de coagulació mesurat.

Les mostres es van recollir amb el sistema Vacutainer®, amb citrat sòdic de concentració de 0,123 M, centrifugades 20 minuts a 3000 rpm a 4°C. Les determinacions es van efectuar abans de dues hores després de l'extracció.

- L'interval de referència establert es de 2,33-3,17 g/L.

Reactiu

DG-FB de Grifols que conté trombina bovina (100 unitats NIH/mL).

Sistema de mesura

S'ha realitzat amb un autoanalitzador Amelung CS-400 (AMGA, Grifols, Espanya).

• Determinació antitrombina III (AT-III)

Per a la determinació de l'activitat de l'antitrombina III (ATIII) s'ha utilitzat un mètode cinètic cromogènic basat en el descrit per Hesse i col·laboradors [365]. Aquest mètode es basa en la competició entre l'inhibició del factor Xa, mitjançant el complex heparina-antitrombina, i la hidròlisi del substrat cromogènic pNAPEP 1032, mitjançant el factor Xa en excés [366]. Aquesta quantitat alliberada de pNa es compara, a continuació, amb l'activitat del factor Xa residual, que té una relació inversa entre la concentració d'AT i l'alliberació de pNA. La lectura és cinètica a dos punts a 405 nm. L'absorbància detectada a aquesta longitud d'ona, és inversament proporcional al percentatge d'activitat de l'ATIII.

- Presenta una imprecisió intraserial màxima de 2,0% per a controls normals i una imprecisió intraserial màxim de 4,2% per a controls patològics.

- L'interval de referència establert és de 80-120%.

Reactius

- Kit ChromoPEP AT (BioPEP, S.A.; Mauguio, França), que conté:
- Reactiu 1: factor Xa boví en tampó Tris pH 7.8 amb heparina.
- Reactiu 2: substrat cromogènic pNAPEP 1032.
- Calibrador: CalibraPEP Standard, plasma de calibratge per assajos de coagulació (BioPEP, S.A.; Mauguio, França).
- Controls interns: ThromboPEP normal control i ThromboPEP abnormal control (BioPEP, S.A.; Mauguio, França).

Sistema de mesura

Les mostres es van processar amb el kit comercial (REF: 50.10.10.01) de Biopep, (Mauguio, França), amb l'analitzador Metrolab 2300 GL (RAL, Espanya). L'aparell utilitza 10 µL de mostra, als que s'afegeixen 100 µL de Reactiu 1 i, passats 2 minuts, s'afegeixen 100 µL de Reactiu 2. Després d'una incubació de 16 segons, realitza una lectura amb cinètica a dos punts a 405 nm, amb un interval entre lectures de 90 segons. L'aparell expressa els resultats directament en % d'activitat.

3.4. Control de Qualitat dels procediments de mesura

Per controlar el correcte funcionament de tots els procediments de mesura indicats s'han processat amb cada sèrie de mostres analitzades:

- tres materials de control Lipocheck® Unassayed Chemistry Control (Human) (BioRad Laboratories, Hercules, CA, EUA) per la concentració de glucosa, AST, ALT, proteïnes totals, GGT, Colesterol Total, colesterol HDL, Triacilglicèrids.
- Tres materials de control Lipocheck® Unassayed Chemistry Control (Human) (BioRad Laboratories, Hercules, CA, EUA) per la concentració de Insulina, ACTH, cortisol i IGF-1.

- dos material de control Beckman Coulter® (EUA) pel control de la cèl·lula de lectura pel número d'hematies, leucòcits i plaquetes.
- dos materials de control DG-C1i DG-C2 (Grifols, Espanya) per el TPPA, TP, PAI-1 i fibrinogen.
- dos materials de control valorats, inclosos en el equip de reactiu per la concentració de Leptina, Adiponectina, CRP i AT-III.
- Pel control dels mètodes de Apo IV i Nitrits s'ha realitzat una prova de recuperació de la mostra.
- Pel control de la concentració del NEFA s'ha processat un pool de sèrum per a cada sèrie de mesures.

3.5. Mètodes estadístics i suport informàtic

Les dades les quals són objecte d'estudi d'aquesta tesi provenen d'un estudi observacional de pacients. Les dades han estat recollides per 34 pacients que s'han observat en 6 moments en el temps, tot generant una base de dades en format longitudinal.

Els resultats a les gràfiques es mostren com a diagrama de barres per a cadascun dels paràmetres estudiats. En el diagrama de barres la longitud és proporcional a la mitjana i al error estàndard de la mitjana. Al text i a les taules es mostren com la mitjana \pm Error estàndard a la mitjana (SEM).

Aplicant la prova de Kolmogorov-Smirnov, es va comprovar si la distribució dels valors seguien una distribució normal.

Per establir si existeixen diferències estadísticament significatives entre els resultats obtinguts per cada fase del seguiment (del basal i fins a l'any després de la cirurgia) i per cadascun dels paràmetres estudiats, s'ha aplicat una anàlisi de la variància (ANOVA) d'un factor, i les comparacions individuals s'han fet amb

el test de Tukey (comparació múltiple entre grups), en els casos que complien normalitat. Els nivells de significativitat s'expressen amb un (*), dos (**) o tres símbols (***) que suposen una $p < 0.05$, $p < 0.01$ o $p < 0.001$, respectivament.

Quan es comparen només, el basal (pre-cirurgia) respecte a una situació estudiada post-cirurgia, s'ha aplicat un t-test d'Student per dades aparellades.

Als valors que no seguien una distribució normal, es van aplicar proves no paramètriques per comparar les mesures de les variables contínues.

Per la comparació realitzada entre els dos grups que presenten comorbiditats o no les presenten, s'ha aplicat el test no paramètric Kruskal Wallis i el post-test de Dunn. La representació també és mitjançant un diagrama de barres. Si no s'observen diferències entre subgrups no presentem els gràfics i només fem la cita en el text.

La correlació (r) entre paràmetres s'ha realitzat mitjançant el test de Pearson.

Per l'anàlisi estadístic s'han utilitzat els programes Prism 5.0 de GraphPad Software (www.graphpad.com) i SPSS 12.0 (SPSS, Chicago, IL), a partir de la informació recollida en una base de dades (Microsoft Access 2000) i en un full de càlcul (Microsoft Excel 2000). La redacció d'aquest treball s'ha realitzat amb el programa Microsoft Word 2007.

Per trobar les relacions entre els factors preoperatoris i l'efecte que té l'operació en els pacients en termes de reducció de pes i d'excés de pes hem usat el model lineal general, basat en teoria normal i estimat per mínims quadrats ordinaris utilitzant el programa R Foundation for statistical computing, Vienna, Austria (www.R-project.org).

Durant el procés d'ajust dels models s'han enfrontat les variables resposta (Pèrdua de Pes Absolut, Pèrdua de Pes Percentual i Pèrdua d'Excés de Pes Percentual) amb les covariables disponibles de cada pacient. S'han fet compatir les

variables entre elles per decidir quines entraven al model mitjançant el criteri *step* (mètode que exclou seqüencialment variables quan aquestes fan augmentar el criteri d'informació d'Akaike).

El resultat d'aquest procés són models que troben un compromís entre el sobre ajust i la parsimònia del model.

Tractament de *missing values*

En el joc de dades inicial hi havia algunes dades mancants en el període de basal per alguns pacients. Per tal de mantenir el màxim de pacients durant l'anàlisi de regressió (el qual no permet observacions desinformades) ha estat necessari tractar la mostra. El criteri usat per aconseguir estimacions de les observacions desinformades en basal ha estat *chainladder* invers el qual aprofita la longitudinalitat de les dades per extrapolar cap enrere les covariables desinformades. Aquest procés només s'ha dut a terme amb les variables explicatives i no pas amb la variable endògena.

Discussió de la metodologia

La metodologia usada fa forts supòsits del terme d'error de la variable endògena. Aquest supòsit és difícil de validar per mostres petites com la d'aquest estudi.

La mida de la mostra és un factor clau per tal de poder fer inferència sobre els efectes de les variables sobre la mostra. Per mostres petites pot ser que els estimadors tinguin mostres desconegudes que s'allunyin de la normal, per aquest motiu la significació de les variables s'ha d'afirmar amb cautela.

Amb totes les reserves esmentades, cal dir, que les limitacions que implica la mida de la mostra sembla que no hagin tingut un efecte important, ja que altres estudis semblants [367-370] han mostrat paral·lelismes importants amb els resultats d'aquest anàlisi. Aquest fet valida, de forma indirecta, les implicacions que resulten d'aquest anàlisi estadístic.

4. RESULTATS I DISCUSSIÓ

4. RESULTATS I DISCUSSIÓ

4.1. Descripció de la població

Aquest estudi s'ha realitzat amb una població de raça blanca de 34 pacients amb obesitat mòrbida amb una mitjana d'edat de 45 anys (27-61 anys), tots ells presentaven un IMC superior a 40 kg/m². La població estava composta per 24 dones i 10 homes. Aquests pacients van esser sotmesos a una operació de cirurgia bariàtrica amb bypass gàstric en Y-de-Roux, portada a terme a l'Hospital Universitari Vall d'Hebron.

Dels 34 pacients estudiats, un 26,5% no presentaven antecedents familiars d'obesitat, fet que ens indica també la influència ambiental i de conducta en l'obesitat mòrbida, a part de la genètica.

En l'estudi de comorbiditats associades a l'obesitat, un 82% dels pacients presentaven hipertensió arterial (18 dones i 10 homes), un 65% dislipèmia (DL) (17 dones i 5 homes) i un 25% *Diabetes Mellitus* tipus II (DM) (6 dones i 2 homes), classificats segons el Programa Nacional d'Educació en Colesterol (NCEP-ATP-III 2005), els criteris de l'Organització Mundial de la Salut i l'Associació Americana de Diabetis [47, 371].

Dels 22 pacients que presentaven DL només 4 portaven tractament farmacològic (estatinas) i tots els 8 que presentaven DM portaven tractament farmacològic (metformina i un portava pautaada insulina).

Un 70,6% (25 pacients) presentaven diferents graus de NAFLD. Dels quals un 3% presentaven esteatosi i en un 94% dels pacients presentaven diferents graus d'esteatohepatitis no alcohòlica (15 dones i 9 homes) segons la classificació de Brunt [258]. Del grup total dels 34 pacients, 1 pacient presenta només DM, 15 presenten DL, 7 presenten alhora DM i DL i 11, dels 34 totals, no presenten cap de les dues comorbiditats.

Les dades s'expressen com mitjana \pm SEM (error estàndard de la mitjana). Es presenten les diferències estadísticament significatives al llarg del temps entre els resultats obtinguts per cada fase del seguiment, de l'obès (un mes abans de la cirurgia) fins a 1 any després de la cirurgia. En aquelles magnituds que s'observen diferències entre els pacients que presenten les morbiditats de dislipèmia i diabetis (DM+DL+) i els que no en presenten cap de les dues (DM-DL-) es presenta també el diagrama amb la significació estadística.

4.2. Paràmetres antropomètrics

Els valors mitjans d'aquests paràmetres en els diferents temps estudiats es mostren en la taula 7. La prova paramètrica ANOVA ens indica l'existència de diferències significatives entre els valors al llarg dels 12 mesos.

Paràmetres	Obès	1M	3M	6M	9M	12M	P ANOVA
Pes (Kg)	130,3 \pm 3,4	115,2 \pm 3,1	103,5 \pm 2,8	93,4 \pm 2,7	86,1 \pm 3,0	82,1 \pm 2,9	<0,0001
Excés de pes (Kg)	65,4 \pm 2,6	49,9 \pm 1,3	38,4 \pm 2,2	28,5 \pm 2,2	21,8 \pm 2,3	19,2 \pm 2,3	<0,0001
IMC (Kg/m ²)	48,8 \pm 0,9	40,9 \pm 1,9	37,6 \pm 1,4	35,0 \pm 0,8	32,1 \pm 0,9	29,0 \pm 1,6	<0,0001
Cintura (cm)	136,1 \pm 2,2	120,2 \pm 5,4	112,0 \pm 3,7	105,1 \pm 4,5	91,4 \pm 3,0	98,5 \pm 2,8	<0,0001
Maluc (cm)	145,0 \pm 2,3	132,6 \pm 4,9	126,2 \pm 4,2	123,8 \pm 4,4	115,5 \pm 9,5	117,7 \pm 3,5	<0,0001
ICC	0,94 \pm 0,011	0,91 \pm 0,013	0,089 \pm 0,02	0,85 \pm 0,02	0,81 \pm 0,01	0,9 \pm 0,027	=0,0019

Taula 7. Evolució dels diferents paràmetres antropomètrics en diferents moments abans i després de la cirurgia de bypass gàstric. La prova paramètrica ANOVA indica diferències estadísticament significatives al llarg del temps.

4.2.12. Pes corporal

En la figura 16 es mostra la evolució de la mitjana de **pes** que presentaven els pacients abans de l'operació, que era de 130,3 \pm 3,4 Kg, i passat un mes de la cirurgia que era de 115,2 \pm 3,2 Kg amb una significació amb el post-test de Tukey de $p < 0,01$ respecte al basal. Als 6 mesos era de 93,4 \pm 2,8 Kg ($p < 0,0001$) i a l'any era 82,13 \pm 2,9 Kg; la disminució del pes és molt significativa on la variació representa una pèrdua mitjana d'uns 48,2 Kg (un 37% del pes corporal inicial). En les diferències entre sexes, trobem que els homes perden una mitjana de 49,6 \pm 4

Kg i que les dones perden una mitjana de $42,2 \pm 3,4$ Kg partint d'un pes inicial mitjà de $144,1 \pm 6,2$ kg i $124,6 \pm 3,5$ kg, respectivament.

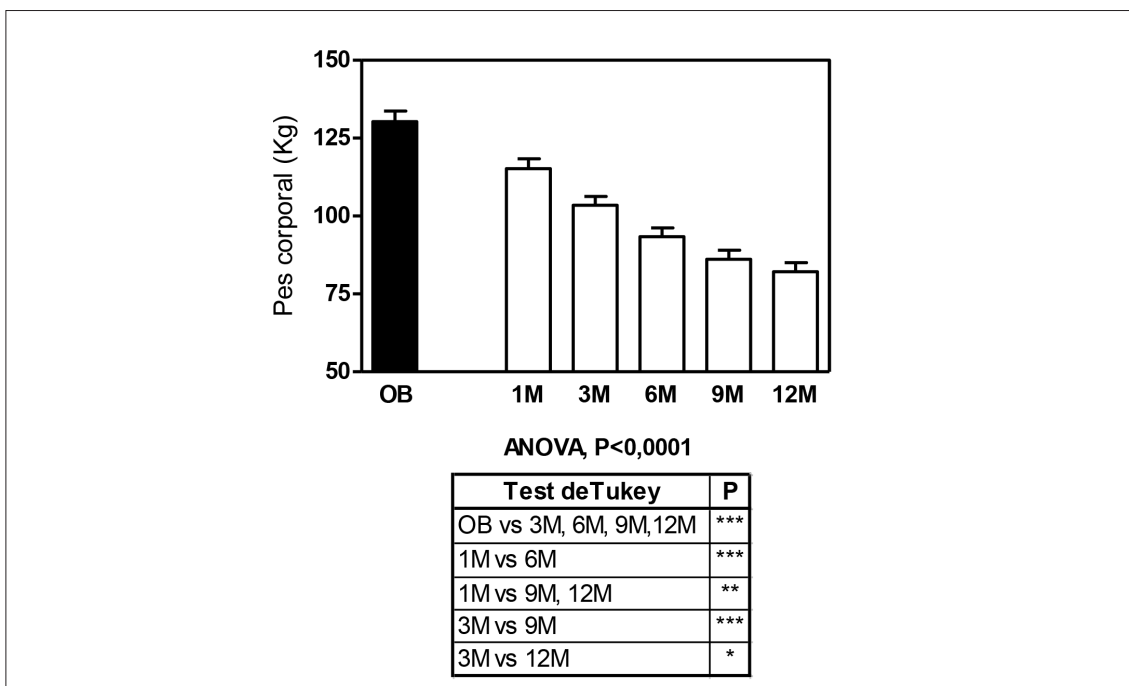


Figura 16. Evolució del pes corporal (els resultats es representen amb la mitjana \pm SEM). Estudi estadístic amb la prova paramètrica ANOVA i el post-test de Tukey al llarg del temps. Tres símbols $p < 0,001$, dos símbols $p < 0,01$ i un símbol $p < 0,05$.

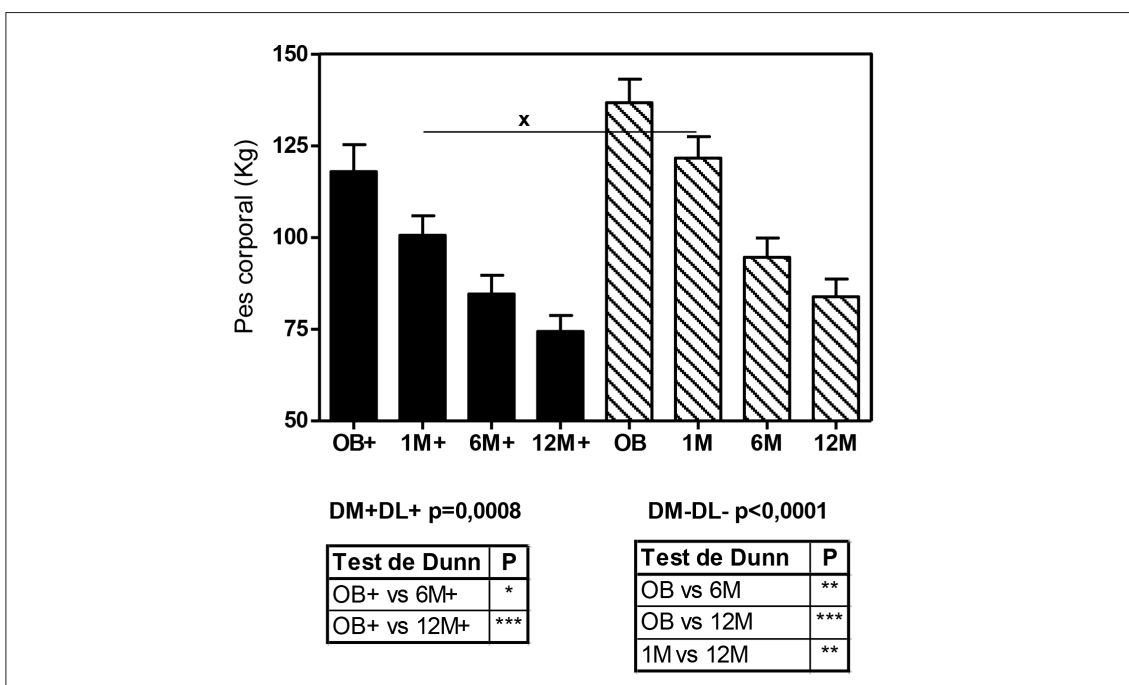


Figura 17. Evolució del pes entre els pacients que presenten les dues comorbiditats (DM+DL+ barres llises) i els pacients que no presenten cap de les dues (DM-DL- barres ratllades). Aplicació del test no paramètric Kruskal Wallis i el post-test de Dunn al llarg del temps. Tres símbols $p < 0,001$, dos símbols $p < 0,01$ i un símbol $p < 0,05$. Aplicació del test U-Mann-Withney per veure diferències entre els dos subgrups, un símbol (x) $p < 0,05$.

Els pacients sense la presència de morbiditats, diabetis i dislipèmia, parteixen de valors de pes ($136,7 \pm 6,4$ Kg) lleugerament superiors als pacient amb morbiditats ($117,9 \pm 6,4$ Kg), però en ambdós grups, als 6 mesos, les diferències de pèrdua de pes són significatives respecte el pes basal. Només trobem diferències significatives ($p < 0,05$) entre els dos subgrups a 1 mes post-cirurgia. Als dotze mesos de la cirurgia de RYGB, la mitjana de kg perduts per part dels pacients sense presència de morbiditats (DM-DL-) va ser de 36,8 Kg i pels pacients amb presència de morbiditats (DM+DL+) va ser de 31,8 Kg de pes corporal. El perfil en ambdós grups és pràcticament igual i tots dos grups perden, al cap d'un any, un 27% del pes inicial.

4.2.13. Excés de pes corporal

En l'estudi de l'excés de pes corporal s'evidencia que a partir del primer mes ja hi ha una disminució significativa ($p < 0,001$) de l'excés de pes, passant d'una mitjana basal de $65,4 \pm 2,6$ kg a $49,9 \pm 1,3$ Kg. Es considera que una cirurgia bariàtrica és efectiva si comporta una pèrdua de sobrepès superior al 50% [372]. En els pacients observats a partir del 6 mesos han perdut més del 50% de l'excés de pes, han passat a presentar un excés de pes de $28,5 \pm 2,2$ kg, és a dir, han reduït un 56,4% l'excés de pes basal. Obtenint finalment als 12 mesos un excés de pes d'un $19,2 \pm 2,3$ Kg, una reducció total de l'excés de pes d'un 70,6%.

Els pacients sense la presència de morbiditats, diabetis i dislipèmia, presenten excés de pes ($68,8 \pm 5,4$ Kg) lleugerament superiors als pacients amb morbiditats ($58,2 \pm 3,9$ Kg). En el grup sense morbiditats trobem que la diferència respecte el basal, als 6 mesos, és estadísticament significativa ($p < 0,01$) i en el grup amb morbiditats, trobem que la diferència és més significativa ($p < 0,001$); en ambdós grups als 12 mesos les diferències de pèrdua de pes són significatives respecte el pes basal. Només trobem diferències significatives ($p < 0,05$) entre els dos subgrups a 1 mes post-cirurgia. El subgrup que presenta morbiditats obté una disminució de l'excés de pes de $74,0 \pm 5,4$ Kg i els que no presenten morbiditats $72,8 \pm 5,2$ Kg.

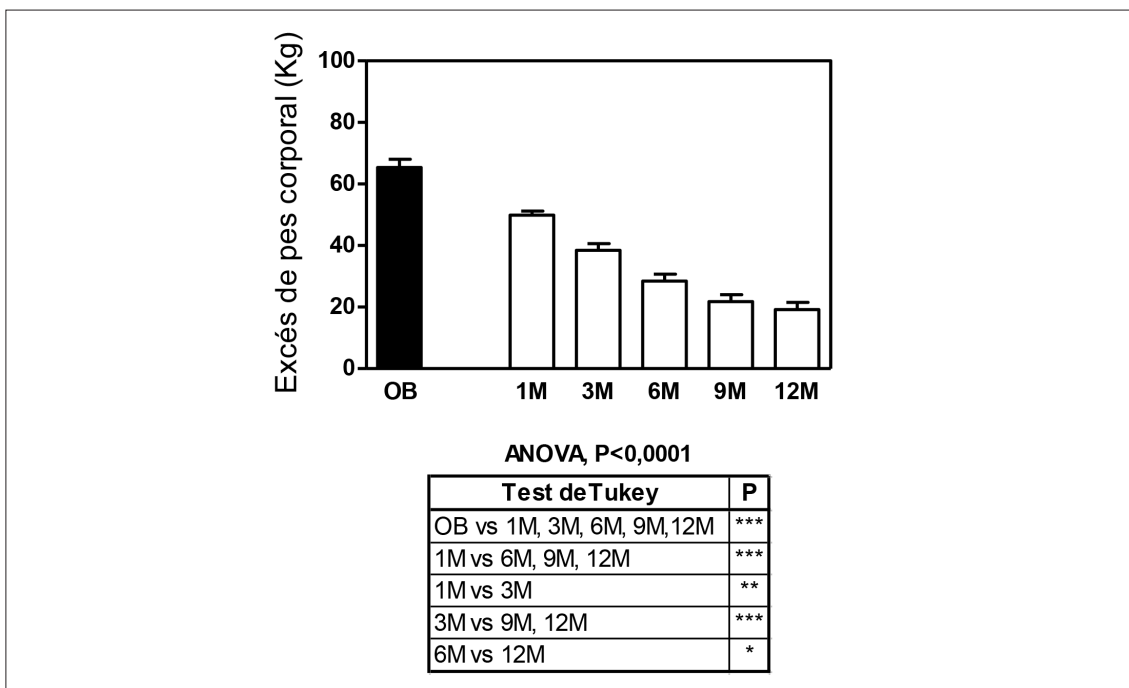


Figura 18. Evolució de l'excés de pes. Estudi estadístic amb la prova paramètrica ANOVA i el post-test de Tukey al llarg del temps. Tres símbols p<0,001, dos símbols p<0,01 i un símbol p<0,05.

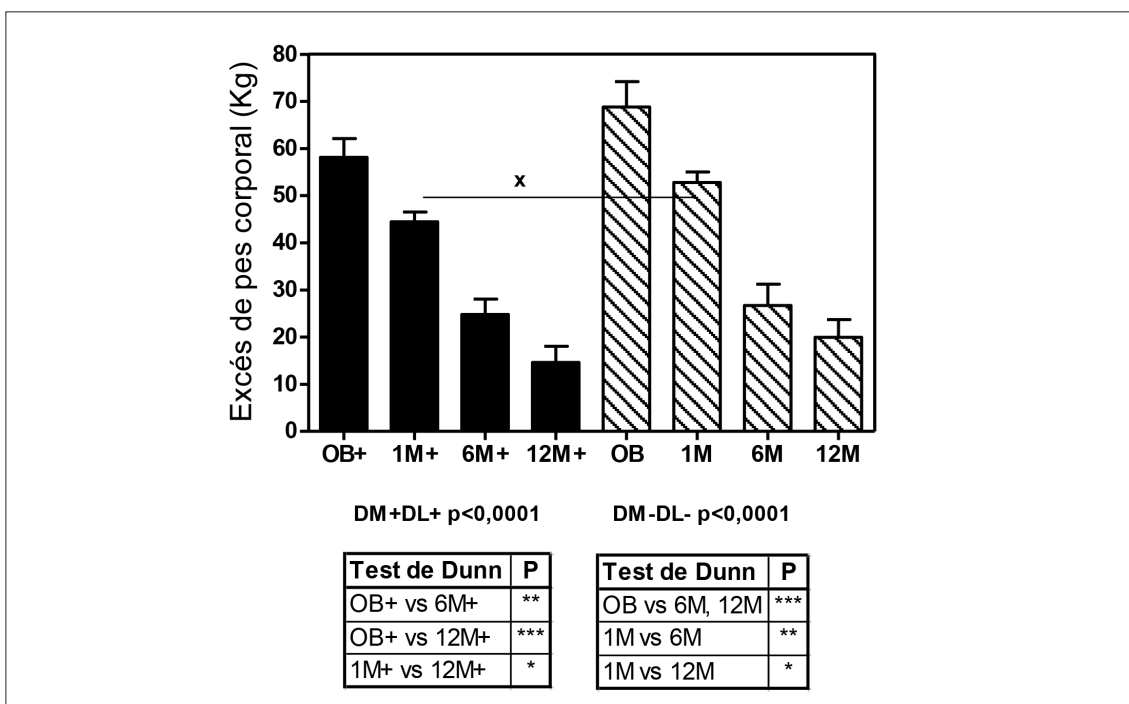


Figura 19. Evolució de l'excés de pes entre els pacients que presenten les dues comorbiditats (DM+DL+ barres llises) i els pacients que no presenten cap de les dues (DM-DL- barres ratllades). Aplicació del test no paramètric Kruskal Wallis i el post-test de Dunn al llarg del temps. Tres símbols p<0,001, dos símbols p<0,01 i un símbol p<0,05. Aplicació del test U-Mann-Withney per veure diferències entre els dos subgrups, un símbol (x) p<0,05.

4.2.14. Índex de massa corporal

La mitjana del IMC en els pacients obesos era de $48,8 \pm 0,9$ Kg/m² i passat un mes de la cirurgia és de $40,9 \pm 1,9$ Kg/m², de la mateixa manera que el pes un mes post-intervenció el trobem significativament disminuït, i assumint que l'alçada del pacient no varia, al descendir el pes també ho farà l'IMC ($p < 0,001$). Als 6 mesos l'IMC ja era de $35,0 \pm 0,8$ Kg/m² ($p < 0,001$) i a l'any post-cirurgia observem un IMC de $29,0 \pm 1,6$ Kg/m².

Partint de que un 94,1% dels pacients presentaven obesitat de grau IV segons els criteris de la Organització Mundial de la Salut [373], i 12 mesos post-cirurgia un 11,7% havien arribat a la classificació de normopès, 20,6% presentaven sobrepès, 55,8% estaven classificats com a obesitat de grau II i III i només 2 pacients mantenen el grau d'obesitat IV. S'ha de dir que aquests 2 pacients partien d'un IMC de 55,3 i 58,6 i dotze mesos post-cirurgia havien aconseguit un IMC de 41,8 i 40,8, respectivament.

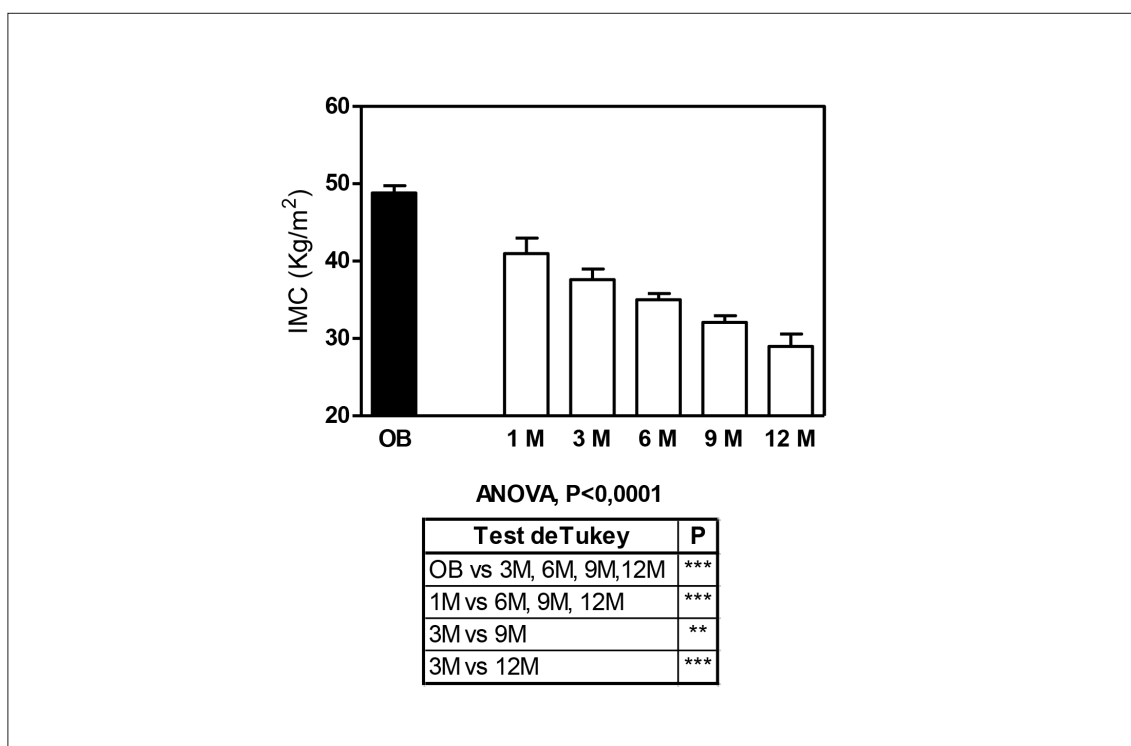


Figura 20. Evolució de l'índex de massa corporal. Estudi estadístic amb la prova paramètrica ANOVA i el post-test de Tukey al llarg del temps Tres símbols $p < 0,001$, dos símbols $p < 0,01$ i un símbol $p < 0,05$.

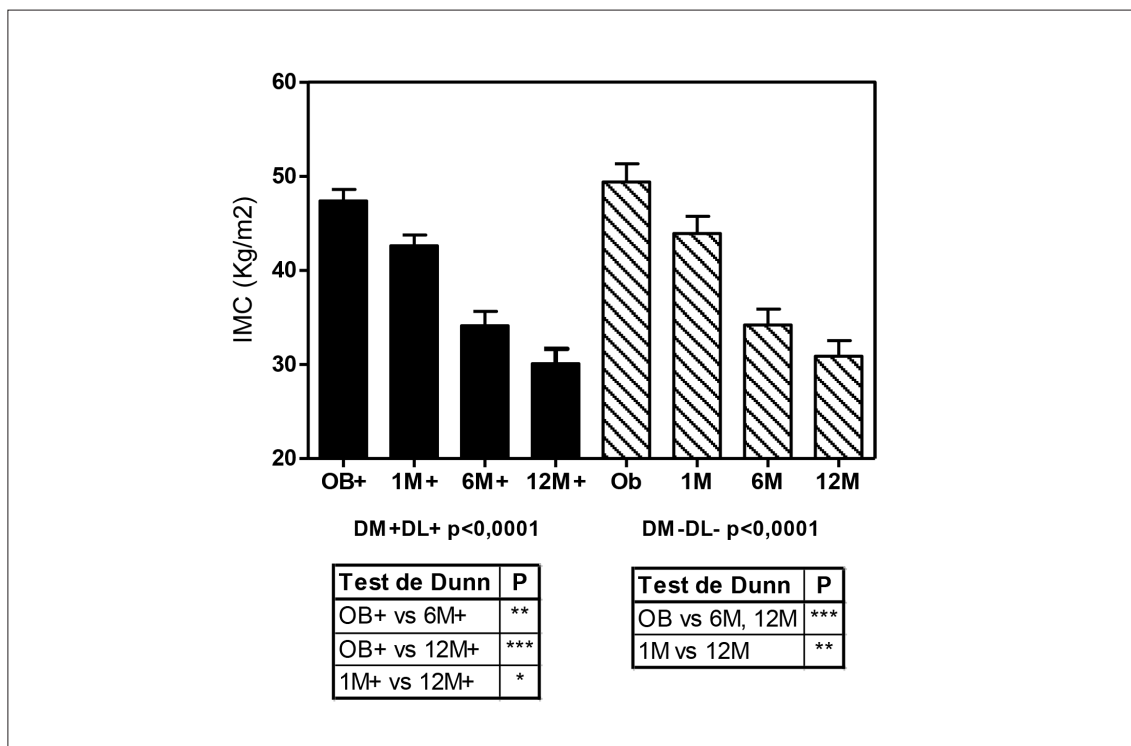


Figura 21. Evolució de l'índex de massa corporal entre els pacients que presenten les dues comorbiditats (DM+DL+ barres llises) i els pacients que no presenten cap de les dues (DM-DL- barres ratllades). Aplicació del test no paramètric Kruskal Wallis i el post-test de Dunn al llarg del temps. Tres símbols $p < 0,001$, dos símbols $p < 0,01$ i un símbol $p < 0,05$.

Observem que l'índex de massa corporal disminueix progressivament i d'una manera estadísticament significativa al llarg del temps en els dos grups estudiats. En fer l'estudi de la diferències entre els pacients que presenten comorbiditats i els que no en presenten, no trobem diferències estadísticament significatives entre ells.

4.2.15. Perímetre de cintura

El programa NCEP-ATP III [47], defineix com a obesitat abdominal un valor discriminant de 88 cm per a les dones i de 102 cm pels homes.

El valor mitjà per a les dones de la població estudiada, a l'inici de l'estudi, fou de $134,9 \pm 2,7$ cm i pels homes de $139,2 \pm 4,3$ cm. Observem que ambdós sexes redueixen el perímetre de la cintura significativament ($p < 0,0001$), aconseguint una disminució mitjana de 37,6 cm per a les dones i 35,7 cm pels homes.

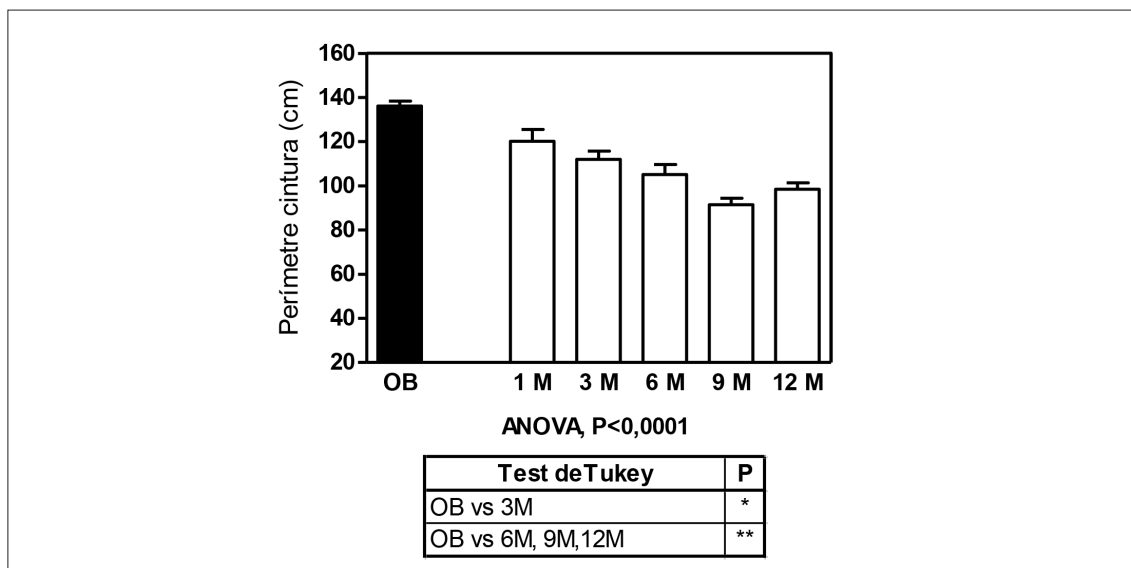


Figura 22. Evolució del perímetre de la cintura. Estudi estadístic amb la prova paramètrica ANOVA i el post-test de Tukey al llarg del temps. Tres símbols $p < 0,001$, dos símbols $p < 0,01$ i un símbol $p < 0,05$.

En el subgrup de DM+DL+ trobem que a l'inici presenten un perímetre de cintura de $138,07 \pm 5,04$ cm, respecte al perímetre que presenta el subgrup DM-DL- $134,8 \pm 3,9$ cm, tot i que no presenten diferències estadísticament significatives. Al llarg del període estudiat no s'observen diferències estadísticament significatives entre els dos subgrups i als 12 mesos els dos, curiosament, presenten un perímetre final de 95,2 cm.

4.2.16. Perímetre del maluc

El perímetre del maluc també disminueix de forma significativa a partir dels 3 mesos post-cirurgia, passant d'un valor mitjà del perímetre de $145,0 \pm 2,3$ cm a un valor de $117,8 \pm 3,5$ cm. Els homes redueixen el perímetre de maluc en 31 cm i les dones en 27 cm, essent, en ambdós sexes, estadísticament significativa aquesta reducció ($p < 0,0001$).

Pel que fa al perímetre de maluc en el subgrup de DM+DL+, a l'inici, presenten un perímetre de $142,2 \pm 5,2$ cm respecte al perímetre que presenta el subgrup DM-DL- $148,12 \pm 3,9$ cm, tot i que no presentant diferències significatives entre

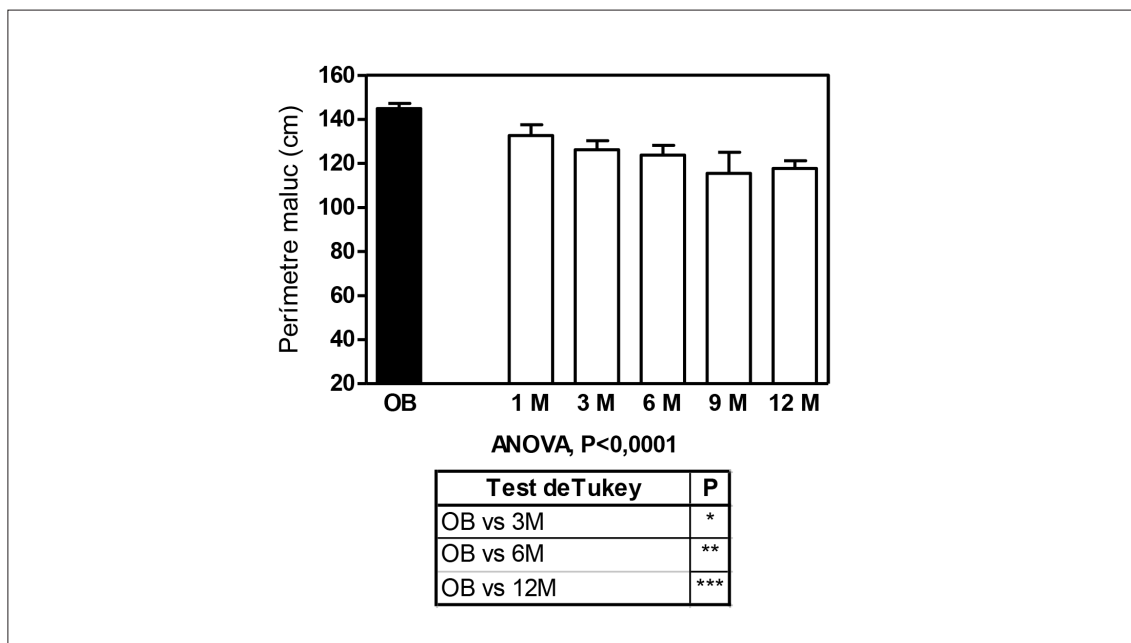


Figura 23. Evolució del perímetre del maluc. Estudi estadístic amb la prova paramètrica ANOVA i el post-test de Tukey al llarg del temps. Tres símbols $p < 0,001$, dos símbols $p < 0,01$ i un símbol $p < 0,05$.

ells. Al llarg del període estudiat tampoc s'observen diferències estadísticament significatives entre els dos subgrups.

4.2.17. Índex cintura-maluc

Amb la finalitat de conèixer el patró de distribució del greix corporal, per la seva relació amb el risc cardiovascular, s'ha calculat l'índex cintura-maluc. Aquest és acceptat com un bon indicador d'obesitat central (abdominal o androide). Com a valor discriminant de risc cardiovascular l'Organització Mundial de la Salut [374], proposa un índex superior a 1 en els homes i un índex superior a 0,85 per a les dones. En la població estudiada trobem que els homes a l'inici de l'estudi presentaven una mitjana de l'índex $1,01 \pm 0,03$ i les dones de $0,93 \pm 0,01$. Ambdós sexes, però major en les dones, presenten risc cardiovascular i obesitat de tipus androide [374].

En els subgrups amb i sense comorbiditats no s'observen diferències, a l'inici, l'índex de $0,97 \pm 0,02$ en el DM+DL+ i $0,92 \pm 0,01$ pel DM-DL-.

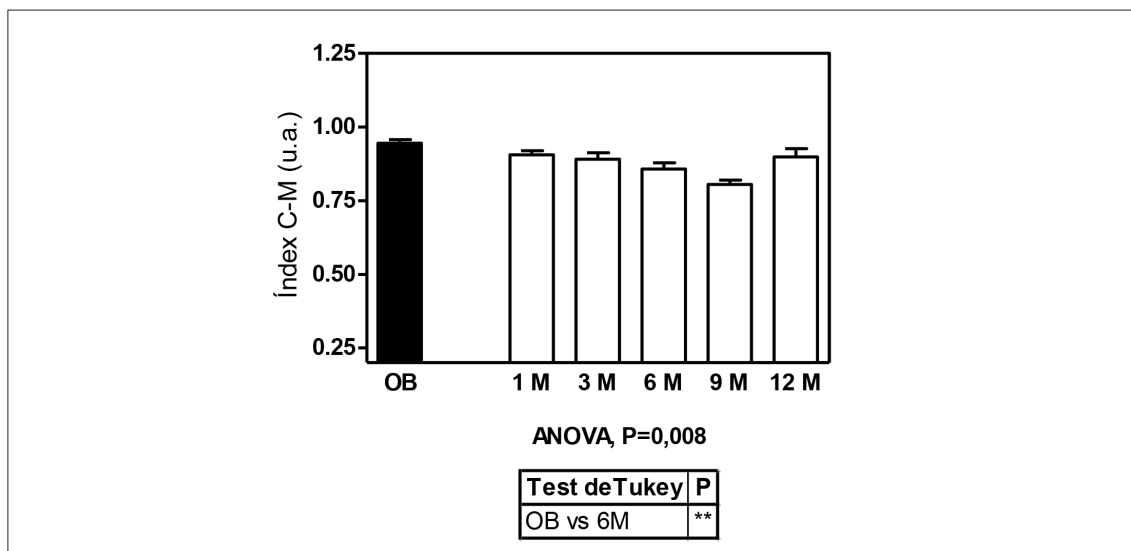


Figura 24. Evolució de l'índex cintura-maluc. Estudi estadístic amb la prova paramètrica ANOVA i el post-test de Tukey al llarg del temps. Tres símbols $p < 0,001$, dos símbols $p < 0,01$ i un símbol $p < 0,05$.

L'índex cintura-maluc correlaciona de forma positiva i significativa amb la pèrdua absoluta de pes, el perímetre de la cintura i el perímetre del maluc ($r=0,406$, $p < 0,05$; $r=0,614$, $p < 0,001$ i $r=0,818$, $p < 0,001$, respectivament).

4.2.18. Discussió sobre paràmetres antropomètrics

Com hem comentat, els nostres pacients, després de la cirurgia de bypass gàstric en Y-de-Roux perden pes de manera progressiva i significativa, doncs el primer mes després de l'operació han perdut una mitjana de 15 Kg i aquesta pèrdua continua fins a un any després que assoleixen una disminució total de fins a un 37% (48 Kg). Aquesta disminució de pes s'ha observat en l'estudi de Cummings [375], en el de Sjöström, on es descriu la màxima disminució de pes després d'una cirurgia de bypass gàstric comparat amb altres tècniques quirúrgiques [376], i en altres estudis similars [18, 283, 377-379]. Actualment, el bypass gàstric en Y-de-Roux és la tècnica més freqüent portada a terme en un àmbit internacional [287]. En ser de tipus mixta es produeix una combinació dels elements restrictius (disminució de la capacitat de l'estómac) i de malabsorció (un 95% de l'estómac, el total del duodè i una secció del jejú). Tots els estudis de

seguiment a llarg termini [376, 377, 380], demostren que la màxima pèrdua de pes es produeix en el primer i segon any i que en els següents anys els pacients tenen un petit increment de pes que s'estabilitza entre els 8 i 10 anys.

La diferència a destacar del nostre treball, respecte als altres estudis que acabem de citar, es que s'ha pogut fer un seguiment complert al grup de 34 pacients realitzant períodes de control curts (al mes de la cirurgia i posteriorment cada 3 mesos fins als 12 mesos), aconseguint un seguiment detallat de tots els temps i molt elevat de tots els pacients.

Als nostres pacients no s'observen diferències estadísticament significatives per la pèrdua de pes absoluta entre sexes tot i que els homes perden més pes que les dones també parteixen de 20 Kg més de diferència, aquestes dades concorden amb les de Coupaye i col·laboradors [379] que troben una alta correlació positiva entre la pèrdua de pes i el sexe masculí.

Si comparem els nostres pacients respecte a l'excés de pes que presentaven a l'inici de l'estudi i la seva reducció en un 70,6%, trobem resultats similars en altres estudis publicats anteriorment [369, 379, 381-384]. Aquestes pèrdues de l'excés de pes s'ha descrit que, a llarg termini, també es mantenen [385-389]. Els homes del nostre estudi perden un 75,4% de l'excés de pes i les dones un 68,7%, aquests resultats quadren amb els exposats per Ma i col·laboradors [384]. En contrast, altres autors troben que el sexe masculí correlaciona negativament amb la pèrdua de l'excés de pes en percentatge en un període de temps d'estudi d'un any [381].

Respecte a l'IMC, com hem comentat abans, hi ha una disminució del voltant del 40,5% del IMC inicial, al any després de la cirurgia. En el nostre estudi, la pèrdua de pes absoluta correlaciona, independentment i de forma estadísticament significativa amb l'IMC ($r=0,406$, $p=0,0169$). Aquesta associació ja l'havien descrit prèviament altres autors [381, 383, 384]; tot i que Campos i

col·laboradors [369], no troben correlació entre el pes inicial i la pèrdua de pes un any després de la cirurgia de bypass gàstric. La disminució de la pèrdua de pes absoluta correlaciona ($r=0,589$, $p<0,0001$) d'una manera positiva amb el pes inicial, aquest resultat similar ha estat descrit en estudis realitzats prèviament [390-392].

Encara que alguns autors no han trobat diferències estadísticament significatives en la disminució de l'IMC en períodes d'un mes [393], en el nostre estudi en només 4 setmanes trobem una disminució del 11,5% del pes, dades també observades per altres autors [394], que a las 4 setmanes observen una pèrdua de pes de 15 Kg i de IMC de 5 Kg/m².

El pes inicial correlaciona molt significativament i de manera positiva amb el perímetre de la cintura i el perímetre del maluc ($r=0,653$, $p<0,0001$ i $r=0,551$, $p=0,0016$, respectivament) i aquests perímetres amb l'IMC ($r=0,614$, $p=0,0001$ i $r=0,818$, $p<0,0001$, respectivament), aquesta relació també la descriu Coupaye i col·laboradors [379].

Respecte als subgrups amb presència de comorbiditats (**DM+DL+**) i els que no en presenten (**DM-DL-**) podem resumir que els que no presenten comorbiditats tenen un pes i un excés de pes més elevat, al llarg de tots els temps, però tots els grups presentant un descens progressiu d'aquests paràmetres, tot i que únicament s'observen diferències estadísticament significatives entre ells al mes posterior a la cirurgia de bypass gàstric.

Ortega i col·laboradors [368] troben, com en d'altres estudis [381, 384], que la diabetes (67%) influeix negativament en la pèrdua en l'excés de pes després de la cirurgia bariàtrica respecte els no diabètics (77%) i aquesta diferència és significativa ($p<0,0001$). Aquests autors acaben relacionant que un mal control metabòlic a través del HbA1c podria influir negativament en la pèrdua de pes però el mecanisme pel qual influeix és desconegut.

Si ens centrem en la pèrdua absoluta de pes, trobem que els DM+DL+ presenten una pèrdua absoluta de pes de $43,56 \pm 4,97$ kg respecte als DM-DL- la pèrdua és de $50,94 \pm 4,06$ kg. Aquests resultats s'han confirmat en altres estudis que s'han publicat anteriorment [367, 369, 379, 395] on descriuen que els pacients que presenten diabetis presenten una pèrdua de pes (absoluta o d'excés de pes) inferior dels que no presenten la comorbiditat. Es podria especular que els individus diabètics que són més resistents a la insulina i la millora d'aquesta sensibilitat després de la cirurgia limitaria la pèrdua de pes.

4.2.19. Greix total i distribució corporal

És reconeguda la importància de l'estimació de la distribució regional del greix corporal com a mètode més fiable per establir els riscos relacionats amb l'obesitat. L'IMC es relaciona amb el grau d'adipositat, però no ens aporta informació sobre la distribució dels greix en els diferents compartiments corporals [396], es tracta més d'un marcador de corpulència [397]. Les variacions del percentatge de greix corporal generades per les diferències en l'amplada, sexe, variacions fisiològiques de l'edat i raça d'un individu són una limitació de l'IMC. La relació entre IMC i greix corporal és menor en pacients amb obesitat mòrbida i particularment en la distribució troncular del greix (acúmulo greixós centrípet que afecta a la cara, el coll i l'abdomen, on el percentatge de greix és major per un mateix IMC [398]. En el pacient amb un $IMC > 45$, la correlació entre IMC i greix corporal és menor tant en la valoració clínica com en el seguiment d'aquest índex per valorar la pèrdua de greix corporal davant una intervenció terapèutica [399].

4.2.20. Greix corporal total

En la taula 8, es mostren els valors mitjana \pm SEM de l'estimació del greix corporal en els diferents temps estudiats i s'adjunta el resultat de la prova estadística, que demostra l'existència de diferències significatives al llarg dels temps estudiat.

Paràmetres	Obès	1M	3M	6M	9M	12M	P ANOVA
Greix corporal (Kg)	78,7±3,0	62,6±2,5	49,8±2,1	41,2±2,0	34,5±2,0	52,4±1,9	=0,03
Greix corporal (%)	60,3±1,6	54,4±1,5	48,1±1,6	43,9±1,6	39,9±1,6	39,1±1,6	<0,0001
Greix corporal Dones (%)	64,7±1,3	58,0±1,2	52,7±1,1	48,0±1,3	31,4±1,5	42,5±1,5	<0,0001
Greix corporal Homes (%)	49,7±2,0	44,0±1,9	37,5±1,7	33,8±2,0	31,4±1,9	31,1±2,1	<0,0001

Taula 8. Evolució del greix corporal en diferents moments abans i després de la cirurgia de bypass gàstric. La prova paramètrica ANOVA indica diferències estadísticament significatives al llarg del temps.

Per a les estimacions del greix corporal total, s'ha escollit la fórmula de Bonora i col·laboradors [45] que utilitza el percentatge de greix corporal, estimat a partir de la fórmula de Deurenberg [320] que utilitza l'IMC, l'edat i el sexe de l'individu.

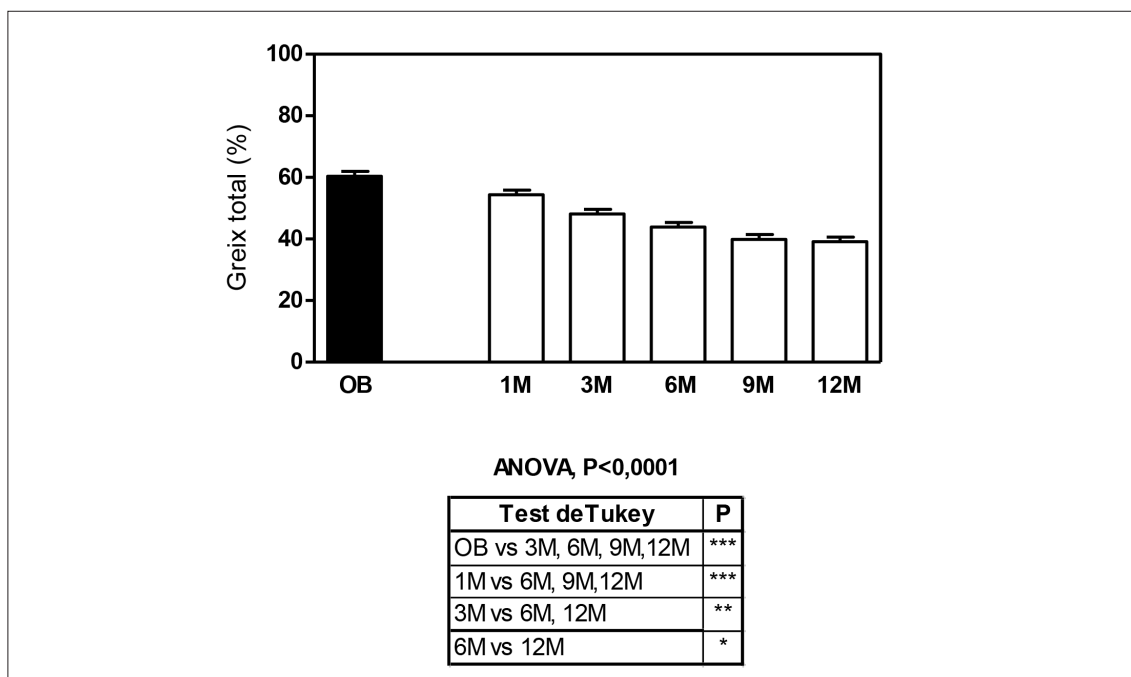


Figura 25. Evolució del percentatge de greix respecte el pes corporal. Estudi estadístic amb la prova paramètrica ANOVA i el post-test de Tukey al llarg del temps. Tres símbols p<0,001, dos símbols p<0,01 i un símbol p<0,05.

En la figura 25 podem veure que el percentatge de greix corporal, a l'inici de l'estudi, era de $60,3 \pm 0,6\%$ i que va anar disminuït progressivament, i d'una manera significativa, fins als 12 mesos de seguiment $39,1 \pm 1,6\%$ ($p < 0,0001$). Si separem els resultats per sexe, els homes, a l'inici, tenen un percentatge de greix corporal de $49,7 \pm 2,0\%$ i les dones de $64,8 \pm 1,3\%$. En les dones a partir del primer mes post-cirurgia ja mostra diferències estadísticament significatives ($p < 0,001$) respecte al valor basal, i a partir del tercer mes, el descens es progressiu tan pels homes com per les dones i amb una significació més alta ($p < 0,0001$). En els homes veiem una reducció total del 37% i a les dones una reducció del 34%; presentant diferències estadísticament significatives entre generes al principi i als 12 mesos posteriors a la cirurgia ($p < 0,05$ i $p < 0,001$, respectivament).

El percentatge de greix correlaciona positivament amb l'IMC, el perímetre de la cintura i el perímetre del maluc ($r = 0,614$, $p < 0,0001$; $r = 0,0307$, $p = 0,033$; $r = 0,696$, $p < 0,0001$, respectivament).

Quan parlem de **greix total en kg** trobem una disminució significativa ($p = 0,03$) i progressiva a partir del primer mes posterior a la cirurgia i fins als 12 mesos. A partir dels 6 mesos la quantitat de greix total disminueix més lentament i no trobem diferències estadísticament significatives amb el temps anterior però sí respecte el basal. En el basal trobem un $78,3 \pm 3$ Kg i als 12 mesos presenten $32,4 \pm 1,9$ kg, és a dir una reducció d'un 58,6%.

4.2.21. Greix subcutani i visceral

L'estimació del greix subcutani i visceral s'ha realitzat a partir del percentatge del greix total calculat a partir de l'equació de Deurenberg i col·laboradors [320] i l'estimació de les àrees de greix subcutani i total a partir de les equacions de Bonora i col·laboradors [45].

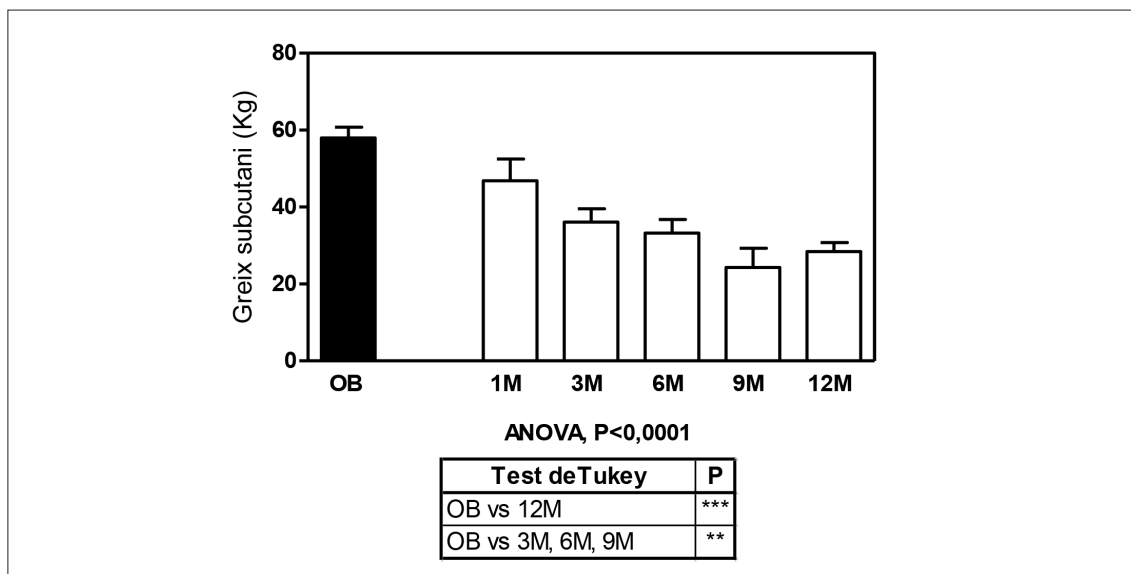


Figura 26. Evolució del greix subcutani. Estudi estadístic amb la prova paramètrica ANOVA i el post-test de Tukey al llarg del temps. Tres símbols p<0,001, dos símbols p<0,01 i un símbol p<0,05.

Els 34 pacients estudiats tenen una disminució progressiva del greix subcutani al llarg del període estudiat. Aquesta disminució comença a ser significativa a partir del tres mesos post-cirurgia, on aconseguen arribar als 36,1±3,5 kg de disminució i al any a 28,4±2,3 kg, obtenint una reducció del greix subcutani promig de quasi el 51%.

Si mirem la diferència entre l'estimació del greix subcutani entre homes i dones trobem que en el obès la diferència és estadísticament significativa (p<0,001). Els homes presenten un greix subcutani de 41,4±4,2 kg i les dones de 62,8±2,7 kg i que als 12 mesos els homes perden un 60,6 % i les dones un 53,2%. El fet de que el número de pacients i la diferència de gènere no sigui equilibrada fa disminuir el promig de la reducció de greix subcutani global. Probablement augmentant el número i amb un grup més homogeni de pacients obtindríem uns valors més ajustats al global.

Entre els dos subgrups de comorbiditats no trobem diferències estadísticament significatives en la quantitat de greix subcutani que presenten.

Pel que fa als valors de **greix visceral**, al grup de 34 pacients, ja trobem diferències estadísticament significatives als 3 mesos, obtenint una disminució del

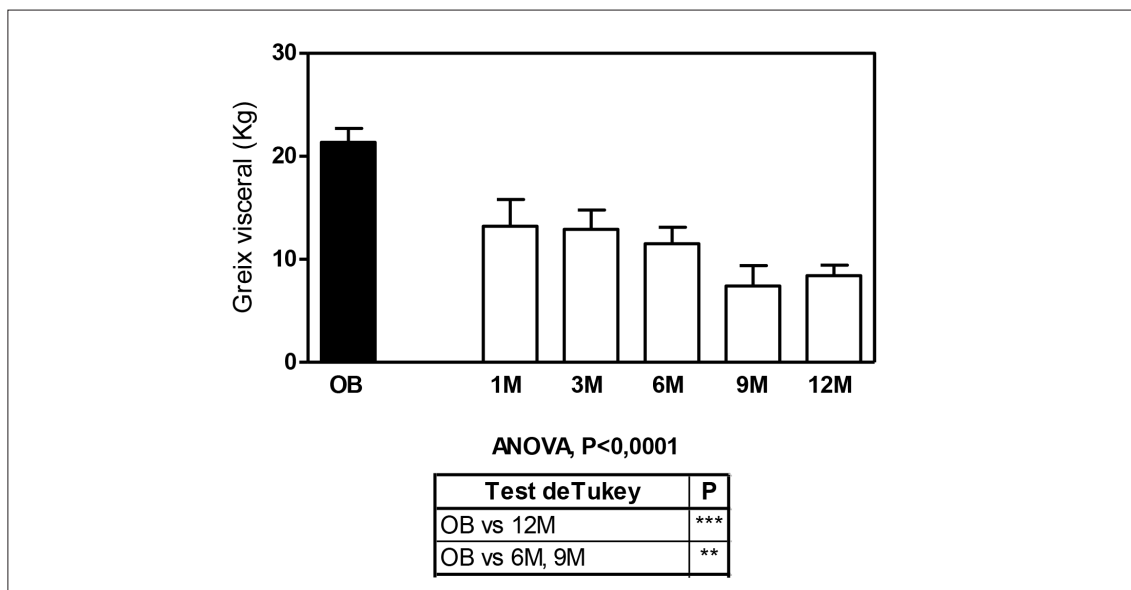


Figura 27. Evolució del greix visceral. Estudi estadístic amb la prova paramètrica ANOVA i el post-test de Tukey al llarg del temps. Tres símbols $p < 0,001$, dos símbols $p < 0,01$ i un símbol $p < 0,05$.

40% i als 12 mesos passen dels $21,4 \pm 1,3$ kg inicials a $8,4 \pm 1,3$ kg, amb una disminució total d'un 60,7%. Curiosament en els primers mesos el greix disminueix poc i la disminució és estadísticament més marcada al final del període estudiat.

Les diferències entre gèneres en l'obès són estadísticament significatives ($p < 0,001$) presentant els homes un valor de mitjana de $31 \pm 2,4$ Kg i les dones de $18,6 \pm 1$ kg. Als dotze mesos els homes arriben als $17,2 \pm 1,7$ Kg de greix visceral i les dones als $7,7 \pm 0,8$ Kg. Les dones redueixen el greix visceral en un 58,6% i els homes en un 44,5%.

Les diferències entre els subgrups al llarg del temps no són estadísticament significatives.

4.2.22. Discussió sobre greixos corporals

La relació entre el greix corporal i l'IMC és menor en el pacient amb obesitat mòrbida i, particularment, en la distribució troncular del greix, on el percentatge de greix és major per un mateix IMC [398].

En les nostres dades trobem una correlació estadísticament significativa ($p < 0,001$) entre l'IMC i l'estimació del greix total i subcutani però no amb l'estimació del greix visceral.

En la pràctica clínica per l'avaluació i seguiment dels pacients amb obesitat mòrbida ens interessa conèixer tant la composició corporal com els canvis del greix. S'ha d'avaluar la distribució regional dels greixos, l'infiltració del greix en els diferents òrgans i els canvis secundaris al tractament quirúrgic [400].

Hi ha una gran varietat de mètodes per determinar la composició corporal, però no hi ha un mètode universalment adoptat, ja sigui per les dificultats tècniques o econòmiques dels més precisos o pels error d'estimació dels que són més accessibles o de més fàcil maneig. El mètode de la impedància bioelèctrica (BIA), probablement, el mètode més utilitzat per l'estudi de la composició corporal, i la densitometria de doble fotó dual (DEXA), que s'ha valorat com a tècnica de referència i d'ús clínic per quantificar el teixit gras, presenten limitacions en el pacient amb l'IMC superior, degut a la mida de la superfície d'exploració [401, 402]. La ressonància magnètica (RM) i la tomografia computeritzada (TC) són les tècniques de referència per determinar la distribució regional del greix en humans, especialment en l'obesitat [403], però la limitació tècnica associada a l'excés de pes i la radiació rebuda en la TC limiten el seu us clínic.

Alhora, cal citar que hi ha diferents fórmules per estimar el percentatge de greix corporal [404], la que hem utilitzat nosaltres presenta un error estàndard d'estimació (SEE) de 4,1%, però hem de dir que per a IMC superiors a 30 Kg/m² la fórmula sobreestima el percentatge de greix corporal, i la sobreestimació esdevé estadísticament significativa en aquells individus amb una IMC superior a 33 kg/m² [320]. Estudis posteriors al de Deurenberg [404] van demostrar que les fórmules que utilitzaven el perímetre de la cintura i l'edat demostraven una major robustesa per la predicció del greix corporal, tot i que aquestes presentaven un SEE de 4,7% per les dones i 4,1% pels homes.

Martín-Moreno i col·laboradors [405] fan una comparació de les equacions pel càlcul del percentatge de greix corporal i seleccionen les quatre més acceptades: la Siri, Brozeck, Deurenberg i la Lean [320, 404, 406, 407]. Les dues primeres es realitzen amb el càlcul de la densitat corporal, mitjançant l'equació proposada per Durnin i Womersley [408], en les que intervien quatre plecs cutanis. Les equacions de Deurenberg (que nosaltres hem utilitzat) i la de Lean ofereixen estimacions del percentatge de greix superior que les obtingues mitjançant Impedància Bioelèctrica (BIA) i els plecs cutanis i s'obtenen resultats un 1,87% més elevats. Tot i això, és va utilitzar l'equació de Deurenberg perquè ens permetia estimar un major número de valoracions.

En la bibliografia trobem que Gallagher [409] presenta valors de referència pel percentatge de greix corporal en pacients IMC igual o superior a 30 kg/m², i els resultats calculats amb el mètode de referència DEXA obté entre 25-30% pels homes i 39-42% per les dones de raça blanca. Els nostres pacients a l'inici de l'estudi presenten un 60,3% de greix total, molt més alt que els valors normals trobats, i al final del període de seguiment un 39,1% de greix, que són valors dins l'interval de referència. En els nostres pacients, al final de l'estudi, també trobem diferència del greix total entre sexes, les dones presenten un 42,5% i un 32,8% en els homes essent aquesta diferència estadísticament significativa ($p < 0,01$). Les dones continuen acumulant més greix malgrat la reducció de pes, es manté la presència de més quantitat de greix en el sexe femení tal i com també troben Kamel i col·laboradors [410].

Si comparem els nostres resultats amb els treballs d'altres autors, trobem que amb el bypass gàstric perden un 26,1% de percentatge de greix total, calculat pel mètode de DEXA i BIA presentant als 12 mesos un 36,5% [411] i un 42,9% [412] de greix total, resultats similars als trobats en el nostre estudi.

Els resultats trobats sobre estudis de l'efecte de la cirurgia de bypass gàstric sobre el greix total, trobem que presenten una reducció absoluta de 32,7 kg

[413], 33,6 kg als 9 mesos [414] i 30,5 kg [411] al cap de 12 mesos i, resultats semblants als nostres, ja que obtenim una pèrdua mitjana de 32,7 kg de greix.

Està demostrada la relació del greix visceral amb el risc metabòlic i cardiovascular del pacient obès [415-419]. La tomografia axial computeritzada (TAC) ens permet evidenciar la localització dels diferents dipòsits de greix abdominals, però és un mètode car i que comporta radiació dels pacients. La aplicació d'equacions per l'estimació del greix subcutani i visceral, a partir de mesures antropomètriques, ens permet calcular l'àrea i els kilos que suposen aquests greixos en els nostres pacients. L'equació desenvolupada per Bonora [45] ens permet fer la predicció i explica el 87% de la variabilitat del compartiment de greix subcutani superior, més que en altres estimacions, però molt inferior alhora de calcular la predicció de greix visceral [420], tot i que les diferències entre els resultats no afecten als càlculs d'una manera significativa.

La disminució progressiva i constant del greix subcutani i visceral també la descriu Olbers [421], obtenint també més reducció en el greix visceral, però aquesta és proporcional i equivalent al subcutani. Nosaltres observem una reducció més retardada en el greix visceral que en el subcutani (al 3 mesos aquesta disminució és $p < 0,01$ pel subcutani i en el visceral de $p < 0,05$).

Kamel i col·laboradors, troben que en el moment basal en un grup de 20 homes i 20 dones, els homes presenten més quantitat de greix visceral i central i menys quantitat de subcutani, mentre que les dones presenten més quantitat de greix total mesurat per raigs X. I ambdós perden la mateixa quantitat de greix postdieta hipocalòrica durant un període de 6 mesos [410].

S'ha descrit una major pèrdua del greix visceral que del subcutani per efecte de pèrdua de pes degut a dieta, exercici o *bypass* gàstric en Y de Roux i, independentment de la tècnica que s'hagi utilitzat per obtenir els càlculs dels dipòsits de greixos (tomografia computeritzada, ressonància magnètica...) [421-424].

En el nostre estudi s'observen diferències clares en la composició corporal entre sexes a l'obés, també demostrades per Korner [423], però l'efecte de la cirurgia no es diferencia entre els gèneres, és a dir que la cirurgia afecte als dos sexes de la mateixa manera i per tant es mantenen les diferències entre gèneres. Tot i que nosaltres no trobem diferències significatives entre els subgrups segons les comorbiditats, pel que fa al greix subcutani i visceral, probablement aquest fet sigui degut al número reduït de pacients en cada subgrup.

4.3. Homeòstasi de la glucosa: resistència a la insulina i diabetes mellitus tipus 2

4.3.1 Concentració de glucosa

En la figura 28 es mostra l'evolució de la concentració de glucosa. Abans de la cirurgia aquesta es troba per sobre del límit superior de l'interval de referència, i al límit del valor discriminant de diagnòstic de *diabetes mellitus* (≥ 126 mg/dL) [425, 426]. Trobem una mitjana de la concentració de glucosa ($126,3 \pm 9,6$ mg/dL) que podem classificar com alteració de la glucèmia en dejuni segons els criteris de la OMS [425].

Un mes després de l'operació de bypass ja trobem els pacients amb una concentració de glucosa dins dels intervals de normalitat ($96,3 \pm 3,6$ mg/dL), només 2 dels pacients continuen amb tractament hipoglucemiant; als 6 mesos de la cirurgia, a un d'ells ja li va ser retirada. Al 6 mesos és quan trobem la disminució estadísticament més significativa ($p < 0,001$), i aquesta coincideix amb la retirada d'un dels dos pacients que portava insulina. Aquesta concentració de glucosa es manté estable al llarg de tot el període estudiat on als 12 mesos trobem una mitjana de $91,1 \pm 3,0$ mg/dL, presentant un 75% de remissió de la diabetis tipus 2.

La concentració de glucosa dels pacients correlaciona negativament amb la pèrdua absoluta de pes ($r = -0,408$, $p < 0,05$), és a dir, a més glucosa menys pèrdua de pes presenten els pacients sotmesos a la cirurgia.

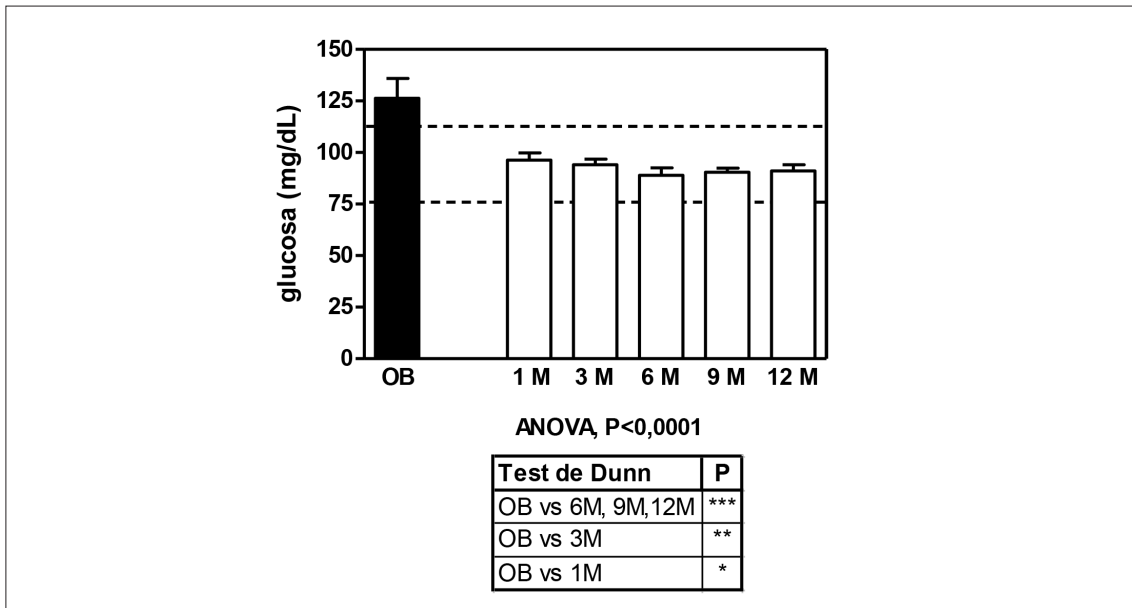


Figura 28. Evolució de la concentració de glucosa. Les línies discontinües indiquen els valors inferior i superior de l'interval de referència. Estudi estadístic amb la prova no paramètrica Kruskal-Wallis i el post-test de Dunn al llarg del temps. Tres símbols p<0,001, dos símbols p<0,01 i un símbol p<0,05.

Si ens centrem en la diferència entre els subgrups de comorbiditats, evidentment, els que presenten diabetis (DM+DL+) tenen una glucosa basal més alta, 164,1±22,2 mg/dL, tot i que als 12 mesos ja es redueix significativament a una concentració mitjana de 95,0±6,1 mg/dL.

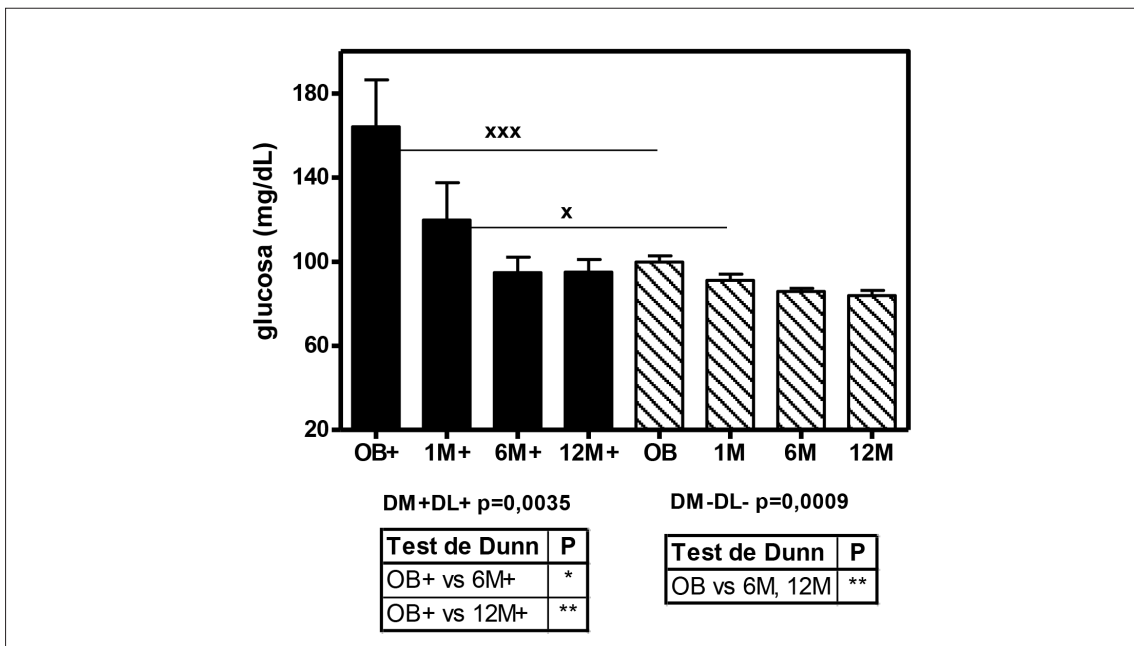


Figura 29. Evolució de la concentració de glucosa dels pacients que presenten les dues comorbiditats (DM+DL+ barres llises) i els pacients que no presenten cap de les dues (DM-DL- barres ratllades). Aplicació del test no paramètric Kruskal Wallis i el post-test de Dunn al llarg del temps. Tres símbols p<0,001, dos símbols p<0,01 i un símbol p<0,05. Aplicació del test U-Mann-Withney per veure diferències entre els dos subgrups, un símbol (x) p<0,05 i tres símbols (xxx) p<0,001.

Aquesta diferència de concentració de glucosa és estadísticament molt significativa, tant respecte al basal com al mes post-cirurgia entre els dos subgrups. La concentració de glucosa basal en els pacients (DM-DL-) és de $99,3 \pm 3,15$ mg/dL i, com es pot observar en la figura 29, es manté més o menys estable fins al final del període de seguiment dels pacients, presentant a partir del 6 mesos una disminució estadísticament significativa. La disminució de la concentració de glucosa en el primer mes, del subgrup DM+DL+ és d'un 27% respecte al 8,2% dels que no presenten comorbiditats. L'efecte de la cirurgia en la disminució de la concentració de la glucosa és molt més important en els pacients que presenten *diabetes mellitus* tipus 2.

4.3.2. Concentració d'insulina

La concentració d'insulina basal es troba per sobre del límit superior de referència, únicament en el moment inicial, quan el pacient presenta l'obesitat mòrbida ($24,2 \pm 2,8$ mUI/L). Un cop realitzada l'operació, aquesta concentració es redueix a valors dins de la normalitat i als dotze mesos post-intervenció presenta una concentració mitjana de $8,0 \pm 0,8$ mUI/L. Aquesta disminució és progressiva, obtenint la màxima diferència a partir dels 6 mesos després de la cirurgia de bypass. El primer mes després de l'intervenció disminueix la concentració d'insulina en un 42% i aquesta continua disminuint fins als 6 mesos, que, pràcticament, s'estabilitza fins al final del període estudiat.

Troben que l'insulina correlaciona de forma significativa i positiva amb el pes corporal en el pacient obès ($r=0,401$, $p<0,05$).

Com podem observar en la figura 31 els pacients que no presenten les comorbiditats tenen una concentració més alta ($27,6 \pm 5,2$ mUI/L) al inici, però no estadísticament significativa, respecte els que presenten les comorbiditats $23,4 \pm 4,0$ mUI/L. En ambdós grups, la disminució de la concentració es progressiva i estadísticament significativa al llarg del temps. Al primer mes, el subgrup DM+DL+ disminueix en un 31,6% la concentració d'insulina respecte a la disminució del

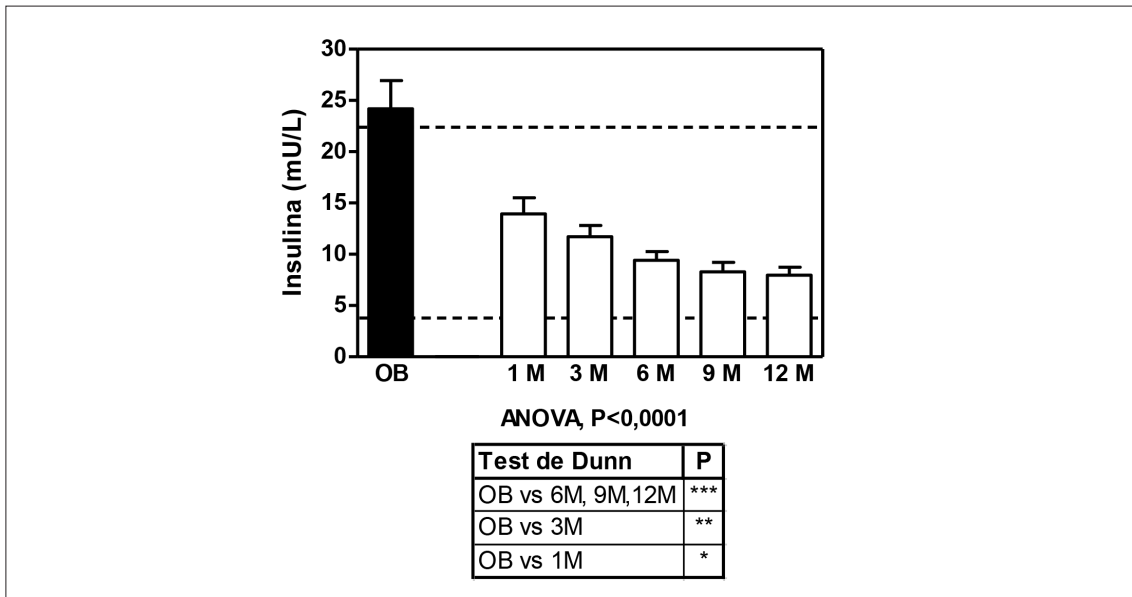


Figura 30. Evolució de la concentració d'insulina. Les línies discontinües indiquen el interval (valor inferior i superior) de referència. Estudi estadístic amb la prova no paramètrica Kruskal-Wallis i el post-test de Dunn al llarg del temps. Tres símbols $p < 0,001$, dos símbols $p < 0,01$ i un símbol $p < 0,05$.

46,6% del DM-DL-. En la concentració d'insulina no s'observen diferències estadísticament significatives entre els dos subgrups amb i sense comorbiditats, per tant, el fet de presentar-les no afecta a la disminució de la concentració d'insulina produïda després de la cirurgia.

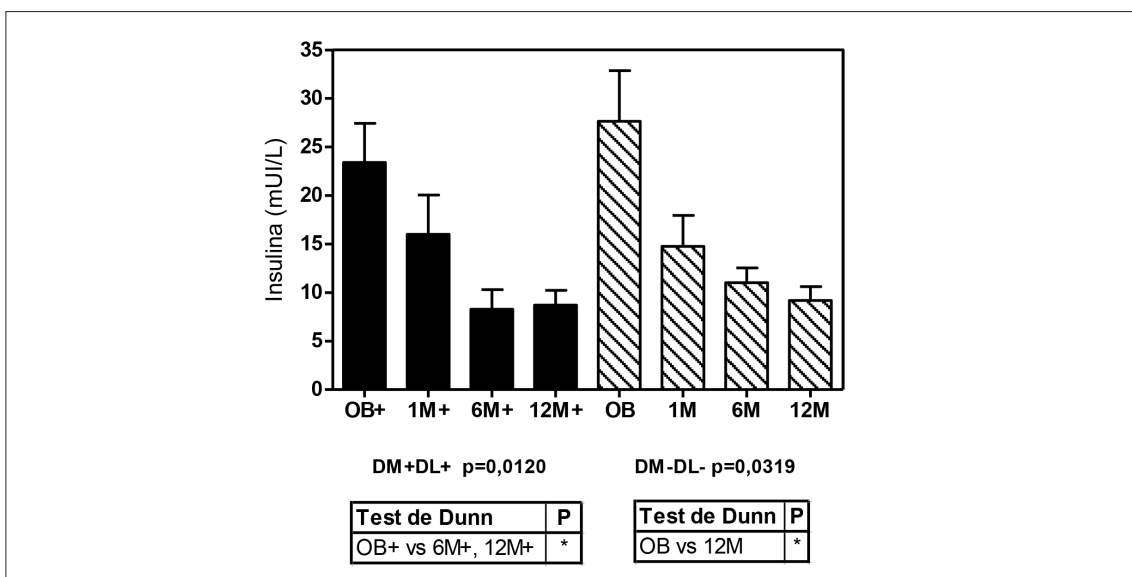


Figura 31. Evolució de la concentració d'insulina entre els pacients que presenten les dues comorbiditats (DM+DL+ barres llises) i els pacients que no presenten cap de les dues (DM-DL- barres ratllades). Aplicació del test no paramètric Kruskal Wallis i el post-test de Dunn al llarg del temps. Tres símbols $p < 0,001$, dos símbols $p < 0,01$ i un símbol $p < 0,05$.

4.3.3. Índex HOMA: valoració de la resistència a la insulina (HOMA-IR)

Abans de la intervenció quirúrgica la mitjana de l'índex HOMA-IR es trobava molt per sobre del valor discriminant ($\geq 3,8$) que hem utilitzat [295]. La màxima reducció respecte el basal era del 56,4% i es produeix el primer mes. Aquest índex disminueix molt significativament a partir del tercer mes ($p < 0,001$), obtenint un índex del $2,7 \pm 0,3$ i als dotze mesos presentant una mitjana de l'índex de $1,9 \pm 0,2$.

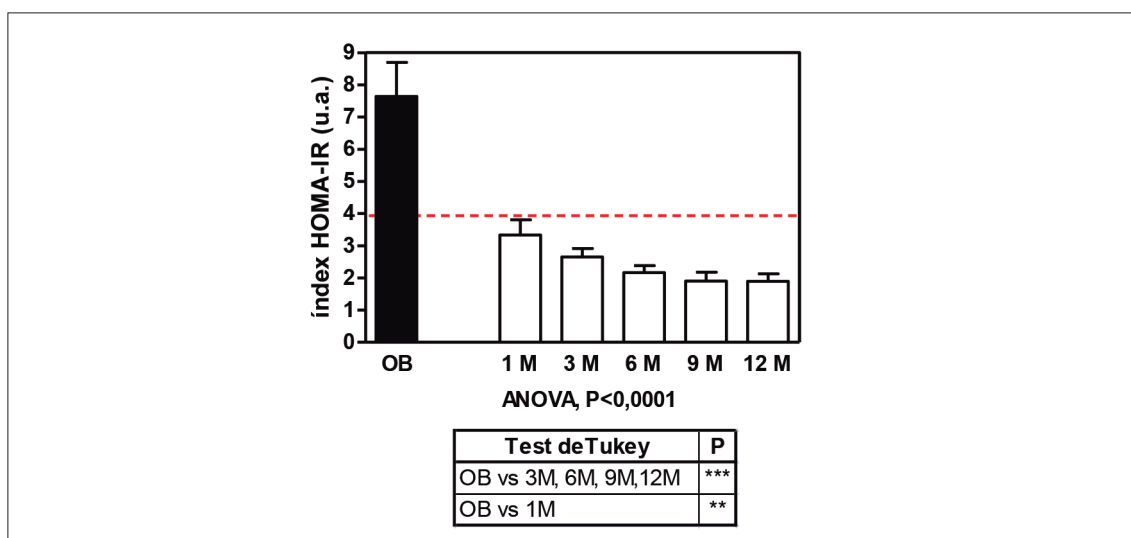


Figura 32. Evolució de l'índex HOMA-IR. La línia vermella discontinua indica el valor discriminant a partir del qual es considera que presenta insulino-resistència. Estudi estadístic amb la prova paramètrica ANOVA i el post-test de Tukey al llarg del temps. Tres símbols $p < 0,001$, dos símbols $p < 0,01$ i un símbol $p < 0,05$.

El HOMA-IR en el temps basal es correlaciona d'una manera positiva i significativa amb el pes corporal ($r = 0,368$; $p < 0,05$).

Tot i que la diferència entre els dos subgrups no és significativa en cap període de temps estudiat, trobem que els DM+DL+ presenten un índex de HOMA-IR, per la mesura de la resistència hepàtica a la insulina [427] de $10,3 \pm 2,7$ respecte a $6,9 \pm 1,4$ que presenten els DM-DL-. En els dos subgrups s'observen una disminució en el primer mes del 52,5% i el 50,1%, respectivament, amb una disminució de pes absolut de 17 Kg i 15 Kg, respectivament.

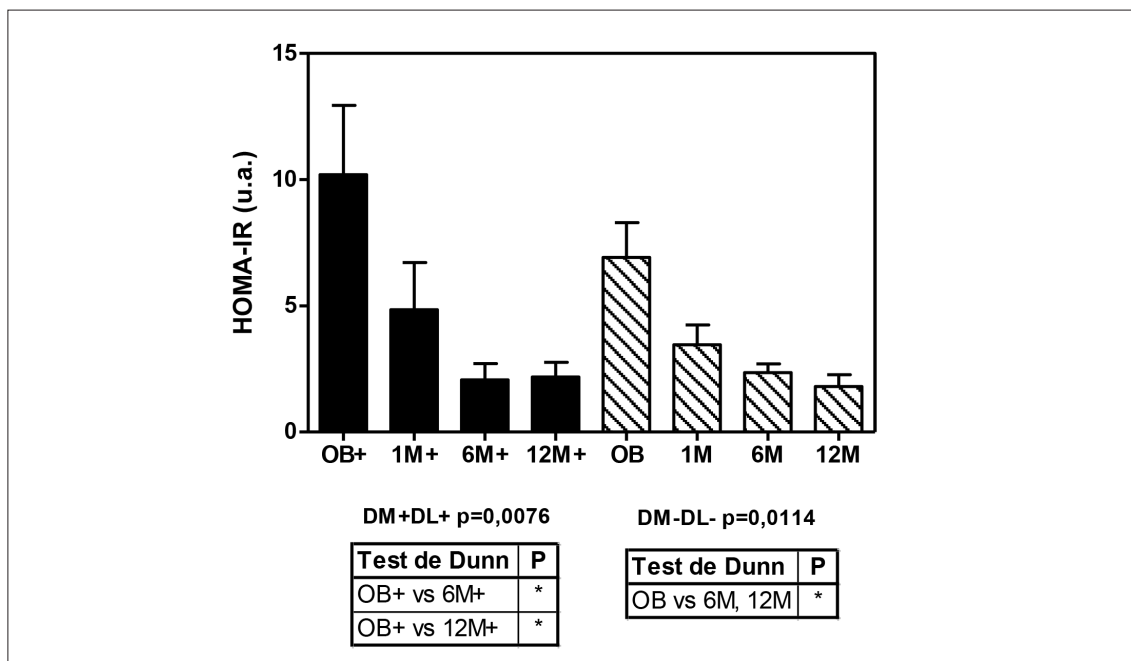


Figura 33. Evolució de l'índex HOMA-IR dels pacients que presenten les dues comorbiditats (DM+DL+ barres llises) i els pacients que no presenten cap de les dues (DM-DL- barres ratllades). Aplicació del test no paramètric Kruskal Wallis i el post-test de Dunn al llarg del temps. Tres símbols p<0,001, dos símbols p<0,01 i un símbol p<0,05.

4.3.4 Discussió sobre l'homeòstasi de la glucosa i la resistència a la insulina

En el nostre estudi detectem que només en el primer mes postoperació de RYGB disminueixen la resistència a la insulina en un 56,4% i normalitzen les concentracions de glucosa dins l'interval de referència; en un 50% dels pacients classificats com a diabètics els ha estat retirada la medicació hipoglucemiant. Als 12 mesos postcirurgia se'ls hi ha retirat els hipoglucemiants en un 75% dels pacients diabètics tipus 2. Aquesta dada també està confirmada en la metaanàlisi de 621 estudis, on s'inclouen, aproximadament, 5000 pacients amb diabetis de tipus 2 i on es descriu que la remissió de la diabetis es va produir en un 80,3% després del RYGB [428]. Aquesta millora de l'homeòstasi de la glucosa pot ser produïda per canvis en la secreció d'insulina, la millora de la funció de la cèl·lula β o en la sensibilitat a la insulina. En el primer mes els nostres pacients ja presenten una reducció de la concentració de glucosa del 23,8% i d'insulina a sèrum d'un 42,3%, valors similars que també es presenten en altres estudis de pacients sotmesos a RYGB [414, 429-431]. En el nostre estudi aquesta disminució progressiva de la concentració de glucosa s'estabilitza a partir dels 3 mesos

i s'allarga fins als 12 mesos. En l'estudi d'Isbell i col·laboradors [430] s'observa en només 1 setmana una disminució significativa de la insulina i l'estudi de Trakhtenbroit i col·laboradors [414] presenta una disminució de la concentració d'insulina que continua fins als 24 mesos.

Hi ha diferents mètodes per a la mesura de la sensibilitat a la insulina (clamp hiperglucèmic, clamp hiperinsulinèmic-euglucèmic, l'índex de Matsuda, etc.), però l'índex més freqüentment utilitzat per a la mesura de la resistència a la insulina és la fórmula HOMA (HOMA-IR), que és principalment un índex de la resistència hepàtica a la insulina. Nosaltres, en el primer mes, trobem una disminució significativa del HOMA-IR del 56,4% (52,5% en el grup DM+DL+ i 50,1% en el grup DM-DL-), resultats similars als trobats en altres estudis de pacients sotmesos a RYBG [430-438]. Hi ha autors que no observen diferències significatives en la disminució del HOMA-IR, entre els pacients estudiats a les poques setmanes després d'una operació de RYBG i en pacients sotmesos a una dieta de restricció calòrica [430, 433].

En el grup DM-DL- no observem canvis estadísticament significatius ($p < 0,01$) pel que fa a la glucosa i HOMA-IR ($p < 0,05$) fins als 6 mesos després de la intervenció, i no trobem una diferència estadísticament significativa de la concentració d'insulina; en canvi altres autors observen diferències estadísticament significatives en un grup de dotze pacients no diabètics i sotmesos a RYGB pel que fa a HOMA-IR, a la glucosa i a la concentració d'insulina als 14 dies postintervenció, pacients que presentant als 6 mesos després una millora en l'absorció perifèrica de glucosa, fet que coincideix amb la pèrdua significativa de pes [433]. Aquests autors conclouen que la pèrdua de pes és crítica per a la completa restauració de l'homeòstasi de la glucosa en els obesos mòrbids [433, 439].

Aquesta reducció de la disminució de la resistència a la insulina hi ha autors que l'observen només 6 dies després de la cirurgia, quan la pèrdua de pes s'aconsegueix d'una manera molt més lenta [440].

Els nostres pacients, que no pateixen comorbiditats, presenten concentracions d'insulina més elevades i, en canvi, per concentracions de glucosa més baixes, probablement per causa a la reducció de la sensibilitat a la insulina.

Passats 12 mesos, tenim una remissió de la diabetis tipus 2 del 75% (d'un total de 8 pacients) comparat amb el 93% que aconseguen Lee i col·laboradors d'un total de 28 pacients [441] o un 96% que obtenen Schauer i col·laboradors [442] i un 80% en l'estudi de Buchwald i col·laboradors [428]. Schauer i col·laboradors conclouen que si la diabetis de tipus 2 que presenten els pacients és de curta (≤ 5 anys) o de mitja (6-10 anys) durada, els pacients presenten un índex més alt de remissió després de la RYGB [443].

L'obesitat està associada a la resistència a la insulina i el resultat de la pèrdua de pes millora la secreció i la sensibilitat a la insulina [444-446]. Aquest efecte també es produeix en els nostres pacients després d'estar sotmesos a una RYGB, però aquests resultats es poden produir abans de l'efecte esperat de pèrdua de pes, tal com han reportat altres autors, que en menys d'una setmana han aconseguit en els seus pacient una substancial reducció de la concentració de glucosa, d'insulina i una reducció de la resistència de HOMA [429, 440].

Schauer i col·laboradors [447] assenyalen que en un terç d'una població de 1160 pacients que eren diabètics (un 21%), tractats amb insulina o antidiabètics orals, es va interrompre el tractament immediatament després de ser donats d'alta de l'hospital (mitjana de 3,3 dies), és a dir, abans de la pèrdua significativa de pes, i van obtenir una resolució de la diabetis de tipus 2 en un 83% dels pacients passat 20 mesos de seguiment, dades similars a les nostres, que indiquen un 75% de resolució al cap d'un any.

La disminució de la concentració de glucosa, d'insulina i del HOMA-IR s'observa en tots els dos subgrups de pacients DM+DL+ i DM-DL-, amb una disminució en percentatge superior en la concentració de glucosa i el HOMA-IR i menor

per a la concentració d'insulina dels DM+DL+ respecte als DM-DL-. El perfil de disminució és similar en els dos subgrups i a partir dels 6 mesos la progressió és menys brusca, tot i que la disminució de pes continua.

La rapidesa en la millora en l'homeòstasi de la glucosa ens evidencia que aquesta és independent de la pèrdua de pes [448]. En altres estudis s'ha comprovat que l'efecte de la RYGB en la sensibilitat hepàtica de l'insulina explicaria, almenys, part dels beneficis de la cirurgia, independentment, de la pèrdua de pes [431, 449].

S'ha descrit que pacients postcirurgia bariàtrica que encara estan dintre la classificació d'obesos presenten una sensibilitat a la insulina similar als pacients no obesos, els quals també tenen implicats factors addicionals que contribueixen a la disminució de la resistència a la insulina [450].

Els canvis en la secreció d'insulina, secundaris a la millora de la funció de la cèl·lula β , podrien millorar l'homeòstasi de la glucosa, conjuntament o independentment de la sensibilitat a la insulina. Aquest estudi és difícil de valorar per culpa del ràpid buidament gàstric que es produeix en el RYGB [451, 452].

L'adaptació intestinal de la cirurgia probablement afecti els mecanismes de la millora de l'homeòstasi de la glucosa. Els canvis en les hormones intestinals (GLP-1, GIP, Pèptid YY, entre altres) tenen sovint implicacions en els mecanismes de l'efecte independent del pes en SG i RYGB [453, 454]. Aquest efecte no s'observa en les pèrdues de pes no quirúrgiques, en les quals no s'observen variacions en la secreció de les hormones postprandials [431, 455].

Estudis en humans i en rates ens demostren un augment de la GLP-1 i PYY després de la RYGB [429, 449, 453-456] i aquestes hormones tenen efectes favorables en la sensibilitat a la insulina [457, 458].

Estudis que comparen la SG amb la RYGB conclouen que les dues cirurgies presenten millores en la tolerància a la glucosa, canvis similars en la concentració d'insulina i glucagó i una secreció similar d'incretines.

Hem pogut observar que la cirurgia bariàtrica és molt efectiva en la resolució de la diabetis tipus 2. Aquesta millora es pot aconseguir per un increment en la secreció de la insulina (funció de la cèl·lula β) i/o per una disminució de la resistència i/o un increment en la massa de la cèl·lula β . Aquest efecte de la normalització de la concentració de la glucosa a les poques setmanes de la realització del *bypass* gàstric, i independentment de la ingesta de calories o de la pèrdua de pes, no només s'observa en la població obesa, i també ha estat demostrada en estudis animals i en altres cirurgies clíniques [459, 460].

Tots aquests efectes observats aporten una l'evidència que el *bypass* gàstric podria no ser tan sols una teràpia exclusiva per a l'obesitat i ha portat a parlar d'un nou concepte de "cirurgia metabòlica", utilitzada per a pacients amb $IMC < 35 \text{ Kg/m}^2$ [461-464]. L'any 2013 diferents societats espanyoles i internacionals (quirúrgiques i endocrines) van manifestar el seu posicionament sobre la cirurgia metabòlica en la diabetes mellitus tipus 2 [465, 466].

4.4. Metabolisme lipídic

4.4.1. Colesterol

4.4.1.1. Colesterol total

Existeix una relació directe entre la concentració de colesterol en sèrum i el risc de patir les manifestacions clíniques de l'arteriosclerosi. A partir d'aquesta magnitud, i altres relacionades, es calculen diferents quocients amb un valor semiològic propi. Com s'observa en la figura 34, a l'inici de l'estudi les concentracions en sèrum eren de $210,0 \pm 7,3 \text{ mg/dL}$, un mes després de l'intervenció quirúrgica els valors passen a ser $149,4 \pm 7,8 \text{ mg/dL}$, inferiors al valor desitjable

(<200 mg/dL) per no patir el risc de malaltia coronària. Amb només un mes, els nostres pacients disminueixen el colesterol total en un 28,8%. Aquests valors es mantenen estables durant la resta del període estudiat, presentant als 12 mesos una concentració mitjana de 162,2±4,9 mg/dL.

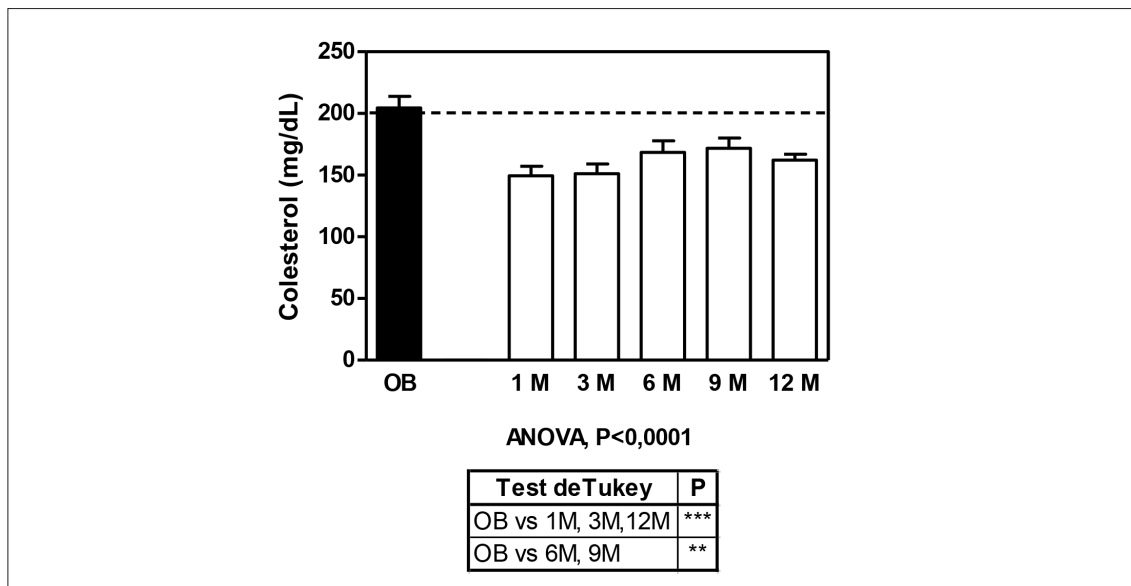


Figura 34. Evolució de la concentració de colesterol. La línia discontinua indica el valor discriminant segons el NCEP-ATP-III. Estudi estadístic amb la prova paramètrica ANOVA i el post-test de Tukey al llarg del temps. Tres símbols $p < 0,001$, dos símbols $p < 0,01$ i un símbol $p < 0,05$.

Estudiant els pacients segons les comorbiditats DM+DL+ o no, tenen el mateix perfil, però en tots els temps els que presenten DM+DL+ tenen diferències estadísticament significatives ($p < 0,001$) no únicament en el basal ($220,6 \pm 9,1$ mg/dL vs $174,3 \pm 5,2$ mg/dL), si no també en els altres temps estudiats ($p < 0,01$), evidentment, com a conseqüència de la presència de dislipèmia. Als 12 mesos, els DM+DL+ presenten una concentració de colesterol total de $175,0 \pm 5,5$ mg/dL respecte els $132,9 \pm 10,2$ mg/dL que tenen el DM-DL-. Ambdós subgrups disminueixen al voltant d'un 21%.

4.4.1.2. Colesterol d'LDL

El colesterol d'LDL és el colesterol transportat en el plasma per les lipoproteïnes de baixa densitat (LDL), aquestes contenen, aproximadament, un 60% del

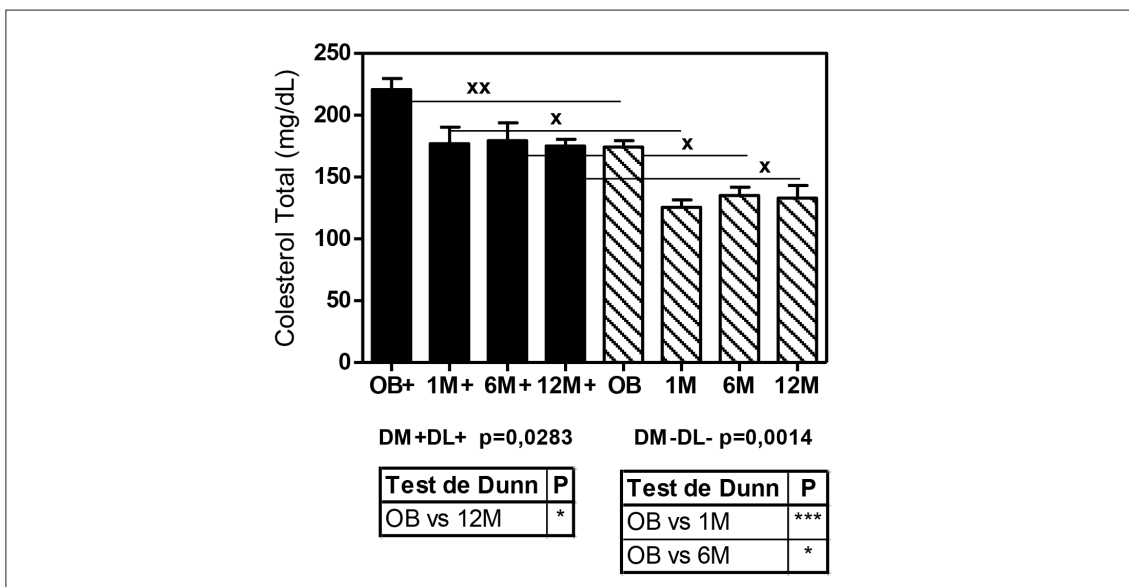


Figura 35. Evolució de la concentració de colesterol dels pacients que presenten les dues comorbilitats (DM+DL+ barres lisses) i els pacients que no presenten cap de les dues comorbilitats (DM-DL- barres ratllades). Aplicació del test no paramètric Kruskal Wallis i el post-test de Dunn al llarg del temps. Tres símbols $p < 0,001$, dos símbols $p < 0,01$ i un símbol $p < 0,05$. Aplicació del test U-Mann-Withney per veure diferències entre els dos subgrups, un símbol $p < 0,05$ i dos símbols $p < 0,01$.

colesterol del plasma i són les principals lipoproteïnes aterogèniques. Ofereixen una millor precisió en l'avaluació del risc de patir les manifestacions clíniques de l'arteriosclerosi i són el principal objectiu de les intervencions orientades a disminuir el colesterol circulant [47].

Com es pot observar en la figura 36, en l'evolució dels valors d'LDL inicials ($128 \pm 6,3$ mg/dL) es produeix una disminució significativa ($p < 0,001$) al primer mes post-cirurgia d'un 29% ($91,3 \pm 6,8$ mg/dL) i aquest valors es mantenen fins als 12 mesos del període estudiat ($92,2 \pm 3,9$ mg/dL). Només un 20% dels nostres pacients presenten valors de colesterol d'LDL superiors al valor discriminant de 130 mg/dL i als 12 mesos tots ja presenten els valors per sota d'aquest risc cardiovascular.

Tot i que els valors de colesterol d'LDL que presentaven els nostres pacients a l'inici es trobaven dins la normalitat, s'ha comprovat, que en casos en els que la concentració de triacilglicèrids està per sobre de 130 mg/dL, poden aparèixer partícules de colesterol LDL petites i denses. Aquestes presenten un clar caràc-

ter aterogènica degut a la seva menor capacitat d'unió al receptor de les LDL, produint una major retenció a la part arterial i una major susceptibilitat a l'oxidació [467]. Yoshida i col·laboradors han descrit un índex que permet predir l'existència d'aquestes partícules utilitzant la relació colesterol total/triacilglicèrids [468]. Amb aquest quocient, trobem que un 53% dels nostres pacients presentaven aquestes partícules, però als 12 mesos només un 31% d'aquests en presentaven.

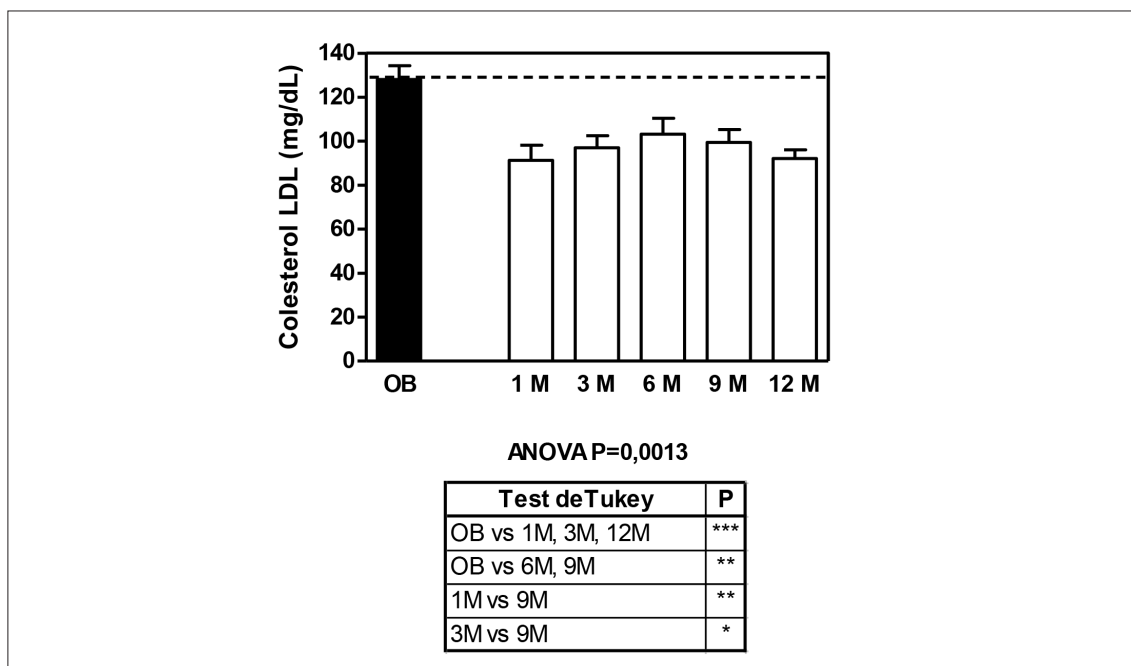


Figura 36. Evolució de la concentració de colesterol d'LDL. La línia discontinua indica el valor discriminant segons el NCEP-ATP-III. Estudi estadístic amb la prova paramètrica ANOVA i el post-test de Tukey al llarg del temps. Tres símbols $p < 0,001$, dos símbols $p < 0,01$ i un símbol $p < 0,05$.

En els subgrups amb i sense comorbiditats presenten el mateix descens progressiu al llarg del temps (figura 37). En només un mes, els pacients classificats dins el grup DM+DL+, ja passa a tenir valors de colesterol d'LDL inferiors al valor discriminant i significatius ($p < 0,05$) respecte al basal. Als 12 mesos post-cirurgia de RYGB, entre els dos subgrups també s'observen diferències estadísticament significatives ($98,5 \pm 4,9$ mg/dL vs $74,9 \pm 7,1$ mg/dL), però ambdós molt per sota del primer objectiu com a prevenció primària pel risc cardiovascular.

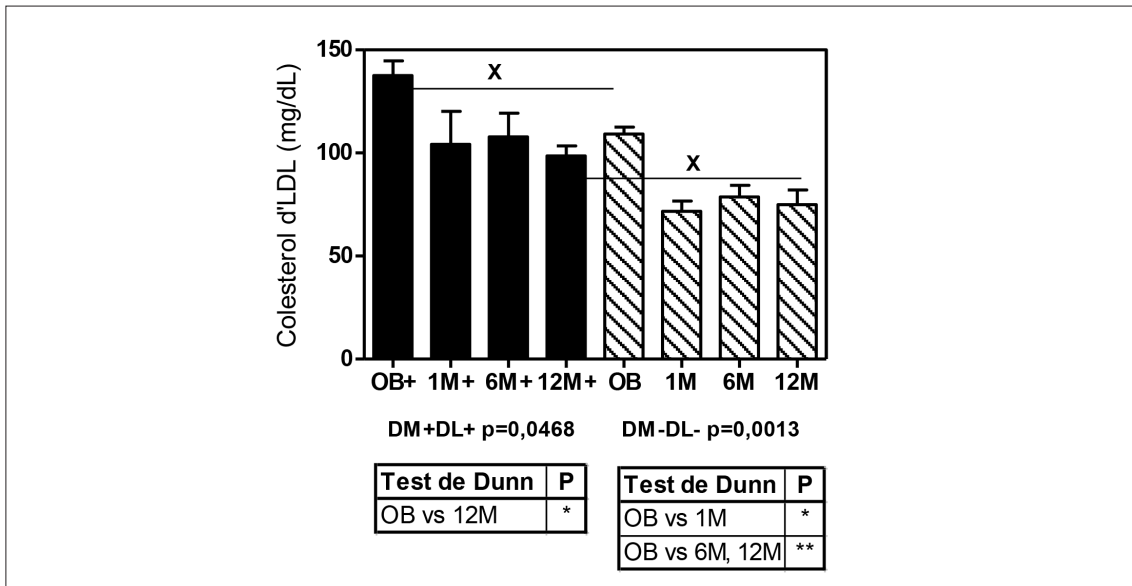


Figura 37. Evolució de la concentració de colesterol d'LDL dels pacients que presenten les dues comorbilitats (DM+DL+ barres llises) i els pacients que no presenten cap de les dues (DM-DL- barres ratllades). Aplicació del test no paramètric Kruskal Wallis i el post-test de Dunn al llarg del temps. Tres símbols $p < 0,001$, dos símbols $p < 0,01$ i un símbol $p < 0,05$. Aplicació del test U-Mann-Withney per veure diferències entre els dos subgrups, un símbol (x) $p < 0,05$ i dos símbols (xx) $p < 0,01$.

4.4.1.3. Colesterol d'HDL

El colesterol d'HDL és el colesterol transportat en el plasma per les lipoproteïnes d'alta densitat (HDL). Aquestes lipoproteïnes són les responsables del transport invers del colesterol des de les cèl·lules perifèriques fins al fetge. Existeix una relació inversa entre la concentració de colesterol d'HDL en sèrum i el risc de patir manifestacions clíniques de l'arteriosclerosi [47].

La mitjana dels valors d'HDL que presentaven els nostres pacients a l'inici de l'estudi estaven per sobre del valor discriminant ($47,2 \pm 2,1$ mg/dL), només un 15% presentaven risc alt de malaltia arterioscleròtica. El primer mes es produeix una disminució estadísticament significativa ($p < 0,001$), del 29%, de la concentració plasmàtica del colesterol d'HDL. No obstant, el que s'espera assolir és un augment, per disminuir el risc aterogènic, i aquest valor no torna a normalitzar-se fins als 6 mesos de l'estudi. Als 12 mesos només un 12% no havien normalitzat els valors del colesterol d'HDL, obtenint una mitjana de $51,0 \pm 1,8$ mg/dL.

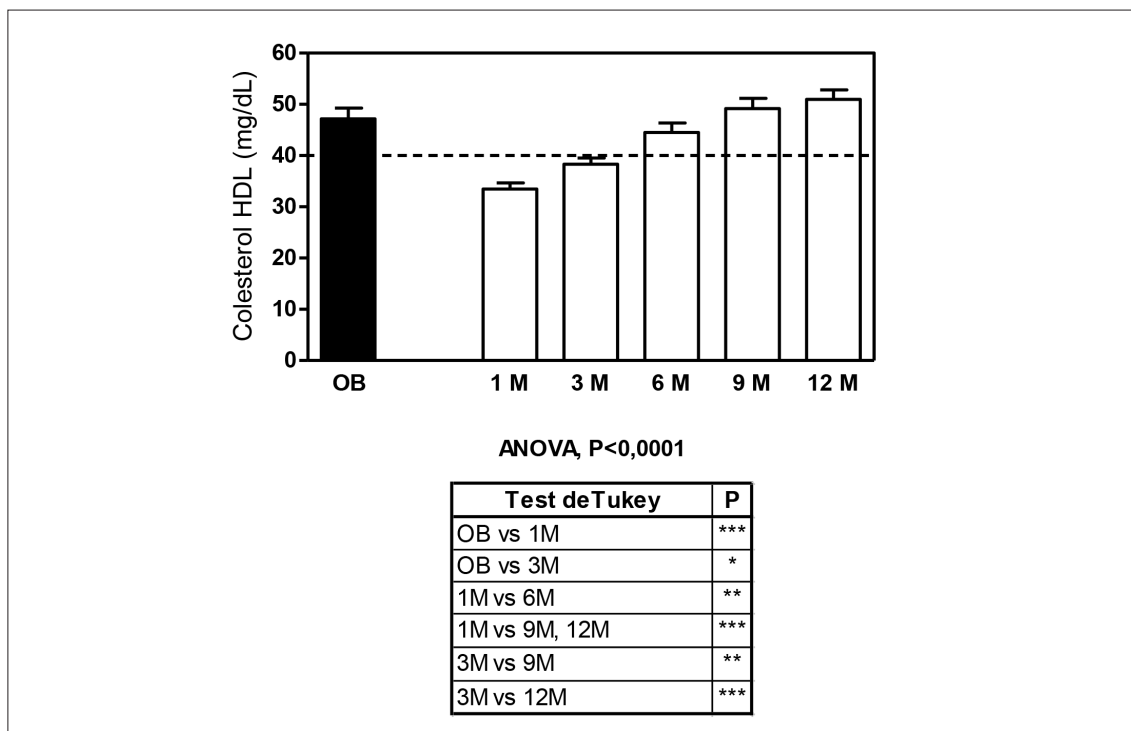


Figura 38. Evolució de la concentració de colesterol d'HDL. La línia discontinua indica el valor discriminant segons el NCEP-ATP-III. Estudi estadístic amb la prova paramètrica ANOVA i el post-test de Tukey al llarg del temps. Tres símbols $p < 0,001$, dos símbols $p < 0,01$ i un símbol $p < 0,05$.

En la figura 39 es presenta l'evolució de la concentració de colesterol d'HDL segons si els pacients presenten comorbiditats o no. Ambdós grups presenten el mateix perfil, però, curiosament, els DM+DL+ presenten valors una mica més alts a l'inici ($48,2 \pm 3,4$ mg/dL) i aquests augmenten al final dels 12 mesos estudiats ($56 \pm 2,1$ mg/dL). Aquesta diferència és estadísticament significativa ($p < 0,01$) respecte al subgrup DM-DL- ($42,4 \pm 2,8$ mg/dL) als 6 i 12 mesos.

4.4.1.4. Colesterol no-HDL

La concentració de colesterol en que s'exclou el colesterol d'HDL es coneix com a colesterol "no-HDL". Aquesta concentració de colesterol inclou: la concentració de colesterol d'LDL i colesterol d'VLDL i, en general, la concentració de molècules que contenen l'apoproteïna B. És una magnitud útil per l'avaluació del risc aterogènic, mantenint els valors per sota de 160 mg/dL per prevenció primària [47].

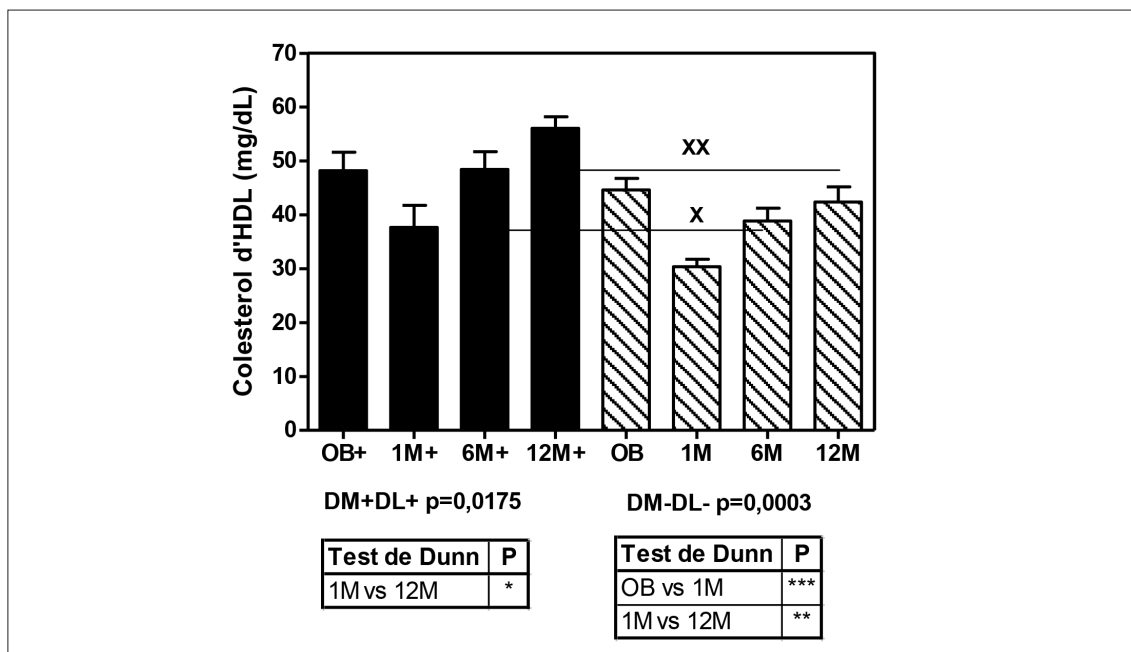


Figura 39. Evolució de la concentració de colesterol d'HDL dels pacients que presenten les dues comorbiditats (DM+DL+ barres llises) i els pacients que no presenten cap de les dues (DM-DL- barres ratllades). Aplicació del test no paramètric Kruskal Wallis i el post-test de Dunn al llarg del temps. Tres símbols $p < 0,001$, dos símbols $p < 0,01$ i un símbol $p < 0,05$. Aplicació del test U-Mann-Withney per veure diferències entre els dos subgrups, un símbol (x) $p < 0,05$ i dos símbols (xx) $p < 0,01$.

Els nostres pacients a l'inici de l'estudi, presenten una concentració de colesterol no-HDL de $157,3 \pm 7,8$ mg/dL, molt propers al valor discriminant recomanat com a prevenció primària. Com a prevenció secundària, o en pacient d'alt risc (presència de dos a més factors de risc), es recomana utilitzar un valor discriminant de 130 mg/dL. Aquest objectiu, els nostres pacients l'assoleixen a partir del primer mes post-cirurgia de RYGB.

4.4.1.5. Quocient colesterol total/colesterol d'HDL

S'ha descrit que el quocient entre les diferents concentracions de lípids són millors potents predictors dels factors de risc cardiovascular i aquest quocient es manté per fer el seguiment al llarg del temps. Així la relació entre el colesterol total/colesterol d'HDL amb un valor discriminant inferior a 4,5 pels homes i inferior a 4 per a les dones és un objectiu terapèutic per a la prevenció de malaltia cardiovascular [469, 470].

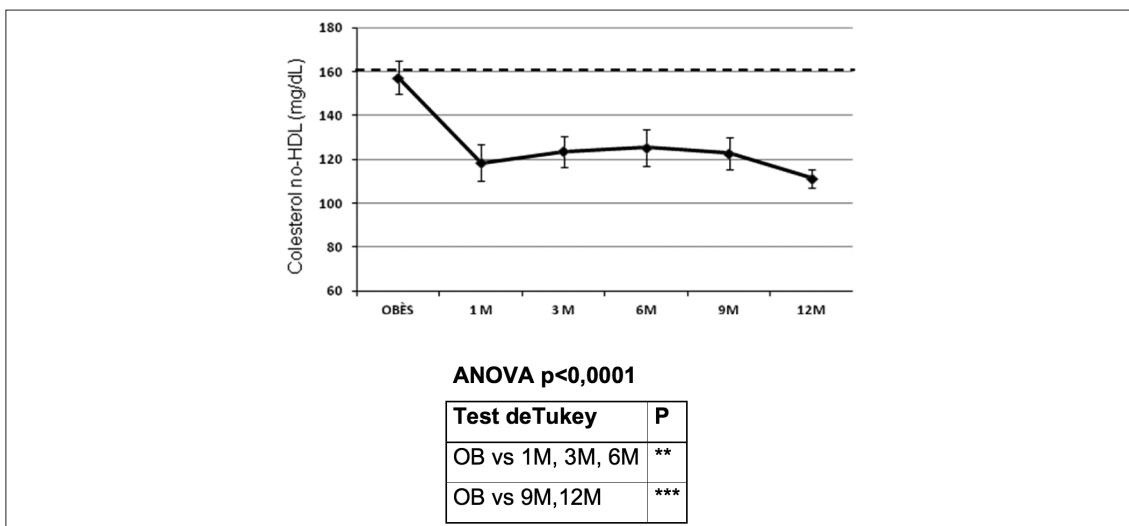


Figura 40. Evolució de la concentració de colesterol no-HDL. La línia discontinua indica el valor discriminant. Estudi estadístic amb la prova paramètrica ANOVA i el post-test de Tukey al llarg del temps. Tres símbols p<0,001, dos símbols p<0,01 i un símbol p<0,05.

En la figura 41 es pot observar com aquest quocient disminueix, però no és estadísticament significatiu fins a partir del 9 mesos (p<0,001) del període estudiat.

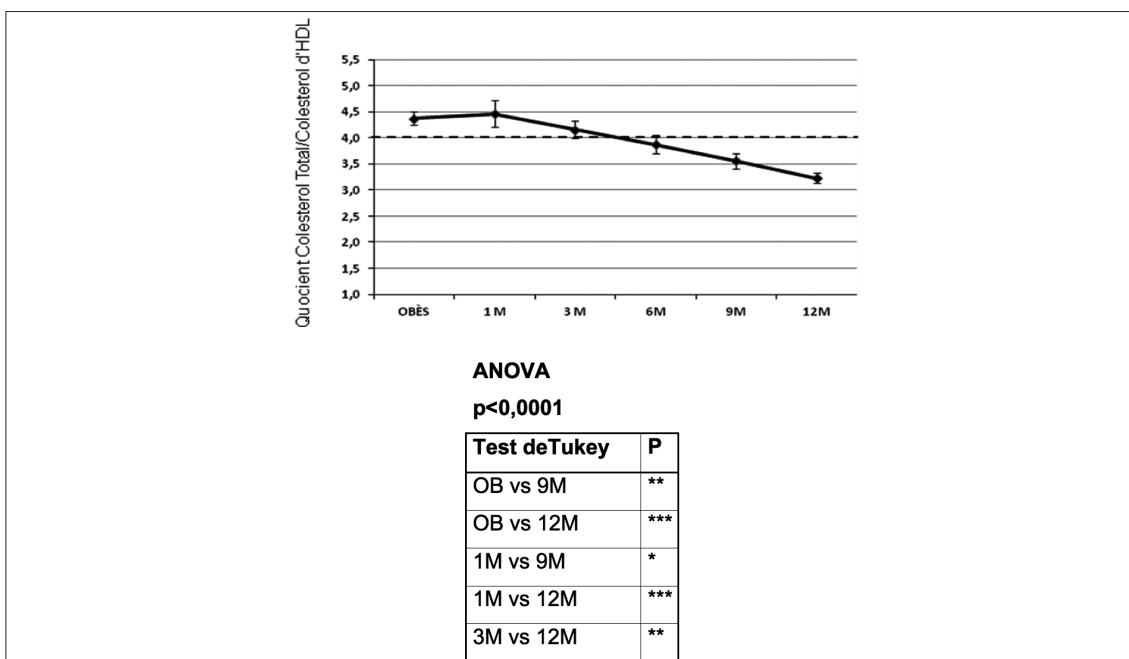


Figura 41. Evolució de la concentració del quocient colesterol total/colesterol d'HDL. La línia discontinua indica el valor discriminant. Estudi estadístic amb la prova paramètrica ANOVA i el post-test de Tukey al llarg del temps. Tres símbols p<0,001, dos símbols p<0,01 i un símbol p<0,05.

4.4.2. Triacilglicèrids

Una gran causa de mortalitat en pacients obesos són les malalties cardiovasculars, i l'obesitat mòrbida augmenta aquest risc fins a tres vegades. La hipertrigliceridèmia, una reducció del colesterol d'HDL, o una elevació del colesterol d'LDL, són característiques de la dislipèmia relacionada amb l'obesitat [471]. En la definició de la Síndrome Metabòlica del Programa Nacional d'Educació en Colesterol (NCEP-ATP-III) [47] es valora la concentració dels triacilglicèrids per a la seva classificació.

A l'inici de l'estudi un 32% dels nostres pacients presentaven hipertrigliceridèmia, amb un valor mitjà de $146,9 \pm 12,3$ mg/dL, i aquests disminueixen fins que als 3 mesos, quan els valors es normalitzen (figura 42), però no és fins als 9 mesos que trobem una reducció estadísticament significativa respecte el basal ($p < 0,01$). Al final del període estudiat, només dos pacients presentaven valors superior al valor discriminant, amb una mitjana de tots els pacients de $95,1 \pm 5,7$ mg/dL, amb una reducció del 35%.

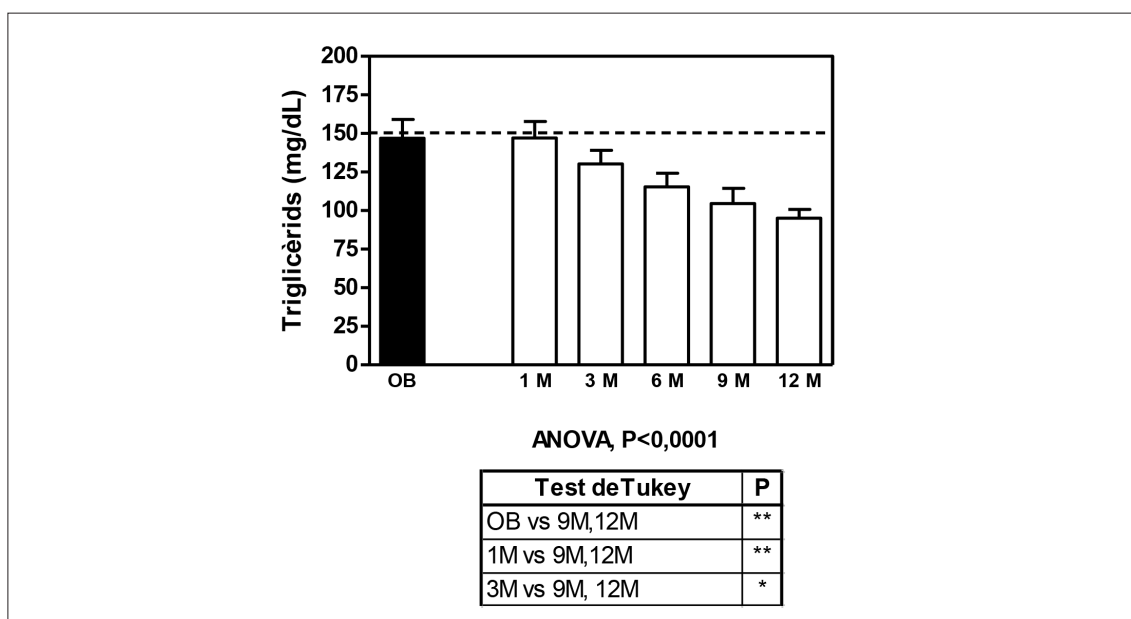


Figura 42. Evolució de la concentració de triacilglicèrids. La línia discontinua indica el valor discriminant segons el NCEP-ATP-III. Estudi estadístic amb la prova paramètrica ANOVA i el post-test de Tukey al llarg del temps. Tres símbols $p < 0,001$, dos símbols $p < 0,01$ i un símbol $p < 0,05$.

Quan les concentracions sèriques o plasmàtiques de triacilglicèrids són inferiors a 150 mg/dL, la concentració plasmàtica atribuïble a les VLDL és inferior a 30 mg/dL i, per tant, es considera que la seva aportació al conjunt de colesterol aterogènic és molt petita.

A la figura 43 es presenten els valors de l'evolució dels triacilglicèrids, segons si els pacients presenten comorbiditats o no. Els dos subgrups evolucionen amb el mateix perfil al llarg del temps i no s'observen diferències estadísticament significatives, excepte a l'inici de l'estudi ($p < 0,01$) abans de la cirurgia, evidentment, el grup amb dislipèmia presentava uns valors més alts de triacilglicèrids en sèrum.

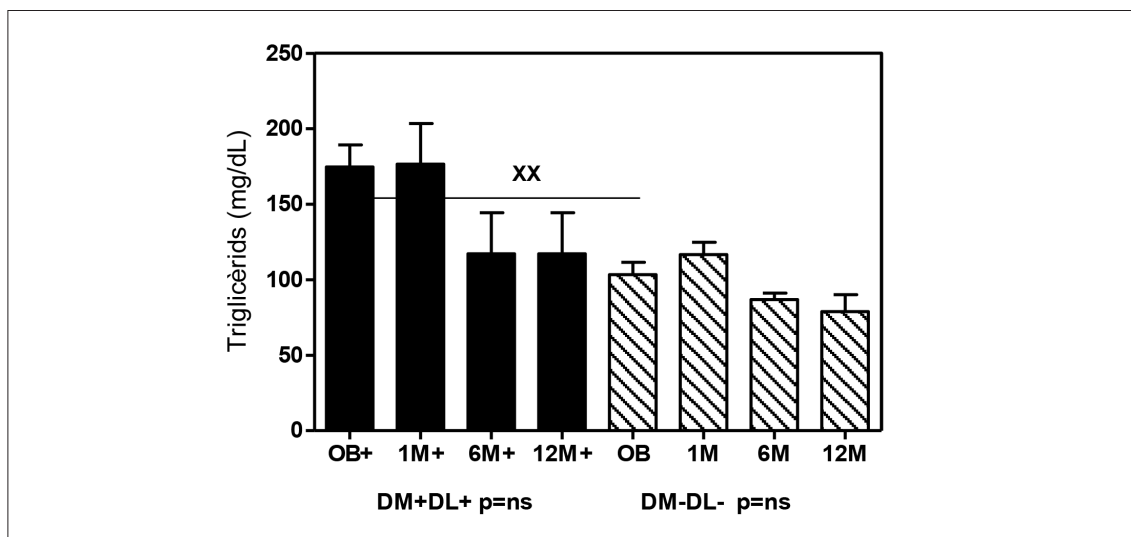


Figura 43. Evolució de la concentració de triacilglicèrids dels pacients que presenten les dues comorbiditats (DM+DL+ barres llises) i els pacients que no presenten cap de les dues (DM-DL- barres ratllades). Aplicació del test no paramètric Kruskal Wallis i el post-test de Dunn al llarg del temps. Tres símbols $p < 0,001$, dos símbols $p < 0,01$ i un símbol $p < 0,05$. Aplicació del test U-Mann-Whitney per veure diferències entre els dos subgrups, un símbol (x) $p < 0,05$ i dos símbols (xx) $p < 0,01$.

4.4.3. Apolipoproteïnes

4.4.3.1. Apolipoproteïna A1

L'apolipoproteïna A1 (apo A1) és el principal component estructural de les lipoproteïnes d'alta densitat (HDL) i representa un 30-35% de la seva massa total.

Es sintetitza en el fetge i en l'intestí, activa la LCAT (EC 2.3.1.43), que catalitza l'esterificació del colesterol. Els valors baixos estan associats amb un increment del risc de patir una malaltia cardiovascular.

Si analitzem l'evolució de la seva concentració (figura 44) observem primer una davallada al mes postcirurgia i una recuperació paulatina fins al màxim als 12 mesos, on ja no trobem diferències estadísticament significatives amb el basal.

A la figura 45 podem observar l'evolució, durant el període estudiat, de la concentració d'apolipoproteïna A1 en els diferents subgrups segons les comorbiditats. El perfil que segueixen els dos és el mateix i la diferència entre ells és significativa al basal ($p < 0,01$), als 6 mesos ($p < 0,05$) i als 12 mesos ($p < 0,001$). S'observa que els pacients amb DM+DL+ presenten valors estadísticament significatius, més alts, respecte al basal ($p < 0,01$), als 6 mesos ($p < 0,05$) i als 12 mesos ($p < 0,001$), respecte el subgrup DM-DL-. És d'assenyalar, que l'evolució en els dos subgrups és simètrica al perfil que segueix la concentració de colesterol d'HDL (veure figura 38).

L'apo A1 correlaciona significativa i positivament amb el colesterol d'HDL ($r = 0,9$; $p < 0,001$), amb el colesterol total ($r = 0,47$; $p < 0,0001$) i amb l'adiponectina ($r = 0,031$; $p < 0,0001$).

4.4.3.2. Apolipoproteïna B100

L'apolipoproteïna B-100 és el lligant fisiològic del receptor de les lipoproteïnes de baixa densitat (LDL). És el principal component estructural dels quilomicrons, de les VLDL, de les IDL i de la Lp(a). És el marcador principal de totes les partícules aterogèniques.

La disminució d'aquesta apolipoproteïna és contínua i estadísticament significativa al llarg del temps, com es pot observar en la figura 46; aquests valors a 1 mes ja estan per sota dels intervals de referència. Segueix la mateixa evolució

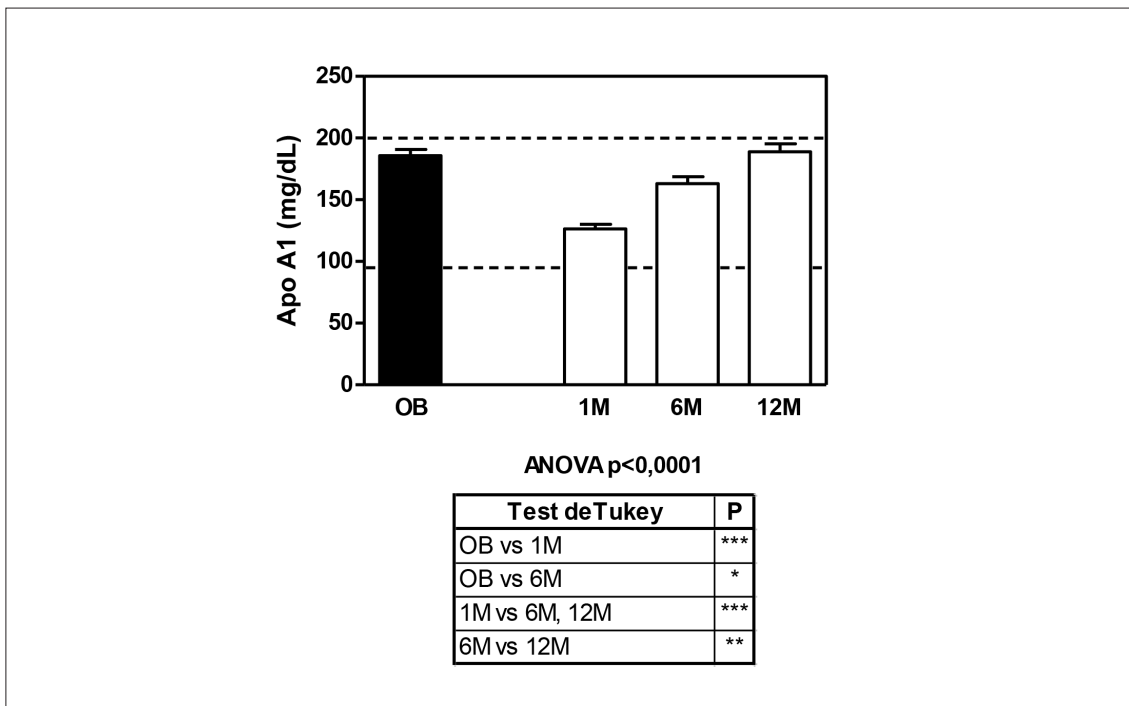


Figura 44. Evolució de la concentració d'apo A1. Les línies discontinües indiquen el interval (valor inferior i superior) de referència. Estudi estadístic amb la prova paramètrica ANOVA i el post-test de Tukey al llarg del temps. Tres símbols $p < 0,001$, dos símbols $p < 0,01$ i un símbol $p < 0,05$.

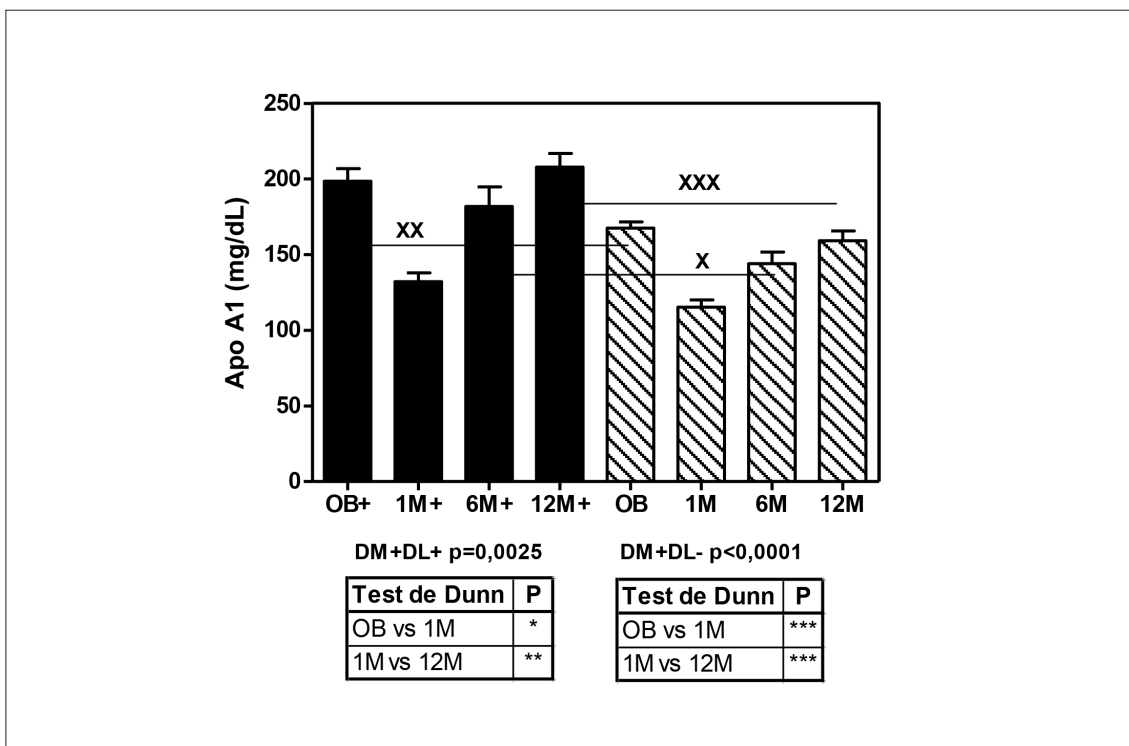


Figura 45. Evolució de la concentració d'Apo A1 dels pacients que presenten les dues comorbiditats (DM+DL+ barres llises) i els pacients que no presenten cap de les dues (DM-DL- barres ratllades). Aplicació del test no paramètric Kruskal Wallis i el post-test de Dunn al llarg del temps. Tres símbols $p < 0,001$, dos símbols $p < 0,01$ i un símbol $p < 0,05$. Aplicació del test U-Mann-Withney per veure diferències entre els dos subgrups, un símbol (x) $p < 0,05$, dos símbols (xx) $p < 0,01$ i tres símbols (xxx) $p < 0,001$.

que el colesterol d'LDL i el colesterol no-HDL. A l'inici, trobem uns valors mitjans de $85,1 \pm 3,0$ mg/dL que disminueixen progressivament al llarg del temps estudiat i estadísticament significativa en tots els temps fins obtenir uns valors als 12 mesos de $64,1 \pm 2,6$ mg/dL.

L'Apo B100 correlaciona positiva i molt significativament ($p < 0,0001$) amb el colesterol total ($r = 0,85$), el colesterol d'LDL ($r = 0,90$), el colesterol no-HDL ($r = 0,89$), els triacilglicèrids ($r = 0,39$) i amb el greix total ($r = 0,37$) i visceral ($r = 0,42$).

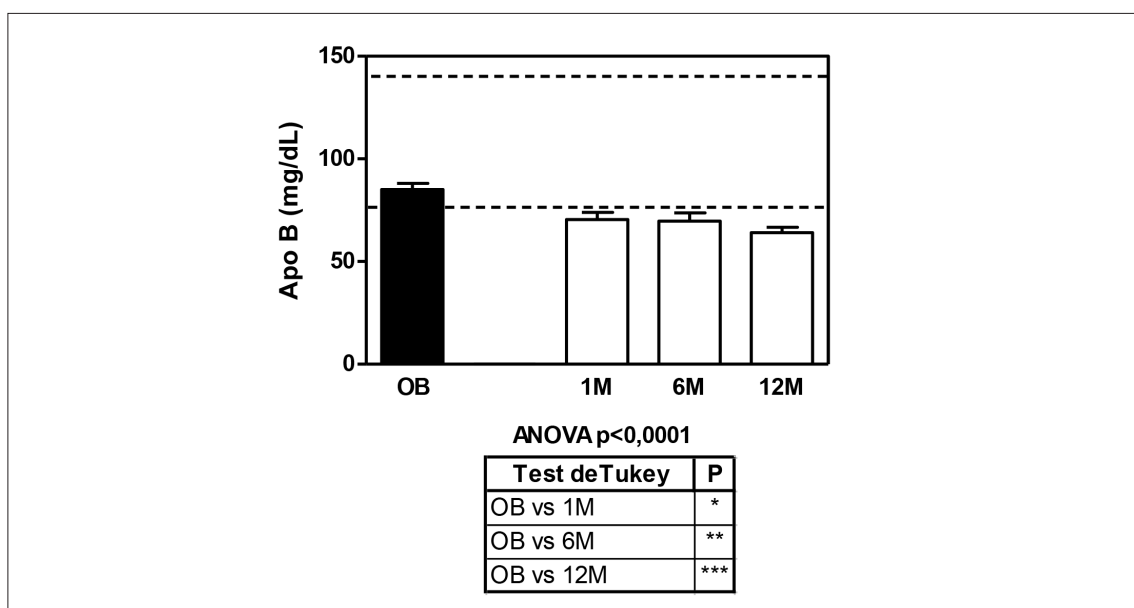


Figura 46. Evolució de la concentració d'apo B100. Les línies discontinües indiquen el interval (valor inferior i superior) de referència. Estudi estadístic amb la prova paramètrica ANOVA i el post-test de Tukey al llarg del temps. Tres símbols $p < 0,001$, dos símbols $p < 0,01$ i un símbol $p < 0,05$.

En l'estudi per subgrups observem que els DM+DL+ presenten valors més alts d'apolipoproteïna B i estadísticament significatius en tot el període de temps. Ambdós subgrups presenten el mateix perfil de disminució al llarg del temps amb una reducció d'un 25% en el valor d'apo B100 (figura 47) .

4.4.3.3. Apolipoproteïna AIV

Aquesta apolipoproteïna és una glicoproteïna sintetitzada per l'intestí prim humà i a l'hipotàlem. La seva síntesi es estimula per l'absorció de greixos.

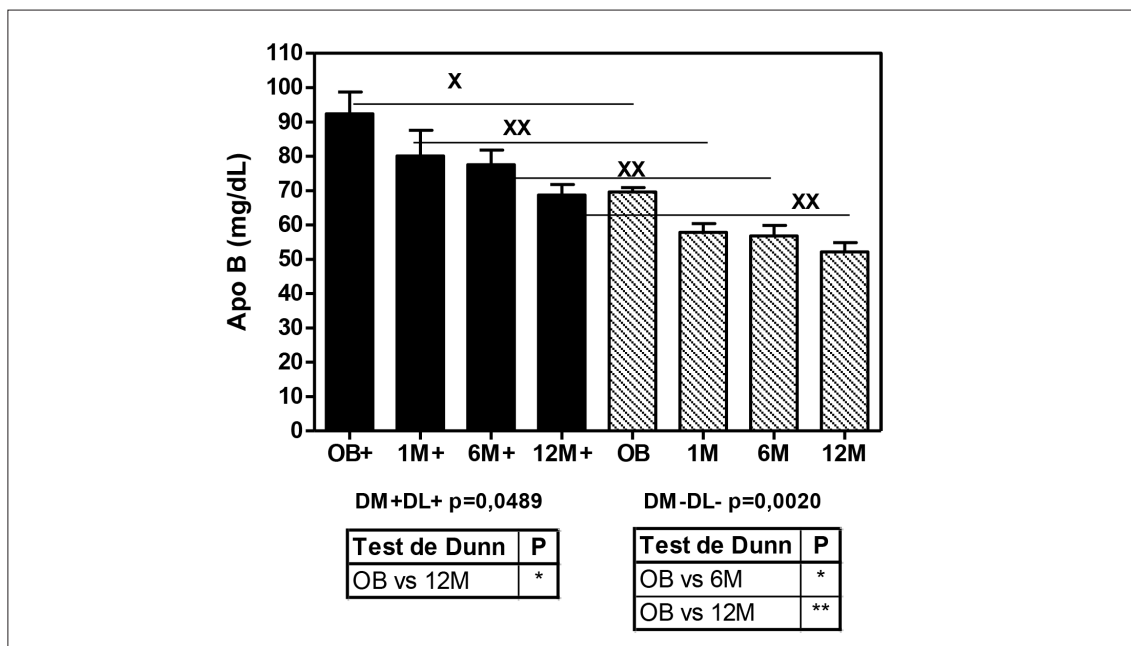


Figura 47. Evolució de la concentració d'apo B dels pacients que presenten les dues comorbiditats (DM+DL+ barres llises) i els pacients que no presenten cap de les dues (DM-DL- barres ratllades). Aplicació del test no paramètric Kruskal Wallis i el post-test de Dunn al llarg del temps. Tres símbols p<0,001, dos símbols p<0,01 i un símbol p<0,05. Aplicació del test U-Mann-Withney per veure diferències entre els dos subgrups, un símbol (x) p<0,05 i dos símbols (xx) p<0,01.

Inhibeix el buidament gàstric i serveix com un factor de sacietat, que augmenta en una ingesta de dieta alta amb greixos. Alhora, també posseeix propietats antiaterogèniques i antiinflamatòries [472].

Al primer mes s'observa (figura 48) que aquesta disminueix significativament fins a uns valors del 50%. A partir dels 3 mesos, tot i l'efecte produït sobre l'intestí per la cirurgia bariàtrica, augmenta progressivament fins que els valors finals, als 12 mesos, són semblants als de l'inici de l'estudi. Culnan i col·laboradors descriuen un augment després del RYGB [473], especulant que la pèrdua de pes podria contribuir en les millores antiinflamatòries i en les malalties cardiovasculars post-cirurgia bariàtrica.

4.4.4. Àcids grassos lliures (NEFA)

Els àcids grassos lliures no esterificats són una important font d'energia pels teixits perifèrics. El fetge sintetitza triacilglicèrids a partir de l'aport d'àcids

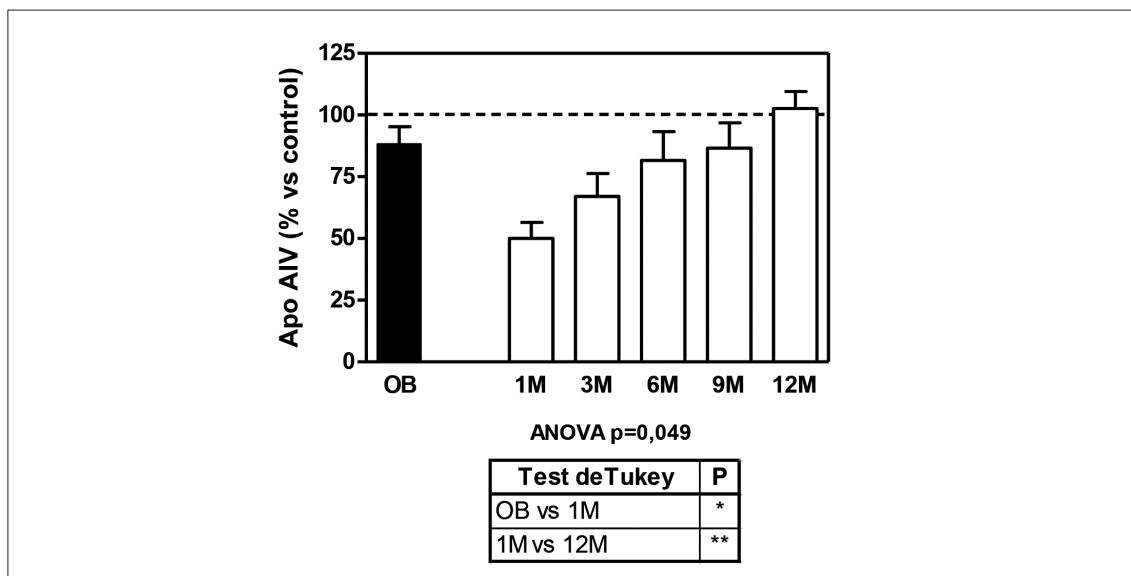


Figura 48. Evolució de la concentració d'apo IV. La línia discontinua indica el valor control. Estudi estadístic amb la prova paramètrica ANOVA i el post-test de Tukey al llarg del temps. Tres símbols $p < 0,001$, dos símbols $p < 0,01$ i un símbol $p < 0,05$.

grassos que l'hi arriben units a l'albumina. Està descrit que les concentracions en sèrum estan augmentades en l'obesitat, en pacients amb diabetis tipus 2 no controlada y són un indicador de resistència a l'insulina [474].

Un 61% dels pacients, a l'inici de l'estudi, presentaven valors de NEFA lleugerament superiors a l'interval de referència ($0,61 \pm 0,1$ mM). Transcorregut un mes, els pacients presentaven un augment molt significatiu ($p < 0,001$) d'aquesta magnitud, i als 12 mesos uns valors més baixos als inicials ($0,5 \pm 0,1$ mM). Només un 26% dels pacients presentaven als 12 mesos valors lleugerament superiors als intervals de referència (figura 49).

Trobem una correlació positiva i estadísticament significativa ($p < 0,0001$) amb els cossos cetònics i el glicerol ($r = 0,55$; $r = 0,52$; respectivament).

Respecte als subgrups amb comorbiditats i els que no les presenten, tenen exactament el mateix perfil al llarg del temps i no s'observen diferències estadísticament significatives entre ells. El subgrup DM+DL+ presenten en el basal uns valors lleugerament superiors ($0,60 \pm 0,09$ mM) al subgrup DM-DL- ($0,55 \pm 0,07$ mM).

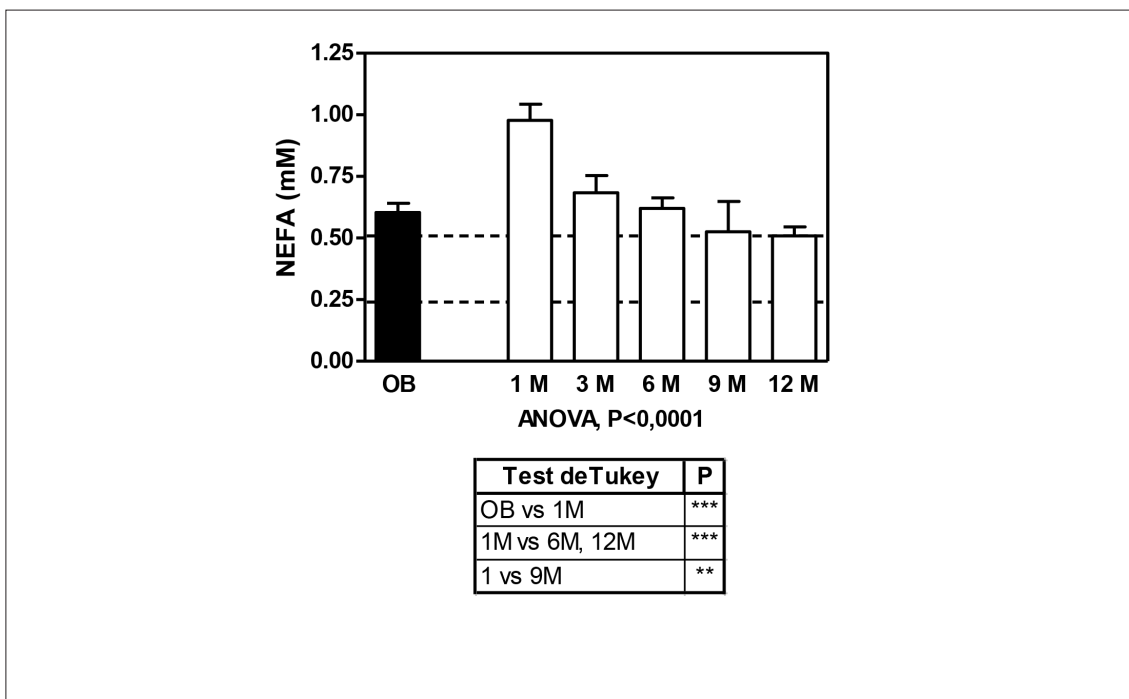


Figura 49. Evolució de la concentració d'àcids grassos lliures. Les línies discontinües indiquen el interval (valor inferior i superior) de referència. Estudi estadístic amb la prova paramètrica ANOVA i el post-test de Tukey al llarg del temps. Tres símbols $p < 0,001$, dos símbols $p < 0,01$ i un símbol $p < 0,05$.

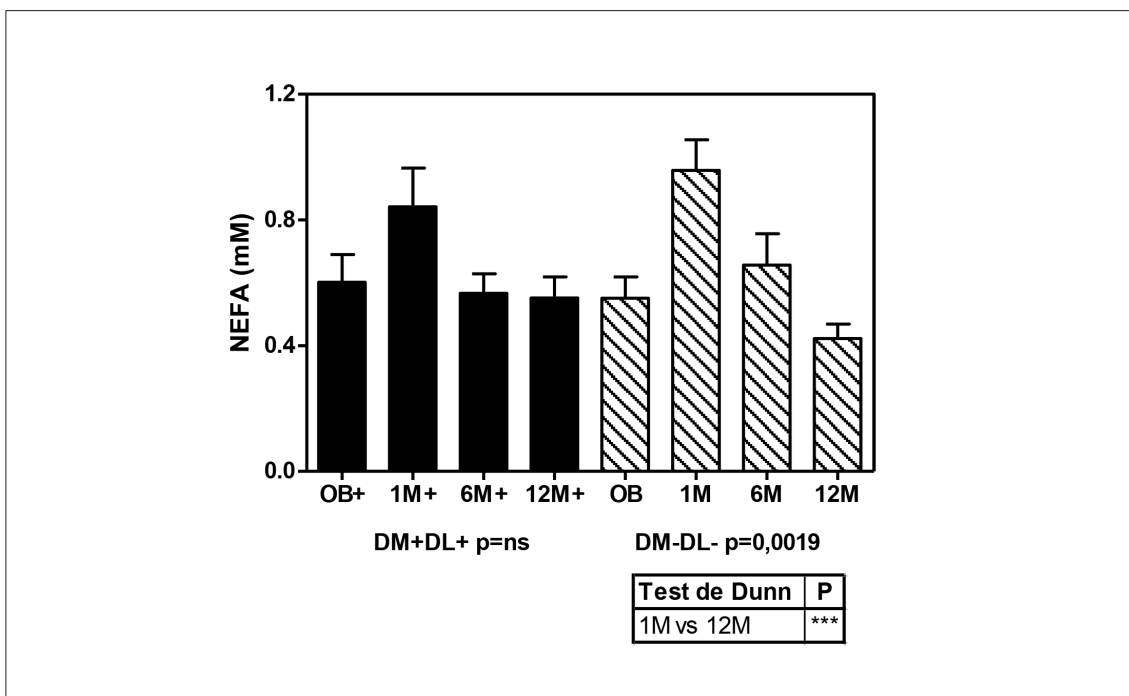


Figura 50. Evolució de la concentració d'àcids grassos lliures dels pacients que presenten les dues comorbiditats (DM+DL+ barres llises) i els pacients que no presenten cap de les dues (DM-DL- barres ratllades). Aplicació del test no paramètric Kruskal Wallis i el post-test de Dunn al llarg del temps tres símbols $p < 0,001$, dos símbols $p < 0,01$ i un símbol $p < 0,05$. Aplicació del test U-Mann-Withney per veure diferències entre els dos subgrups, un símbol $p < 0,05$ i dos símbols $p < 0,01$.

4.4.5. Glicerol

El glicerol és un precursor per a la síntesi de triacilglicèrids i fosfolípids en el fetge i el teixit adipós. Quan s'utilitzen les reserves de greix acumulades, el glicerol i els àcids grassos són alliberats al torrent sanguini. El glicerol pot ser convertit a glucosa pel fetge i subministrar energia pel metabolisme cel·lular.

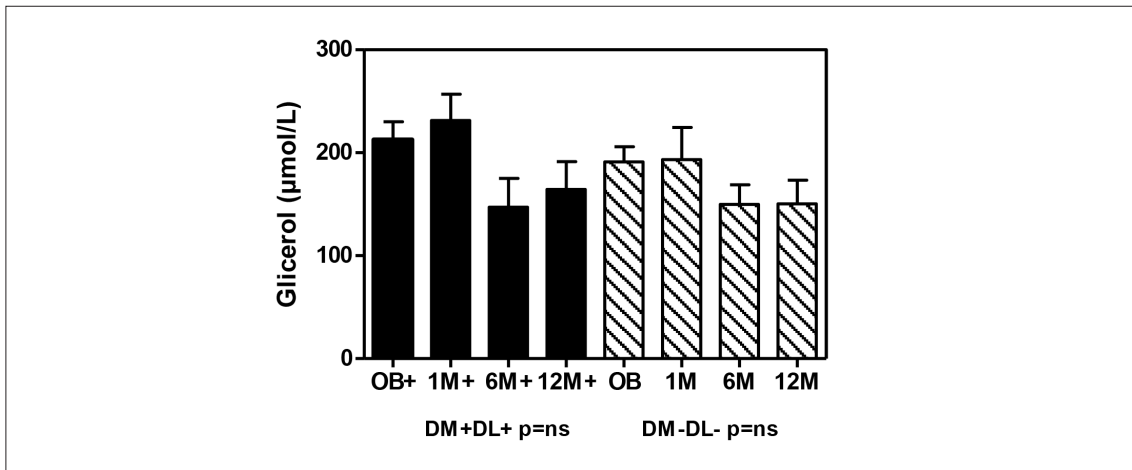


Figura 51. Evolució de la concentració glicerol. Les línies discontinües indiquen el interval (valor inferior i superior) de referència. Estudi estadístic amb la prova paramètrica ANOVA i el post-test de Tukey al llarg del temps. Tres símbols $p < 0,001$, dos símbols $p < 0,01$ i un símbol $p < 0,05$.

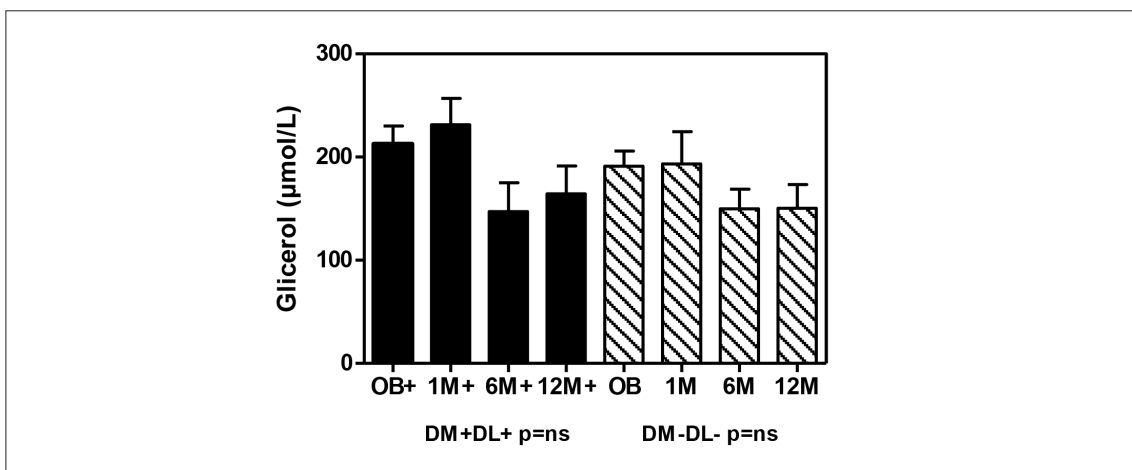


Figura 52. Evolució de la concentració de glicerol dels pacients que presenten les dues comorbilitats (DM+DL+ barres llises) i els pacients que no presenten cap de les dues (DM-DL- barres ratllades). Aplicació del test no paramètric Kruskal Wallis i el post-test de Dunn al llarg del temps tres símbols $p < 0,001$, dos símbols $p < 0,01$ i un símbol $p < 0,05$. Aplicació del test U-Mann-Withney per veure diferències entre els dos subgrups, un símbol $p < 0,05$ i dos símbols $p < 0,01$.

En l'evolució de la concentració de glicerol que es mostra en la figura 51, es pot observar que, a l'inici, abans de l'operació, els valors de glicerol es trobaven molt per sobre dels intervals de referència $199,7 \pm 9,5 \mu\text{M}$. Després de la cirurgia s'observa un lleuger augment i, posteriorment, als 6 mesos, un descens significatiu fins a presentar uns valors de $162,1 \pm 10 \mu\text{M}$, per sobre dels intervals de referència.

En la figura 52 es pot observar que els dos subgrups, amb i sense comorbiditats, presenten el mateix perfil i que en cap temps dels estudiats s'observen diferències estadísticament significatives entre ells.

4.4.6. Cossos cetònics

El β -hidroxibutirat és una de les tres fonts principals dels cossos cetònics producte principal de la cetogènesi, la proporció en el sèrum és aproximadament d'un 78%, respecte als altres dos (acetoacetat i acetona) i poden incrementar degut a una disminució de la utilització dels carbohidrats, per falta d'ingesta o per alguna alteració en el seu metabolisme. Com podem observar en la figura 53 els nostres pacients, a l'inici, presenten una mitjana del valor del β -hidroxibutirat ($0,08 \pm 0,01 \text{ mmol/L}$) en sèrum molt per sota del valor de referència. Passat un mes de la cirurgia es produeix un augment de la concentració fins a uns valors mitjans de $0,96 \pm 0,15 \text{ mmol/L}$. Aquests als 6 mesos i, posteriorment, als 12 mesos de l'estudi ja s'havien tornat a normalitzar per sota del valor discriminant de $0,4 \text{ mmol/L}$.

Entre els valors dels cossos cetònics dels subgrups de comorbiditats DM+DL+ ($0,05 \pm 0,01 \text{ mmol/L}$) i els que no en presenten DM-DL- ($0,08 \pm 0,02 \text{ mmol/L}$), no s'observen diferències estadísticament significatives. En els dos subgrups s'observa un augment molt important passat un mes de la cirurgia i en el que es destaca que el subgrup de DM+DL+ puja fins a valors mitjans de $1,43 \pm 0,48 \text{ mmol/L}$, tot i que no són estadísticament significatius respecte els DM-DL-, $0,95 \pm 0,21 \text{ mmol/L}$. Els dos subgrups, passats 12 mesos de l'operació, ja presenten valors per sota del valor discriminant (figura 54).

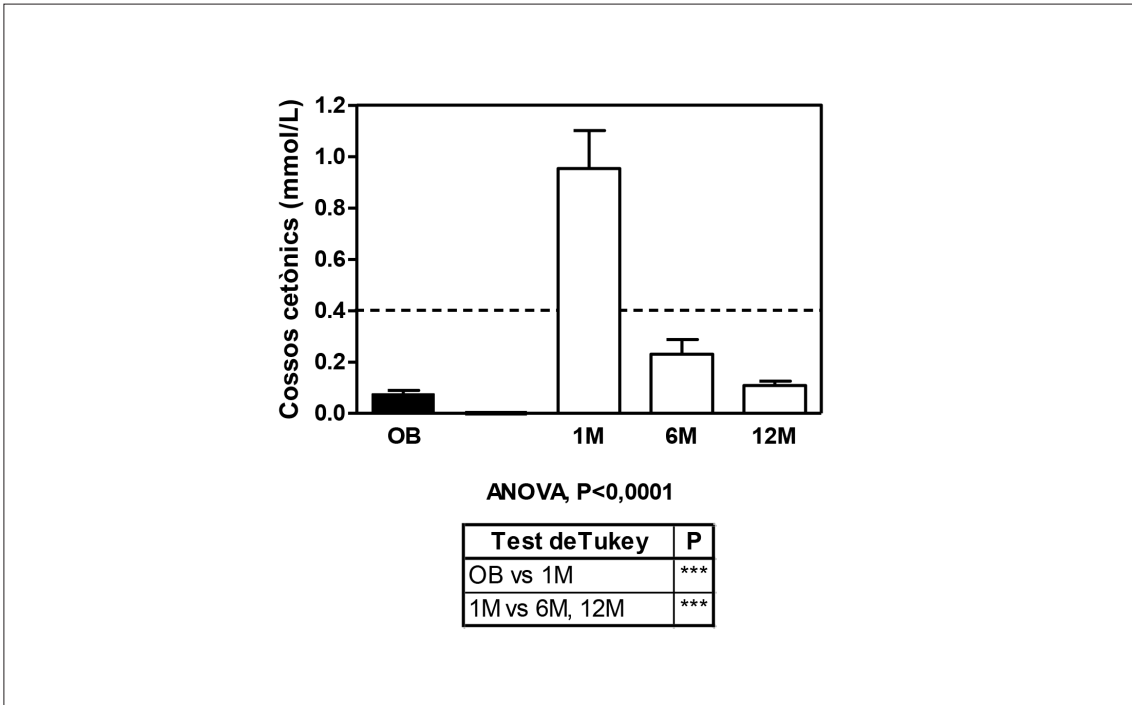


Figura 53. Evolució de la concentració de cossos cetònics. La línia discontinua indica el valor discriminant. Estudi estadístic amb la prova paramètrica ANOVA i el post-test de Tukey al llarg del temps. Tres símbols $p < 0,001$, dos símbols $p < 0,01$ i un símbol $p < 0,05$.

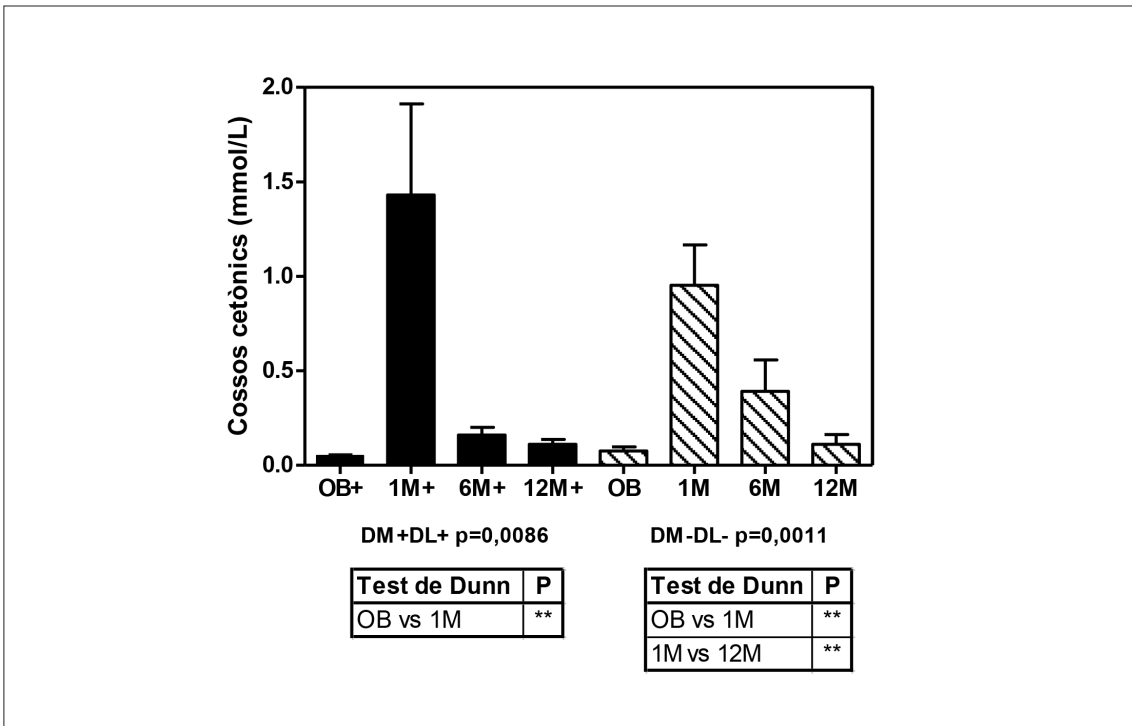


Figura 54. Evolució de la concentració de cossos cetònics dels pacients que presenten les dues comorbiditats (DM+DL+ barres llises) i els pacients que no presenten cap de les dues (DM-DL- barres ratllades). Aplicació del test no paramètric Kruskal Wallis i el post-test de Dunn al llarg del temps tres símbols $p < 0,001$, dos símbols $p < 0,01$ i un símbol $p < 0,05$. Aplicació del test U-Mann-Withney per veure diferències entre els dos subgrups, un símbol $p < 0,05$ i dos símbols $p < 0,01$.

4.4.7. Fosfolípids

Els fosfolípids formen part de les lipoproteïnes plasmàtiques, l'enzim lecitín-colesterol acil transferasa (LCAT) participa en la síntesi d'aquestes lipoproteïnes i una alteració en l'activitat d'aquest enzim comportarà augments dels fosfolípids. Alteracions de les lipoproteïnes també poden generar alteracions en els fosfolípids. La cirurgia de bypass gàstric és de tipus mixte: restrictiva i malabsortiva i, per aquest motiu, volíem observar si creava alguna alteració en la síntesi de les lipoproteïnes fent una valoració indirecte com és la concentració de fosfolípids en sèrum.

Com queda reflectit en la figura 55 els nostres pacients, al llarg de tot l'estudi, presenten concentracions de fosfolípids dins de l'interval de referència. Tot i que s'observen variacions estadísticament significatives al llarg del temps. A l'inici, els nostres pacients presentaven valors mitjans de $198,1 \pm 2,8$ mg/dL i passats 12 mesos de l'intervenció presentaven uns valors mitjans de $173,3 \pm 6,2$ mg/dL.

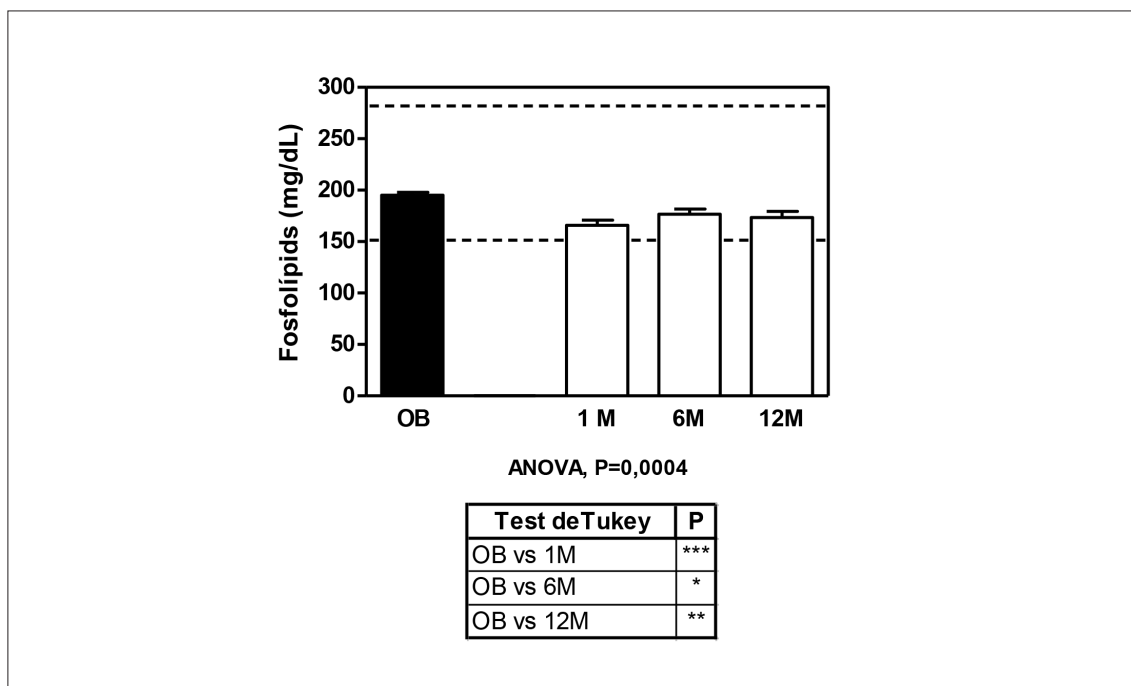


Figura 55. Evolució de la concentració de fosfolípids. Les línies discontinües indiquen el interval (valor inferior i superior) de referència. Estudi estadístic amb la prova paramètrica ANOVA i el post-test de Tukey al llarg del temps. Tres símbols $p < 0,001$, dos símbols $p < 0,01$ i un símbol $p < 0,05$.

En l'estudi dels dos subgrups no s'observa cap variació respecte el grup complet de pacients i en els dos subgrups s'observen canvis poc significatius ($p < 0,05$) al llarg del període estudiat. Tal com es pot veure en la figura 56, tan sols en el primer mes i en els dos subgrups s'observa una petita disminució de la concentració de fosfolípids.

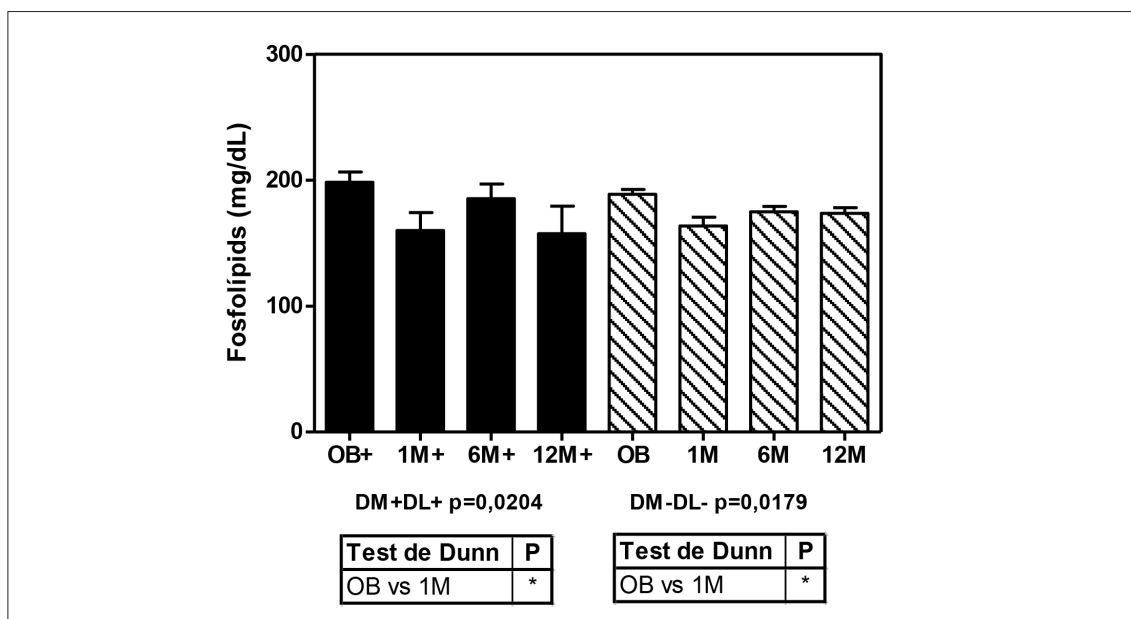


Figura 56. Evolució de la concentració de fosfolípids dels pacients que presenten les dues comorbiditats (DM+DL+ barres llises) i els pacients que no presenten cap de les dues (DM-DL- barres ratllades). Aplicació del test no paramètric Kruskal Wallis i el post-test de Dunn al llarg del temps tres símbols $p < 0,001$, dos símbols $p < 0,01$ i un símbol $p < 0,05$. Aplicació del test U-Mann-Withney per veure diferències entre els dos subgrups, un símbol $p < 0,05$ i dos símbols $p < 0,01$.

4.4.8. Lipases

4.4.8.1. Lipoproteïna lipasa

Està descrit que l'activitat preheparínica de la Lipoproteïna Lipasa (EC 3.1.1.34) no correlaciona amb la mesura fisiològica de l'activitat de l'enzim [475], cosa que ens suggereix que la LPL plasmàtica i l'endotelial no estan en equilibri. L'activitat de la LPL es pot detectar en plasma pre-heparinitzat, però la majoria de la LPL es troba en la seva forma inactiva [476]. Està descrit que la LPL és un enzim multifuncional produït per molts teixits, inclòs el teixit adipós, el cardíac, el múscul esquelètic i els macròfags. Hidrolitza els triacilglicèrids de les lipoproteïnes circulants, riques en

aquests, com els quilomicrons i les VLDL. S'ha descrit que la LPL està relacionada amb l'obesitat, ja que l'hidròlisi de lípids és important en l'acció de la insulina, en el balanç de l'energia i en la regulació i composició del pes corporal [99].

L'activitat de la LPL en els nostres pacients no canvia al llarg del període estudiat (figura 57), presentant, a l'inici de l'estudi, una activitat mitjana de $0,5 \pm 0,1$ mU/mL i al final de l'estudi $0,6 \pm 0,1$ mU/mL.

L'activitat de la LPL en plasma, al llarg del temps, no correlaciona en cap magnitud de les estudiades.

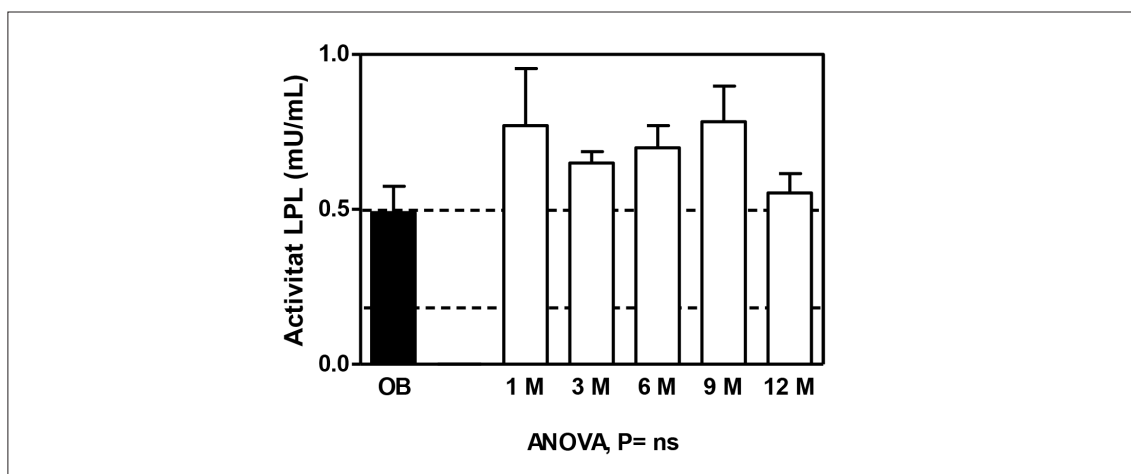


Figura 57. Evolució de l'activitat de LPL en plasma preheparínic. Les línies discontinües indiquen el interval (valor inferior i superior) de referència. Estudi estadístic amb la prova paramètrica ANOVA i el post-test de Tukey; ns indica no significació estadística.

Estudiant l'activitat segons els subgrups amb i sense comorbiditats (figura 58) no trobem diferències estadísticament significatives al llarg del temps, però entre el grup DM+DL+ trobem una diferència estadísticament significativa ($p < 0,05$) amb uns valors mitjans de $0,74 \pm 0,07$ mU/mL respecte els valors de DM-DL-, $0,46 \pm 0,06$ mU/mL, al cap de 12 mesos.

4.4.8.2. Lipasa hepàtica

La Lipasa Hepàtica (EC 3.1.1.3) pot hidrolitzar triacilglicèrids i fosfolípids en totes les lipoproteïnes, però, predominantment, en les LDL i les HDL, es diferencia

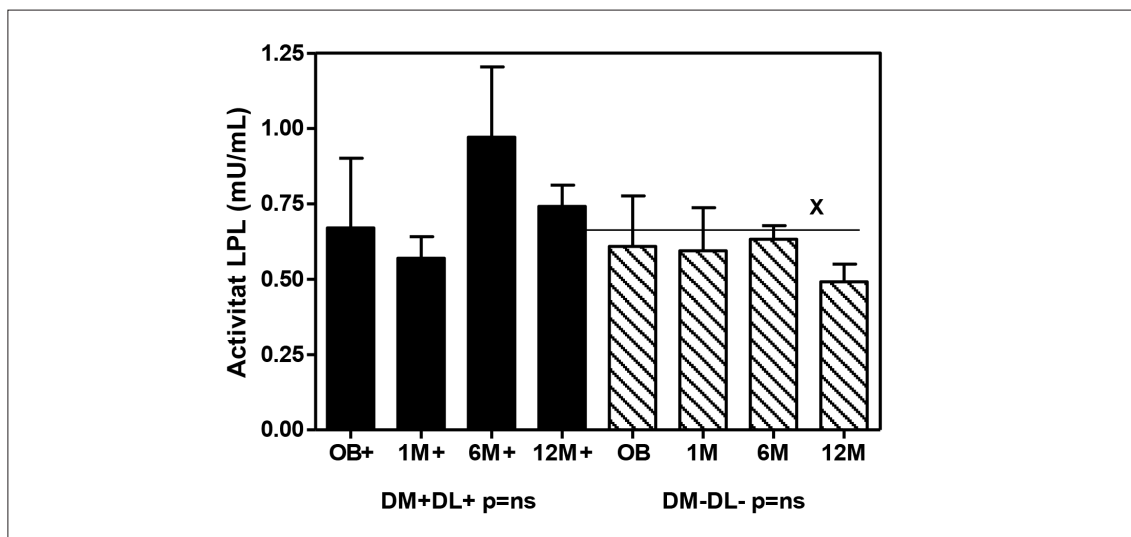


Figura 58. Evolució de l'activitat de LPL en plasma preheparínic dels pacients que presenten les dues comorbiditats (DM+DL+ barres llises) i els pacients que no presenten cap de les dues (DM-DL- barres ratllades). Aplicació del test no paramètric Kruskal Wallis i el post-test de Dunn al llarg del temps tres símbols $p < 0,001$, dos símbols $p < 0,01$ i un símbol $p < 0,05$. Aplicació del test U-Mann-Whitney per veure diferències entre els dos subgrups, un símbol (x) $p < 0,05$.

de la LPL, entre d'altres, perquè no necessita cap apolipoproteïna per activar-se. S'ha demostrat que l'activitat preheparínica de la lipasa hepàtica correlaciona amb l'activitat postheparínica (o fisiològica) en plasma [475].

En la figura 59 s'observa l'evolució de l'activitat en plasma preheparínica dels pacients obesos mòrbids al llarg del període estudiat. Els nostres pacients, a l'inici de l'estudi, presenten una mitjana d'activitat $3,4 \pm 0,6$ mU/mL, més alta respecte el límit de referència alt. Aquesta activitat és significativa al llarg del període estudiat, trobant el valor més alt al mes postoperació ($4,3 \pm 0,9$ mU/mL) i posteriorment obtenint valors d'activitat $1,9 \pm 0,2$ mU/mL, dins la normalitat, als 12 mesos post cirurgia RYBG.

L'activitat de la LH preheparínica es correlaciona positivament i de forma significativa amb la resistència a la insulina ($r=0,28$; $p < 0,001$) i amb els triacilglicèrids ($r=0,21$; $p < 0,01$).

Observant l'evolució de l'activitat de la LH entre els subgrups, amb i sense comorbiditats (figura 60), no hi ha diferències estadísticament significatives amb

el grup DM+DL+, tot i que el seu valor és de $3,87 \pm 0,97$ mU/mL, a l'inici de l'estudi, i més alt que el del subgrup DM-DL-, $2,47 \pm 0,61$ mU/mL.

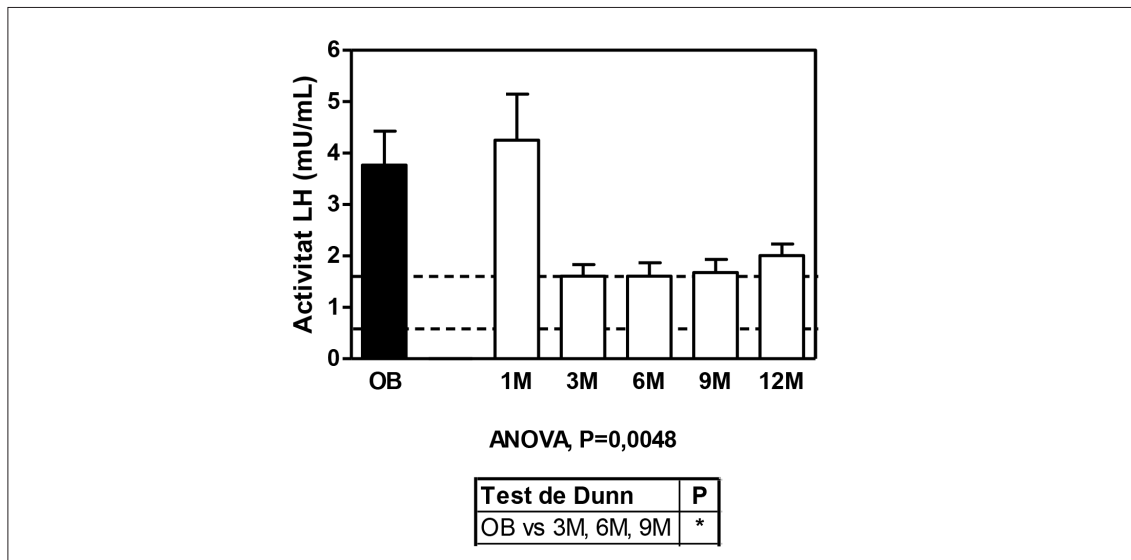


Figura 59. Evolució de l'activitat de LH en plasma preheparínic. Les línies discontinües indiquen el interval (valor inferior i superior) de referència. Aplicació del test no paramètric Kruskal Wallis i el post-test de Dunn al llarg del temps un símbol $p < 0,05$.

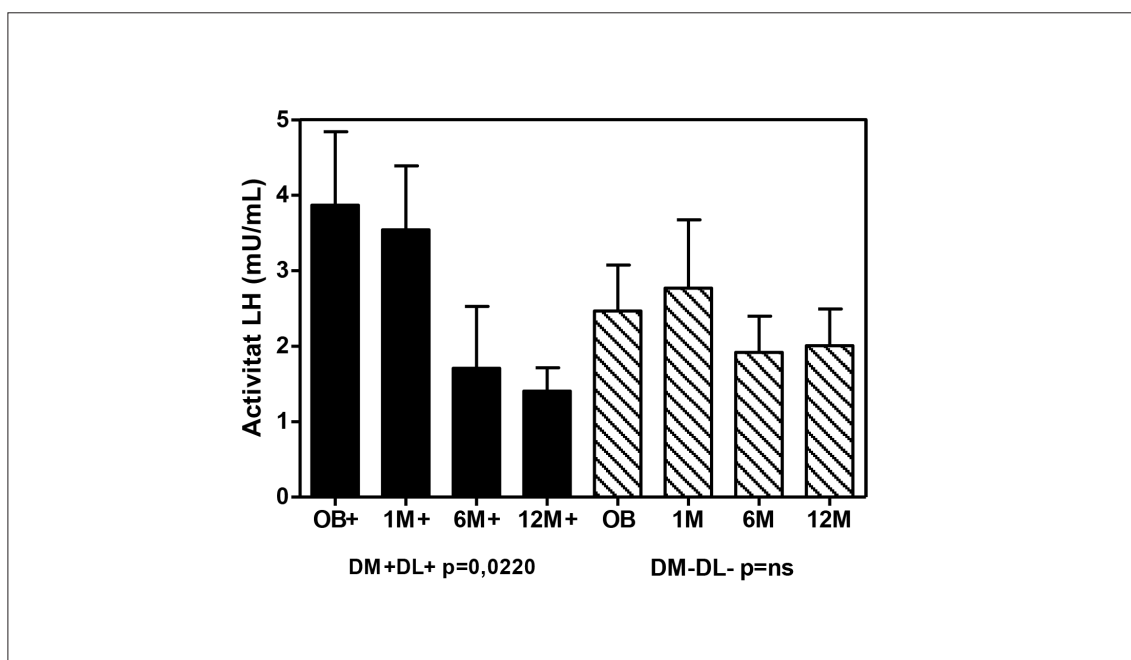


Figura 60. Evolució de l'activitat de LH en plasma preheparínic dels pacients que presenten les dues comorbiditats (DM+DL+ barres llises) i els pacients que no presenten cap de les dues (DM-DL- barres ratllades). Aplicació del test no paramètric Kruskal Wallis i el post-test de Dunn al llarg del temps tres símbols $p < 0,001$, dos símbols $p < 0,01$ i un símbol $p < 0,05$. Aplicació del test U-Mann-Whitney per veure diferències entre els dos subgrups, un símbol $p < 0,05$ i dos símbols $p < 0,01$.

4.4.9. Discussió sobre l'homeòstasi dels lípids

Molts dels estudis epidemiològics ens mostren que l'obesitat està associada a un increment de la morbiditat i mortalitat cardiovascular [477, 478]. La pèrdua de pes millora la diabetis i altres intermediaris que són factors de risc en les malalties cardiovasculars [192, 479-481]. Això suggereix que la pèrdua de pes també podria reduir la incidència dels esdeveniments cardiovasculars. La mortalitat (el 30,3% del total de defuncions del 2012) per malalties cardiovasculars són la primera causa de mort a l'Estat espanyol, segon les dades publicades pel Sistema Nacional de Salut 2012 del Ministeri de Sanitat i Salut. Aquestes dades són similars als dels països del seu entorn socioeconòmic [482]. Però s'ha descrit que l'obesitat severa o mòrbida augmenta aquest risc de mort gairebé en tres vegades [471].

La presència de triacilglicèrids alts, la reducció de les concentracions del colesterol d'HDL i una concentració anormal del colesterol d'LDL són característiques de la dislipèmia relacionada amb l'obesitat [483]. Un 65% dels nostres pacients, a l'inici de l'estudi, presentaven aquesta tríada anomenada dislipèmia aterogènica, però cal destacar que aquests valors, en els nostres pacients, no són molt distants dels valors discriminants per a aquestes magnituds biològiques (presenten un grau lleu d'hipertrigliceridèmia i hipercolesterolèmia).

S'ha posat en correlació l'adipositat central amb la tendència a la resistència a l'insulina i alguns estudis han comparat els efectes de l'obesitat central o la distribució del greix corporal amb l'alteració de les lipoproteïnes [484-487]. Aquests estudis troben una correlació directa entre les concentracions altes de triacilglicèrids i l'índex maluc-cintura i inversa entre les baixes concentracions de colesterol d'HDL amb l'índex maluc-cintura [484-487]. Tots els nostres pacients, a l'inici de l'estudi, presentaven un perímetre abdominal superior al límit proposat en la definició de la síndrome metabòlica del Programa nacional d'educació en colesterol [47] tot i que nosaltres no hi trobem una correlació significativa.

L'excés de teixit adipós en individus amb obesitat generalitzada o regional està associat amb la resistència insulínica i les seves complicacions (diabetis tipus 2, hipertrigliceridèmia, concentracions baixes de colesterol d'LDL) [488, 489]; trets que, evidentment també són característics del nostre grup de pacients.

Nombroses observacions [490-492] suggereixen que el quocient colesterol total/colesterol d'HDL té més poder predictiu de risc cardiovascular que les concentracions sèriques de colesterol total, colesterol d'LDL o colesterol d'HDL, utilitzats independentment. Els nostres pacients al sisè mes postcirurgia ja presenten un quocient de colesterol total/colesterol d'HDL per sota de 4 (valor discriminant utilitzat com a prevenció primària en el risc cardiovascular) [493]. El risc associat amb un increment del quocient colesterol total/colesterol d'HDL s'incrementa marcadament amb l'existència d'hipertrigliceridèmia [493].

En els nostres pacients s'observa al primer mes, tant en el colesterol total com el colesterol d'LDL i, per tant, el colesterol no-HDL, una disminució estadísticament significativa respecte a la concentració inicial. En canvi, els valors de triacilglicèrids no disminueixen d'una manera significativa, i la concentració del colesterol d'HDL no es torna a recuperar fins als 9 mesos postcirurgia. Al final del període observat, els pacients presenten un perfil lipídic menys aterogènic juntament amb una millora de la resistència a la insulina. Cal recordar que els nostres pacients presenten uns valors moderats d'hipertrigliceridèmia i d'hipercolesterolèmia.

Per tant, amb les dades analitzades, podem dir que als 9 mesos postcirurgia de RYGB s'han reduït les concentracions de triglicèrids, colesterol total, colesterol d'LDL i s'ha augmentat el colesterol d'HDL; per tant, s'ha revertit la dislipèmia aterogènica d'aquells pacients que en presentaven, acompanyada d'una pèrdua de pes absoluta de $44,6 \pm 2$ kg. S'ha observat que, tot i que dos anys després de la cirurgia els pacients poden augmentar fins un 15% el pes perdut, les millores del perfil lipídic es mantenen [494].

Coincidint amb altres publicacions, en la concentració plasmàtica d'HDL no es produeixen grans modificacions després de la cirurgia bariàtrica, en comparació amb els valors basals [495-498]. Tot i que hem de citar que en una de les nostres últimes publicacions trobem un augment de la fracció de les partícules menys denses a on es produeix un enriquiment de la fracció d'èsters de colesterol i una reducció de les partícules proteiques 12 mesos postcirurgia, és a dir, un increment de la subfracció HDL2 [499] involucrades en el transport revers de colesterol. Malgrat que en el nostre estudi no s'ha mesurat l'activitat de la LCAT ni de la CETP, enzims involucrats en el metabolisme de les HDL, un increment de l'activitat de la LCAT amb un descens de la CETP, reportat en els pacients obesos després de la cirurgia, podria incrementar la fracció d'èsters de colesterol i contribuir a un augment de la mida de les partícules [496, 500].

Recentment s'ha proposat l'ús de la concentració d'apoB, junt amb un perfil estàndard de lípids, per a la predicció del risc cardiovascular [501]. L'apoB és un component estructural de les partícules lipoproteiques aterogèniques (LDL, IDL i VLDL) i cada una d'elles transporta únicament una molècula d'apoB. A més, la seva quantificació està estandarditzada per la IFCC i no requereix per a la seva mesura que el pacient estigui en dejuni. Els nostres pacients, a partir del primer mes, ja passen a tenir valors d'apoB per sota de 80 mg/dL, que és el que recomana l'ADA en els pacients diabètics o amb la síndrome metabòlica per reduir el risc cardiovascular [502]. En el nostre cas es produeix una millora del perfil aterogènic, fet que disminueix les lipoproteïnes circulants que contenen apoB (aproximadament un 30%) particularment la LDL.

Existeixen poques dades a la bibliografia que descriguin la relació de l'apo AIV i l'obesitat, així com els efectes que la cirurgia bariàtrica té sobre aquesta apoproteïna. En el nostre estudi, la concentració d'apo AIV disminueix un 43% al cap d'un mes de l'intervenció i es va recuperant amb el temps. El descens inicial podria estar causat per la reducció absortiva que es produeix amb la RYGB.

De fet, s'han descrit descensos importants de les concentracions plasmàtiques d'apo AIV en pacients en què ha eliminat més del 50% de l'intestí prim [503]. També s'ha descrit que les deplecions del gen de l'apo AIV (expressat a intestí i a fetge) provoquen un descens del colesterol d'HDL [504]; això permetria suposar que aquest fet també influiria en la poca variació de la concentració de l'HDL als 12 mesos postcirurgia. La síntesi i secreció de l'apo AIV va associada amb la formació de quilomicrons i la seva secreció és estimulada per l'absorció de lípids. Per tant, el factor de la dieta també influiria en la disminució de l'apo AIV a plasma.

Recentment s'ha descrit que en els humans l'apo AIV disminueix en casos d'atròfia intestinal, de manera que aquesta apoproteïna és útil com a indicador de la funcionalitat d'aquest òrgan [505, 506]. Podria ser que en el segment de l'intestí corresponent a la nansa alimentària i comuna, hi hagués un augment del nombre d'enteròcits o un major desenvolupament de les vellositats, de manera que es pogués recuperar part de la superfície absorbent i, per tant, una recuperació de la seva concentració als 12 mesos. És molt possible que aquest raonament també es pugui aplicar en el cas de l'apoAI, ja que el seu perfil és molt similar al de l'apoAIV.

La disfunció del teixit adipós juga un paper crucial en el desenvolupament de la resistència a la insulina, tot i que es desconeixen molts dels mecanismes pels quals els desordres en aquest teixit afecten tot el metabolisme. El teixit adipós pot modular el metabolisme de la glucosa mitjançant la regulació de la circulació dels àcids grassos lliures i, també, mitjançant la secreció d'adipoquines (leptina, adiponectina, TNF- α). Hi ha evidències que la circulació d'àcids grassos lliures pot danyar la sensibilitat a la insulina del múscul, i la seva concentració està inversament relacionada amb la sensibilitat a la insulina en humans [507]. Shulman i col·laboradors suggereixen que la captació de glucosa, més que el seu metabolisme intracel·lular, és el factor clau pel qual els NEFA indueixin la

resistència a la insulina del múscul [508]. L'acumulació dels NEFA dins dels adipòcits redueix la translocació del receptor GLUT-4 en la membrana plasmàtica i, alhora, danyen la transmissió del senyal de la insulina a través de la fosforilació, per serina quinases, dels substrats del receptor d'insulina [509].

La síntesi de TNF- α , produïda pels adipòcits, és elevada en el teixit adipós en l'obesitat; tot i així, les concentracions sèriques són normals i poden contribuir a desenvolupar resistència a la insulina [510] i produir una disminució del receptor de la insulina (IR) i del GLUT-4, entre d'altres [212].

A més, l'obesitat i la resistència a l'insulina es caracteritzen per una disminució del metabolisme dels quilomicrons i de les partícules riques en triacilglicèrids (VLDL) en circulació. La insulina estimula l'activitat de la LPL, n'incrementa l'mRNA i potencia la síntesi. En pacients insulinoresistents l'activitat de la LPL en el múscul esquelètic disminueix i produïx una reducció del metabolisme de les lipoproteïnes, és a dir, una disminució del seu aclariment [511, 512].

Les partícules de VLDL són principalment captades de la circulació pel receptor de LDL i d'VLDL en el fetge. La transcripció del gen del receptor de les LDL és regulat per la concentració intracel·lular de colesterol, per hormones i per factors de creixement. La resistència a la insulina també pot danyar l'activitat del receptor de les LDL i contribuir a fer disminuir l'eliminació de les partícules d'VLDL [513]. També està descrit que el SREBP-1 està regulat per la insulina i per l'IGF-1, i que activa el gen del receptor de les LDL.

Com hem comentat, l'obesitat i la resistència a la insulina incrementen la concentració de les VLDL i produeixen un retard en l'eliminació de les VLDL, fet que induïx un increment en l'intercanvi en la transferència dels èsters de colesterol de les LDL i dels triacilglicèrids de les VLDL mitjançant la CETP [514]. Aquest intercanvi produeix un augment de les LDL enriquides amb triacilglicèrids, que són ràpidament metabolitzades per la lipasa hepàtica, fet que produeix les par-

tícules petites i denses de les LDL (sdLDL) i, alhora, produint partícules aterogèniques d'VLDL enriquides amb èsters de colesterol. Les sdLDL també són més propenses a modificacions, com ara, oxidacions i glicacions, que causen la formació d'immunocomplexes. El reduït diàmetre d'aquestes partícules n'incrementa la probabilitat del moviment a través de l'endoteli i, d'aquesta manera, un cop en el subendoteli, provoquen inflamació, digestió pels macròfags i formació de les plaques d'ateroma [515]. Aquestes modificacions podrien ser causades per una reducció del receptor de les LDL que no metabolitzarien les sdLDL en la població obesa i resistent a la insulina [516].

En individus amb obesitat o resistència a la insulina s'ha observat una inhabilitat per suprimir la degradació de l'apoproteïna B100, fet que produïx, consegüentment, un desequilibri, en augmentar la secreció [517].

Diferents mecanismes poden contribuir a la disminució de les HDL en les persones obeses. L'alteració en el metabolisme dels quilomicrons mitjançant la LPL porta a reduir la transferència d'apoliproteïnes i fosfolípids de les partícules riques en triacilglicèrids a les HDL. Aquesta disminució del metabolisme dels quilomicrons facilita l'activitat de la CETP, facilita l'intercanvi entre els èsters de colesterol de les HDL i els triglicèrids de les VLDL, i produïx partícules denses d'HDL que s'eliminen fàcilment [518].

La insulina, a més, també sembla estimular la producció de ApoA1 o la secreció hepàtica de les partícules naixents d'HDL. Per això, en les persones obeses i amb insulinoresistència, s'ha vist que presenten una disminució de les HDL, però bàsicament de les HDL de tipus 2, que contenen majoritàriament ApoA1.

La disminució de la concentració del colesterol d'HDL en sèrum en la població obesa podria ser com a resultat de diferents canvis metabòlics: per un increment del metabolisme del colesterol d'HDL, secundari a una reducció del contingut en colesterol [519], o per una reducció en la producció de l'apopro-

teïna cardioprotectora (ApoA1), ja que la resistència a la insulina no és capaç d'augmentar-ne la síntesi [520-522]. Aquest fet apareix independentment a la hipertrigliceridèmia. Aquesta disminució del colesterol d'HDL en algunes persones obesas podria ser secundària a l'elevació de citoquines inflamatòries.

Els àcids grassos lliures augmenten en pacients no controlats de diabetis tipus 2 i, també, són un indicador de resistència a la insulina [98, 523]. La concentració elevada de NEFA en el plasma pot contribuir a la resistència a la insulina del múscul esquelètic i del fetge [524], i, en altes concentracions, poden provocar lipotoxicitat de les cèl·lules β pancreàtiques [525]. Els nostres pacients, a l'inici de l'estudi, tenen uns valors una mica més elevats que els valors de referència. Un mes postcirurgia s'observa un augment dels NEFA possiblement per culpa de la hidròlisi dels TAG que acompanya a la disminució del teixit adipós, que en el primer mes es redueix en un 20,5%. El dipòsit subcutani abdominal és la principal font dels NEFA [526] i només una petita proporció de les concentracions sistèmiques de NEFA augmenten provinents del teixit adipós intraabdominal [527]. Tot i així, l'augment dels NEFA al primer mes postcirurgia en els nostres pacients no va en correlació amb la resistència a la insulina, ja que aquests gairebé ja s'han sensibilitzat i presenten una HOMA-IR mitjana de 3,3.

Aquest augment dels NEFA post-RYGB ha estat corroborat per altres autors [528], que troben un augment d'un 103% (els dels nostres pacients s'incrementa en un 166%) passat un mes de la cirurgia, i tornen a davallar fins a obtenir valors, quasi, dins dels intervals de referència. Aquesta variació d'un mes respecte als dotze mesos és significativa en el grup de DM-DL-, possiblement pel fet que puguin tenir més capacitat d'expansió dels adipòcits i, per tant, més capacitat de mobilització amb la lipòlisi. Tot i així, entre els subgrups amb comorbiditats i sense no hi ha una variació significativa. Els valors basals de NEFA lleugerament superiors que presenten els pacients amb comorbiditats podrien ser deguts al fet que aquests també presenten més concentració de triacilglicèrids i, per tant,

més metabolisme i mobilització durant tots els temps de tot el perfil lipídic.

En l'estat de dejuni els NEFA es produeixen per la hidròlisi dels triacilglicèrids en els adipòcits, fet que produeix alhora glicerol. Els NEFA, en períodes de dejuni prolongat o en la falta absoluta o relativa d'hidrats de carboni, es converteixen en font d'energia per als teixits perifèrics, com el múscul esquelètic i el miocardi. Un mes postcirurgia l'augment dels NEFA, producte de la lipòlisi produïda al teixit adipós, es correlaciona amb un augment de la concentració del glicerol i dels cossos cetònics a sèrum. Aquest augment de la concentració del betahidroxiacetat també el descriuen Johansson i col·laboradors [528], que registren un 578%, respecte als 1200% d'increment que obtenim en els nostres pacients. Aquest augment de la concentració dels cossos cetònics decau gradualment fins obtenir resultats aproximats als valors inicials passat un any de la cirurgia. La producció del glicerol, via gluconeogènesi, es pot transformar en glucosa.

Passat un any, obtenim una reducció del greix total, visceral i subcutani del 58,8%, 60% i 50,8%, respectivament, resultats similars als presentats per altres autors [528]. Aquestes ràpides reduccions en greix en el primer mes van acompanyades d'elevacions en els NEFA plasmàtics i en un augment dels cossos cetònics a causa dels canvis en el metabolisme lipídic provocat per la cirurgia RYGB. Les restriccions energètiques causades per la cirurgia provoca la mobilització dels greixos dipositats en el teixit visceral i subcutani i potencia el flux de NEFA cap al fetge, per la síntesi de triacilglicèrids i posterior producció de VLDL [529, 530].

En l'obesitat, l'activitat de la LPL (per gram de teixit adipós) és, normalment, més baixa que en individus amb normopès. La contribució dels NEFA, produïda del teixit adipós, és en realitat més baixa que en els individus normals [531]. Aquesta disminució de l'activitat de la LPL augmentaria la quantitat de lipoproteïnes riques en triacilglicèrids romanents que tornarien cap al fetge per me-

tabolitzar-se. Eckel i col·laboradors han descrit que els NEFA són els principals contribuïdors al desenvolupament de la resistència a la insulina [418] i, posteriorment, diversos autors ho han demostrat [532-534]. El que no està clarament definit és si els defectes en l'oxidació dels àcids grassos a la mitocòndria, i posterior acumulació de triacilglicèrids, és primari o secundari a la resistència a la insulina [535]. Com han demostrat diferents grups [536, 537], tampoc trobem correlació entre els NEFA i l'IMC, ni el pes, ni el greix corporal. La concentració de NEFA en sèrum no s'eleva en proporció a un increment de la massa greixosa [536].

S'ha descrit una certa relació entre la massa preheparínica en sèrum de la lipoproteïna lipasa i la síndrome metabòlica. Aquesta massa decreix amb l'increment de la severitat de la síndrome, amb obesitat o sense, i amb diabetis o sense [538].

Els nostres pacients presenten, a l'inici de l'estudi, uns valors dintre dels límits de referència per a l'activitat de la LPL. Tot i que al llarg del període estudiat, no segueix cap tendència relacionada amb la pèrdua de pes, s'ha descrit que la pèrdua de pes està associada amb un increment de l'activitat de la LPL postheparínica [500]. Watson i col·laboradors no van trobar una relació significativa entre l'activitat de LPL preheparínica i postheparínica en individus sans i, per tant, suggereixen que la LPL plasmàtica i l'endotelial no es troben en equilibri [475]. Probablement per aquest causa no trobem significació ni cap correlació amb la pèrdua de pes i l'activitat d'aquest enzim en els nostres pacients. Tot i així, es fa difícil extrapolar els resultats dels nostres pacients operats en individus normopès, ja que els pacients obesos han estat sotmesos durant al menys 72 h postcirurgia a una infusió contínua d'heparina a fi d'evitar problemes de coagulació. Aquesta heparina és segur que fa canviar el perfil d'activitat LPL a plasma i no sabem com seria aquest valor de no haver estat present l'anticoagulant.

En canvi, el grup de Watson sí que troba correlació significativa entre l'activitat de la LH preheparínica i postheparínica. En els nostres pacients, a l'inici de l'es-

tudi, s'observa una activitat més alta que es correlaciona amb la concentració dels triacilglicèrids ($p < 0,01$, $r = 0,21$), però no amb cap altre paràmetre antropomètric, tot i que alguns autors l'han correlacionat amb el greix visceral [539]. A la bibliografia hi ha molt poques dades referents a l'activitat preheparínica de l'HL en població obesa.

La resistència a la insulina també està associada a una disminució del quocient postheparínic en plasma LPL/LH. Aquesta relació també contribueix a la disminució del colesterol d'HDL en l'obesitat, és a dir, la LPL afavoriria la disponibilitat de triglicèrids en plasma no hidrolitzant-los de les VLDL i quilomicrons mentre que l'HL, en aquest cas augmentada, hidrolitzaria els triglicèrids i fosfolípids de l'HDL i transformaria aquestes partícules en més susceptibles a l'eliminació [540].

Un dels efectes de la cirurgia bariàtrica és no només reduir la quantitat de greix, sinó també provocar millores en altres paràmetres metabòlics, com la tolerància a la glucosa i la concentració plasmàtica de lípids. La revisió i metaanàlisi fet per Buchwald i col·laboradors [18] presentava una millora del perfil lipídic en almenys un 70% dels pacients estudiats i troben significativa la variació del colesterol total, colesterol d'LDL i de triacilglicèrids, però no en l'increment de colesterol d'HDL. Nosaltres trobem uns resultats similars als presentats per Buchwald en el seu metaanàlisi: una millora d'un 90% dels pacients que presentaven dislipèmia, una disminució mitjana de concentració de colesterol total en plasma de 42,3 mg/dL (20%), del colesterol d'LDL de 35,8 mg/dL (28%) i de triacilglicèrids de 51,8 mg/dL (64,7%), totes elles significatives, però l'increment que observem en el colesterol d'HDL, que és de 3,8 mg/dL (8%), no és estadísticament significatiu ($p = 0,096$).

Nguyen i col·laboradors [498] troben una millora d'algunes magnituds en sèrum, en només el primer més post-RYGB, amb una reducció de l'excés de pes als 12 mesos del 66% (nosaltres obtenim un 70,6%), amb una disminució de triacilglicèrids d'un 63%, una reducció de colesterol total del 16% i del coleste-

rol d'LDL del 31%. Presenten un increment del colesterol d'HDL molt més alt que nosaltres, d'un 39%, però no obtenen valors superiors als recomanats pel Programa nacional d'educació en colesterol fins al 9 mesos postcirurgia, mentre que nosaltres obtenim una mitjana d'aquests valors >40 mg/dL als 6 mesos. Les dades basals de TAG dels pacients que estudien presenten uns valors de triacilglicèrids molt més elevats, 248 mg/dL, que els nostres, 146,9 mg/dL, i uns valors de colesterol d'LDL, també, més elevats, 159 mg/dL, respecte als 128 mg/dL de mitjana que presentaven els nostres pacients. A més, els seus pacients també presentaven valors més baixos de colesterol d'HDL (33 mg/dL) que els nostres (47,2 mg/dL), amb una mitjana d' IMC de 47 ± 5 kg/m² pràcticament igual que els nostres ($48,8 \pm 5,4$ kg/m²).

Comparant la tècnica de RYGB respecte a altres cirurgies (VSG i AGB), trobem que totes tres milloren els valors del colesterol d'HDL, però la RYGB és l'única capaç de reduir les concentracions de colesterol total i LDL en sèrum. Tot i no estar clar el mecanisme pel qual actuaria per obtenir aquests beneficis, sembla independent de la pèrdua de pes, perquè la disminució de pes produïda per VSG és comparable al del RYGB [541-543]. Com han descrit alguns autors, la malabsorció de lípids intestinals es produeix després de la cirurgia de RYGB [544, 545]. No obstant això, moltes variants quirúrgiques minimitzen aquest efecte, i sembla poc probable que la malabsorció sigui el major contribuïdor a la reducció de la concentració de colesterol en plasma. A més, està poc estudiada la comparació de les diferents cirurgies i tampoc s'ha estudiat com podria afectar la RYGB en la síntesi de nou colesterol.

La RYGB causa semblants reduccions en les concentracions plasmàtiques de triacilglicèrids comparat amb la VSG [543], però superior a l'AGB [542]. En els nostres pacients els valors dels TAG es correlacionen positivament i significativament ($p < 0,0001$) amb l'IMC, l'excés de pes i el greix total ($r = 0,42$; $r = 0,39$ i $r = 0,31$).

El fet que s'observin canvis més important a nivell del perfil lipídic, però amb similar pèrdua de pes entre les diferents cirurgies, ens permetria hipotetitzar que el RYGB produeix canvis en l'homeostasi dels lípids independentment del pes. És a dir, que si estudiéssim la fisiologia intestinal després de la cirurgia, ens en podria explicar els efectes. Stefater i col·laboradors han demostrat amb ratolins que l'efecte de la VSG sobre la reducció dels valors dels triacilglicèrids era deguda a la reducció de la secreció postprandial de l'intestí a la circulació i no era deguda a la malabsorció de lípids [546].

Altres autors [542, 547, 548], com nosaltres, presenten una mitjana de valors de colesterol total, colesterol d'LDL, colesterol d'HDL i de TAG en els pacients obesos mòrbids molt propers als valors discriminants. En el nostre estudi hi ha 11 pacients que no presenten la morbiditat de diabetis ni dislipèmia (DM-DL-). Aquest fet es podria justificar per la hipòtesis de l'expansibilitat presentada per Vidal-Puig i col·laboradors [236], on suggereixen que, en presència d'excés de calories, el desenvolupament de complicacions metabòliques és precedit per un període de metabolisme normal, mentre que el dipòsit de l'adipós és capaç d'expandir-se i la producció d'adipoquines i la circulació de lípids continua activa. Si l'excés calòric persisteix, els dipòsits greixosos arriben a la seva màxima capacitat d'emmagatzematge i apareixeria una cascada d'efectes que acabaria amb la síndrome metabòlica. Aquest punt de fallida del teixit adipós probablement vindria determinat per factors genètics i epigenètics. Individus amb una alta capacitat per emmagatzemar seguirien metabòlicament normals per un llarg període malgrat, "l'ambient obesogènic". Aquesta capacitat, probablement, es deterioraria amb el temps, per l'envelliment de l'expansibilitat del teixit adipós i la susceptibilitat a la resistència a la insulina [549-551].

La hipòtesi de l'expansibilitat prediu que, sempre que un individu pugui continuar emmagatzemant lípids, continuarà metabòlicament sa tot i mantenir-se obès. Per tant, els individus "metabòlicament sans", però obesos existeixen

[233-235, 552], tal com hem descrit en el nostre grup de pacients. Karelis i col·laboradors [233] van demostrar que un 12,5% de dones obeses no diabètiques i postmenopàusiques no tenien complicacions metabòliques i continuen sensibles a la insulina. Altres autors, en diferents estudis, també estimen una proporció similar d'aquestes persones obeses metabòlicament sanes i descriuen que aquests individus presenten menys greix visceral (aproximadament un 50%) comparat amb els individus obesos metabòlicament afectats [234, 553]. El nostre estudi no observa aquesta diferència en els nostres pacients, presenten pràcticament el mateix greix visceral en els pacients DM+DL+ ($19,4 \pm 2,5$ Kg) respecte ($22,6 \pm 2,3$ Kg) dels DM-DL-. S'ha de comentar que el greix visceral explicaria només un 22% de les observacions de les variacions en la resistència a la insulina.

S'ha de remarcar que tant la prevalença de "metabòlicament normal", com l'absència de la patologia de diabetis, hipertensió o dislipèmia, disminueix en un 85% en individus normopès, en un 46-48% en individus obesos i en un 23% en individus obesos mòrbids. Aquesta definició suggereix que l'increment de l'IMC redueix dràsticament els canvis de ser "metabòlicament normal" [554]. En els nostres pacients trobem en el grup del DM-DL- (7 dones i 4 homes) que 3 pacients presentaven hipertensió i en el grup DM+DL+ (6 dones i 1 home) tots presentaven hipertensió. Podem dir que els nostres pacients DM-DL no són "metabòlicament normals" perquè presenten obesitat mòrbida però ho són més que si considerem els pacients DM+DL+ obesos mòrbids.

Paradoxalment la pèrdua de pes ha estat associada amb un increment de la incidència d'esdeveniments cardiovasculars en molts estudis epidemiològics [555-557], fins i tot en els que tenien sobrepès o eren obesos a l'inici [558]. Estudis observacionals suggereixen que la pèrdua de pes voluntària està associada a una disminució dels esdeveniments cardiovasculars [559], tot i que altres estudis demostren el contrari [560, 561]. Aquests estudis podrien ser confusos per la in-

clusió de pacients que no tinguessin intenció de perdre pes. Estudis prospectius i retrospectius de la cirurgia bariàtrica han demostrat una associació entre la cirurgia bariàtrica i la reducció de l'incidència dels esdeveniments cardiovasculars [308] amb una reducció del nombre de morts per causes cardiovasculars [562, 563] relacionada amb el perfil lipídic dels pacients.

4.5. Perfil hematològic (sèrie vermella)

El perfil hematològic en els nostres pacients ens ha permès utilitzar-lo com a marcador de l'estat nutricional al llarg del període de temps post-cirurgia bariàtrica. En la taula 9 s'observen els valors d'algunes de les magnituds estudiades.

Magnitud	Obès	1M	3M	6M	9M	12M	P ANOVA
Hematies ($\times 10^{12}/L$)	4,9 \pm 0,1	4,8 \pm 0,1	4,9 \pm 0,1	4,8 \pm 0,1	4,7 \pm 0,1	4,7 \pm 0,1	n.s.
Hemoglobina (g/dL)	13,9 \pm 0,2	13,7 \pm 0,2	13,8 \pm 0,2	13,9 \pm 0,2	13,7 \pm 0,2	13,7 \pm 0,2	n.s.
Hematòcrit (%)	41,3 \pm 0,5	40,9 \pm 0,6	41,5 \pm 0,6	41,2 \pm 0,6	40,9 \pm 0,6	40,9 \pm 0,7	n.s.
Volum corpuscular mitjà (fL)	85,4 \pm 0,9	85,0 \pm 1,0	84,8 \pm 0,9	86,0 \pm 1,0	86,6 \pm 0,9	86,6 \pm 1,2	n.s.

Taula 9. Evolució del perfil hematològic (sèrie vermella) en diferents moments abans i després de la cirurgia de bypass gàstric. Els resultats s'expressen amb la mitjana \pm SEM.

4.5.1. Concentració del nombre d'hematies, concentració d'hemoglobina, fracció de volum eritrocitari (hematòcrit) i volum corpuscular mitjà.

Respecte al perfil hematològic (hematies, hemoglobina, hematòcrit i volum corpuscular mitjà) dels pacients, no s'observen diferències estadísticament significatives al llarg del període estudiat. Els valors de referència de la concentració d'eritròcits en sang, de la concentració d'hemoglobina en sang, de l'hematòcrit i del volum corpuscular mitjà varien segons el sexe.

Només trobem diferències estadísticament significatives entre sexes en la concentració d'hemoglobina i en l'hematòcrit, a l'inici de l'estudi, però sempre es troben dins de l'interval de referència.

Realitzant l'estudi segons els subgrups, amb i sense comorbiditats, tampoc en cap de les magnituds del perfil hematològic estudiades, s'observen diferències estadísticament significativa.

4.5.2. Concentració del nombre de reticulòcits.

L'única magnitud en la que trobem diferències estadísticament significatives al llarg del temps és en la concentració de reticulòcits. En la figura 61 es mostra el perfil evolutiu.

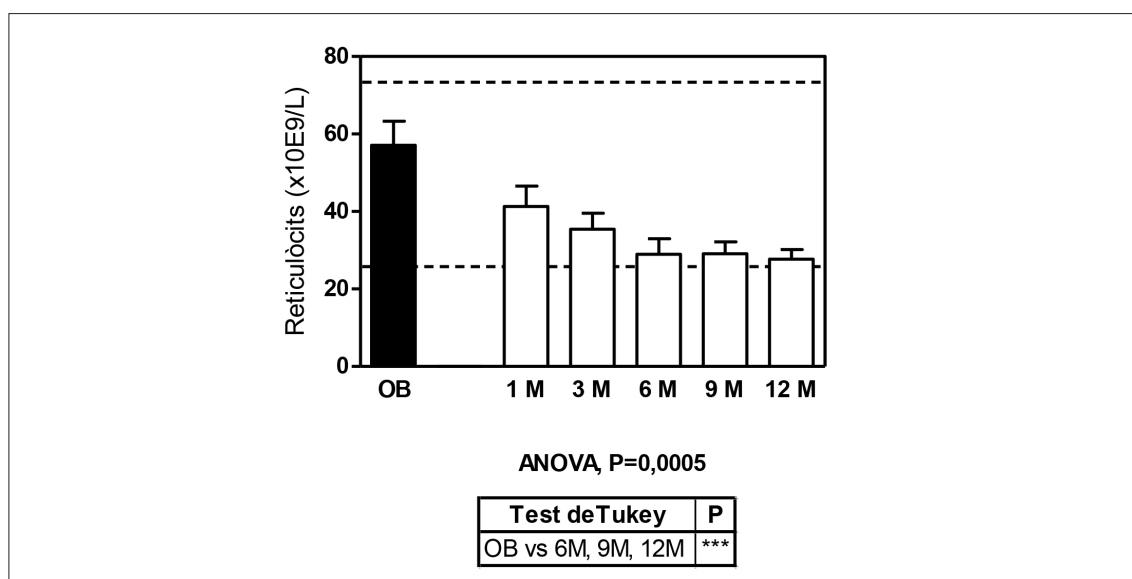


Figura 61. Evolució de la concentració de reticulòcits en sang. Les línies discontinües indiquen el interval (valor inferior i superior) de referència. Estudi estadístic amb la prova paramètrica ANOVA i el post-test de Tukey al llarg del temps. Tres símbols $p < 0,001$, dos símbols $p < 0,01$ i un símbol $p < 0,05$.

Els valors de la concentració de reticulòcits en sang es troben en tot el període estudiat dins l'interval de referència, però aquests disminueixen progressivament, fins als 6 mesos d'estudi i després s'estabilitzen, mantenint la mitjana de la concentració molt propera al l'interval inferior de referència.

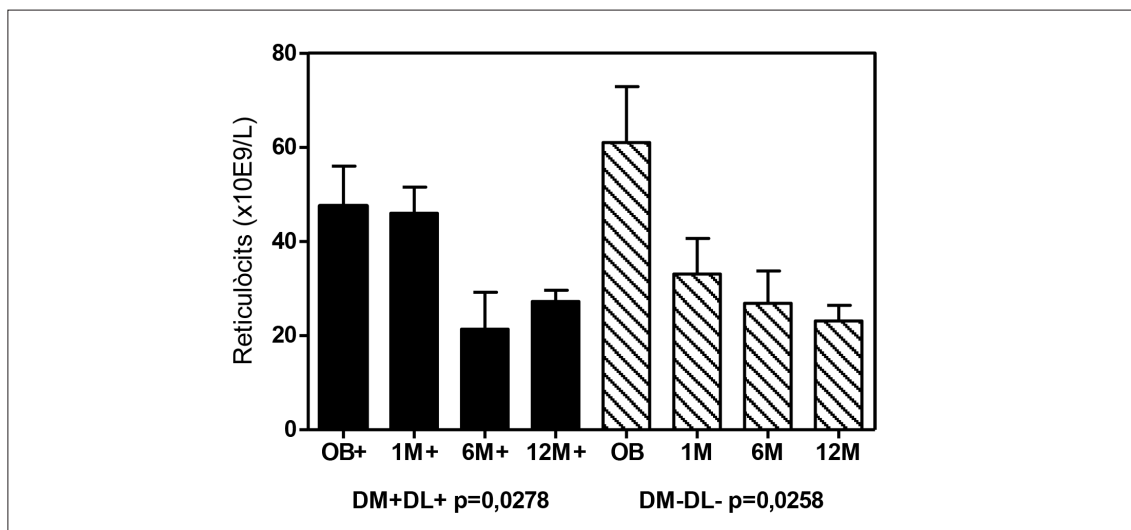


Figura 62. Evolució de la concentració del nombre de reticulòcits en sang total dels pacients que presenten les dues comorbiditats (DM+DL+ barres llises) i els pacients que no presenten cap de les dues (DM-DL- barres ratllades). Aplicació del test no paramètric Kruskal Wallis i el post-test de Dunn al llarg del temps. Tres símbols $p < 0,001$, dos símbols $p < 0,01$.

En la figura 62 podem observar l'evolució de la concentració del nombre de reticulòcits entre els pacients que presenten comorbiditats i els que no en presenten. Els dos tenen, més o menys, el mateix perfil evolutiu, disminució progressiva al llarg del temps i als 12 mesos, els dos grups presenten uns valors molt propers a l'interval inferior de referència.

4.5.3. Discussió del perfil hematològic (sèrie vermella)

Està descrit, que degut a la mala absorció, com a conseqüència del bypass de l'estomac distal, duodè i jejú proximal, i a la restricció d'ingesta, deguda al petit reservori gàstric proximal, els pacients sotmesos a RYGB tenen una tendència a desenvolupar deficiències en molts macro i micronutrients. Les deficiències més comuns són en el ferro, el folat, i la vitamina B12 que desencadenen una anèmia. Com hem comentat en la introducció, i seguint les recomanacions, després de la cirurgia, la suplementació de vitamina B12 i ferro en les dones pre-menopàusiques està garantida [564-567]. La prescripció preventiva d'aquests suplementes vitamínics probablement fa que no s'observi pràcticament la presència d'anè-

mia en els nostres pacients. Només un pacient, de sexe masculí, presenta una hemoglobina de 12,9 g/dL, lleugerament per sota de l'interval de referència (13,1-16,3 g/dL), un 2,9% del total dels pacients; un valor molt per sota respecte al que publiquen altres autors, que en el període pre-cirurgia de RYGB descriuen un 7,1% d'anèmia i aquest percentatge incrementa un cop han passat els 12 mesos post-cirurgia [568]. Aquest percentatge es manté al llarg del temps, però la mitjana de concentració del grup de pacients sempre es troba dins l'interval de referència.

Respecte al volum corpuscular mitjà (VCM), a l'inici de l'estudi, un 20,5% presenten una molt lleu microcitosi, però aquesta desapareix i el volum es normalitza fins al final, que només una pacient present un volum corpuscular mig lleugerament inferior a l'interval de referència; durant tot l'estudi els pacients presenten normocitosi. Els nostres resultats són diferents respecte al que presenten Aarts i col·laboradors [568] on l'anèmia microcítica es manté al llarg del període de 12 mesos estudiats, probablement, lligat a que el preparat multivítaminic que els hi administren als seus pacients és molt menor a la dosi administrada de ferro i vitamina B12 que se'ls hi administra als nostres pacients. Altres publicacions també presenten resultats de deficiències metabòliques després de RYGB, trobant una variació en la presència d'anèmia entre un 18% a un 35% [569-573].

Aquesta presència, a l'inici, de microcitosi, pot ser deguda a que el número d'hematies que presenten els nostres pacients, en un 17,6%, estan lleugerament augmentats, amb un valor hematòcrit dins l'interval de referència.

La tendència a la reticulocitopènia podria suggerir una eritropoyesi defec- tuosa, però hauríem d'allargar el temps d'estudi per veure si els valors es mantenen o continuen disminuint, la falta de bibliografia relacionada amb valors de reticulòcits no ens permet comparar els nostres valors amb altres estudis.

4.6. Perfil hematològic (sèrie blanca)

4.6.1. Perfil hematològic (sèrie blanca): recompte leucocitari.

El recompte leucocitari ens permet fer un estudi bàsic de salut, és un marcador de septicèmia i de desenvolupament de la reacció inflamatòria en el període post-cirurgia.

- **Recompte de Leucòcits.** En la figura 63 podem observar l'evolució del recompte de leucòcits. Tot i que s'observa una disminució del nombre de leucòcits, perquè passa de $8,4 \times 10^9/L$, a l'inici de l'estudi, i disminueix a $7 \times 10^9/L$ al primer mes, aquests valors es mantenen durant tot el període d'estudi.

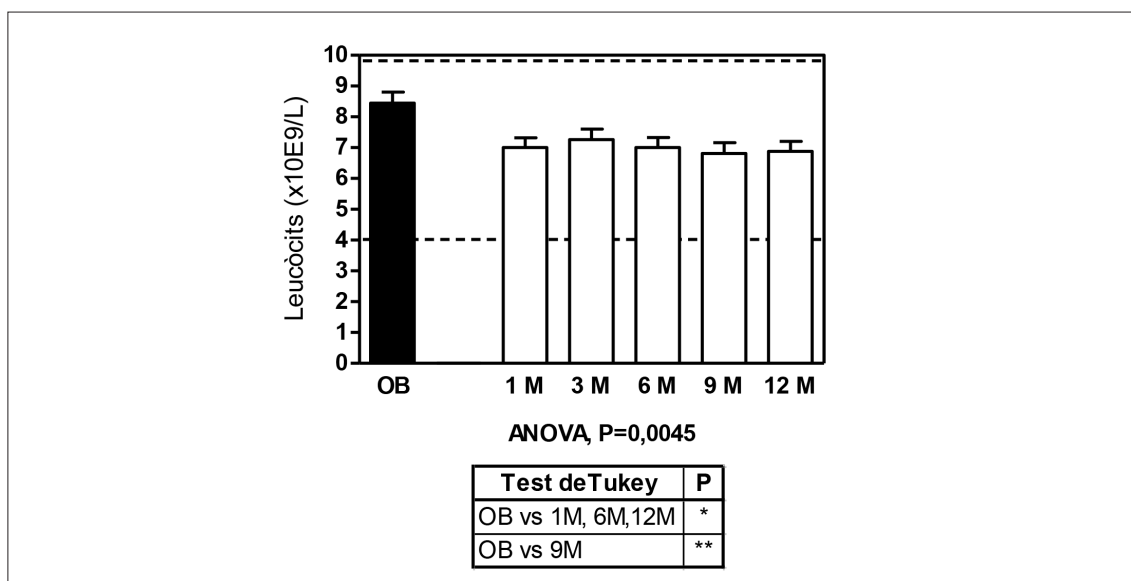


Figura 63. Evolució del recompte de leucòcits en sang. Les línies discontinües indiquen el interval (valor inferior i superior) de referència. Estudi estadístic amb la prova paramètrica ANOVA i el post-test de Tukey al llarg del temps. Tres símbols $p < 0,001$, dos símbols $p < 0,01$ i un símbol $p < 0,05$.

Si observem el recompte de leucòcits (figura 64) segons si els pacients presenten les comorbiditats (DM+DL+) o no (DM-DL-), no s'observen diferències estadísticament significatives al llarg del temps, ni entre ells ni en cada subgrup, i presenten el mateix perfil que el grup de tots els pacients junts.

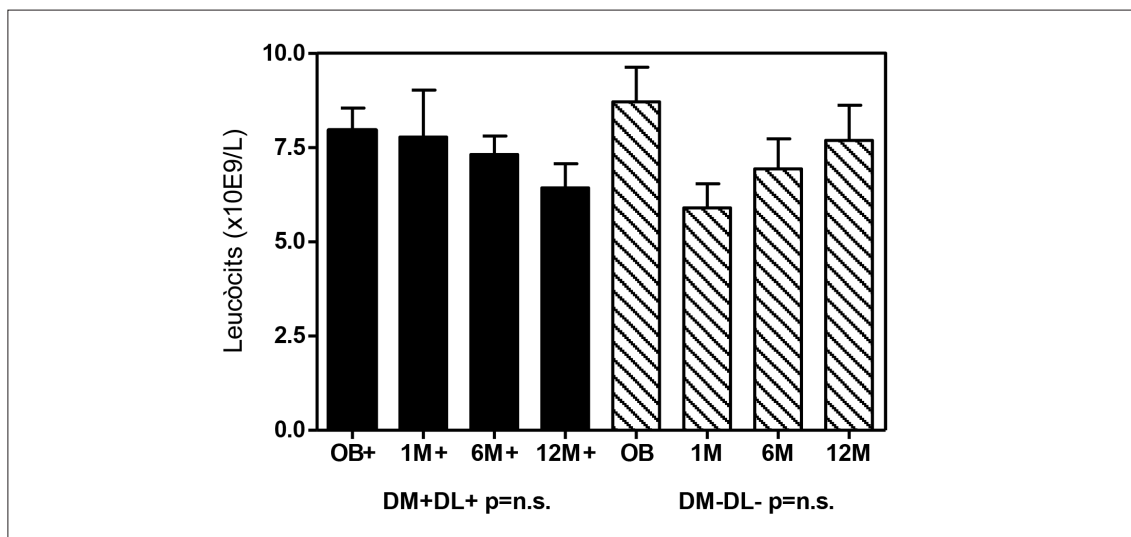


Figura 64. Evolució del recompte de Leucòcits en sang total dels pacients que presenten les dues comorbiditats (DM+DL+ barres llises) i els pacients que no presenten cap de les dues (DM-DL- barres ratllades). Aplicació del test no paramètric Kruskal Wallis i el post-test de Dunn al llarg del temps. Tres símbols $p < 0,001$, dos símbols $p < 0,01$.

- El **recompte diferencial leucocitari** es presenta en la taula 10. Totes les sèries disminueixen d'una manera significativa al llarg del temps del període estudiat. Aquestes diferències entre alguns dels diferents períodes de temps estudiats, només són significatives, en el recompte de neutròfils i monòcits (es mostren en figures individuals).

Magnitud	Obès	1M	3M	6M	9M	12M	P ANOVA
Neutròfils (x10 ⁹ /L)	5,2±0,3	4,1±0,2	4,2±0,2	4,3±0,3	3,9±0,2	4,2±0,3	=0,0083
Limfòcits (x10 ⁹ /L)	2,4±0,1	2,0±0,1	2,3±0,1	2,1±0,1	2,1±0,1	2,1±0,1	=0,036
Monòcits (x10 ⁹ /L)	0,6±0,0	0,6±0,0	0,5±0,0	0,5±0,0	0,4±0,0	0,4±0,0	=0,0005
Eosinòfils (x10 ⁹ /L)	0,2±0,0	0,2±0,0	0,2±0,0	0,1±0,0	0,1±0,0	0,2±0,0	=0,0077
Basòfils (x10 ⁹ /L)	0,04±0,01	0,02±0,01	0,01±0,006	0,01±0,005	0,01±0,01	0,04±0,01	=0,042

Taula 10. Evolució del perfil hematològic (sèrie blanca) en diferents moments abans i després de la cirurgia de bypass gàstric. Els resultats s'expressen amb la mitjana ± SEM.

• **Recompte de granulòcits segmentats neutròfils.** Exerceixen la funció de fagocitosi i bacteriòlisi. En la figura 65 s'observa l'evolució del recompte de neutròfils al llarg del temps. Presenta el mateix perfil que el recompte total de leucòcits, sempre dins del interval de referència, a l'inici tenim una mitjana de $5,2 \pm 0,3 \times 10^9/L$, però que el primer mes el descens és significatiu $4,1 \pm 0,2 \times 10^9/L$ ($p < 0,05$) i es manté estable fins als 12 mesos.

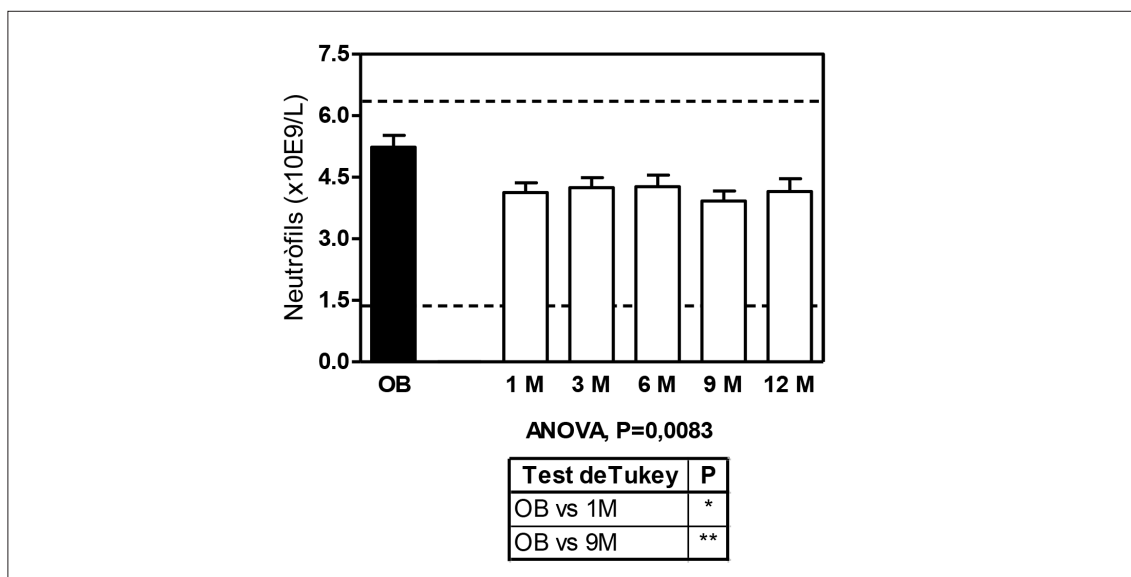


Figura 65. Evolució del recompte de neutròfils en sang. Les línies discontinües indiquen el interval (valor inferior i superior) de referència. Estudi estadístic amb la prova paramètrica ANOVA i el post-test de Tukey al llarg del temps. Tres símbols $p < 0,001$, dos símbols $p < 0,01$ i un símbol $p < 0,05$.

Si s'estudia segons els subgrups, amb comorbiditats i sense, no s'observen diferències ni al llarg del temps ni entre ells. El perfil que segueixen és exactament el mateix.

• **Recompte de granulòcits monòcits,** que juntament amb els neutròfils formen part del sistema mononuclear fagocític, participen en la immunitat cel·lular de l'organisme. En la figura 66 s'observa l'evolució del recompte al llarg del període de temps estudiat. Els valors es mantenen dins el interval de referència, però es presenta una disminució progressiva, i a partir del novè mes, el valor $(0,4 \pm 0,1 \times 10^9/L)$ és significatiu ($p < 0,01$).

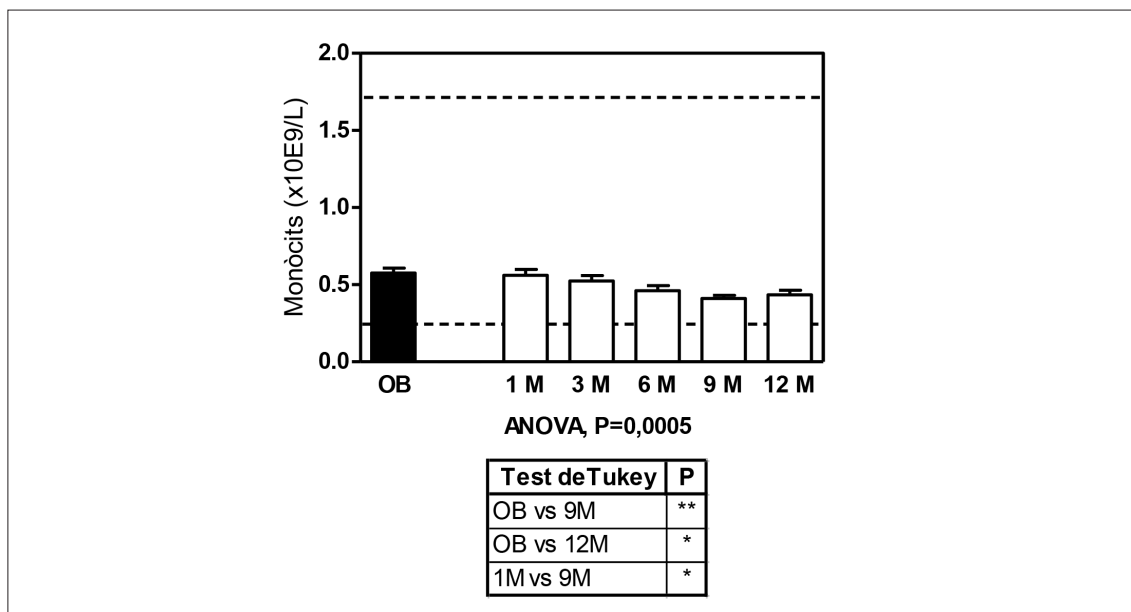


Figura 66. Evolució del recompte de monòcits en sang. Les línies discontinües indiquen el interval (valor inferior i superior) de referència. Estudi estadístic amb la prova paramètrica ANOVA i el post-test de Tukey al llarg del temps. Tres símbols $p < 0,001$, dos símbols $p < 0,01$ i un símbol $p < 0,05$.

Si s'estudia segons els subgrups, amb comorbiditats i sense, no s'observen diferències ni al llarg del temps ni entre ells. El perfil que segueixen és exactament el mateix.

4.7. Magnituds per a l'estudi de la coagulació bàsica

4.7.1. Temps de protrombina (TP o temps de Quick).

El temps de protrombina ens permet avaluar l'activitat funcional global dels factors de la via extrínseca i la via comú i del fibrinogen. En la figura 67 podem veure l'evolució d'aquesta magnitud al llarg del període de temps estudiat.

Com es pot observar l'evolució del temps de protrombina augmenta significativament el primer mes post-cirurgia passant d'una mitjana de $13,2 \pm 0,2$ segons, a $15 \pm 0,2$ segons, i després es manté en el mateix valor mitjà al llarg de tot el període estudiat, fins als 12 mesos ($14,8 \pm 0,3$ segons).

En la figura 68 es mostra l'evolució del temps de protrombina en els subgrups, amb comorbiditats i sense. Només observem diferències estadísticament signi-

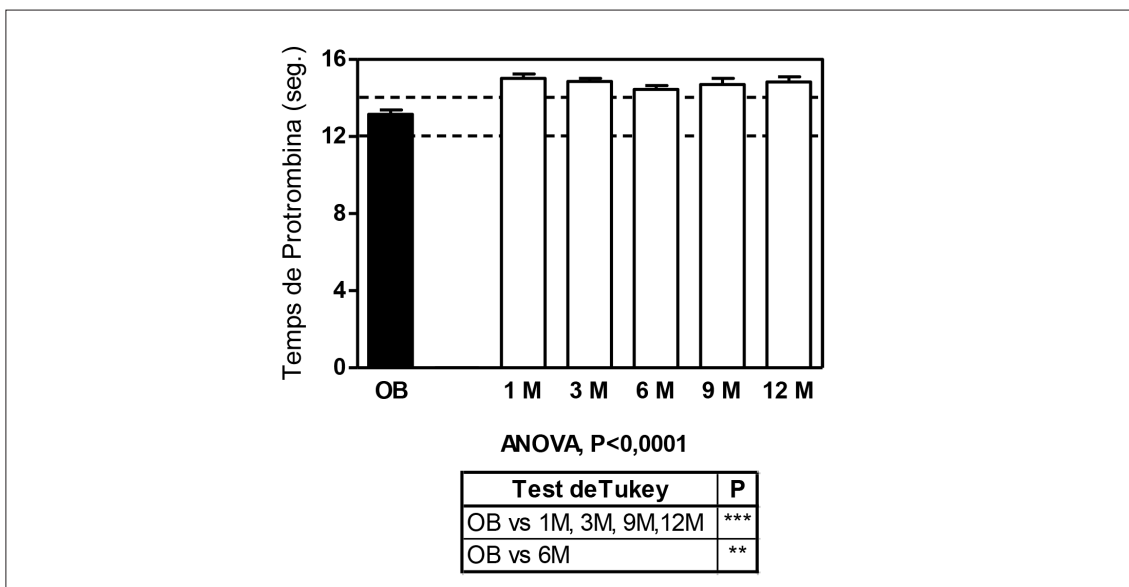


Figura 67. Evolució del temps de protrombina (TP). Les línies discontinües indiquen el interval (valor inferior i superior) de referència. Estudi estadístic amb la prova paramètrica ANOVA i el post-test de Tukey al llarg del temps. Tres símbols p<0,001, dos símbols p<0,01 i un símbol p<0,05.

ficatives entre el basal i els 12 mesos post-cirurgia en el grup DM+DL+. Entre els dos subgrups s'observa una diferència estadísticament significativa als 6 mesos, amb una mitjana del temps de Quick de $14,03 \pm 0,4$ segons dels que presentaven comorbiditats, respecte els que no presentaven comorbiditats ($15,23 \pm 0,3$ segons).

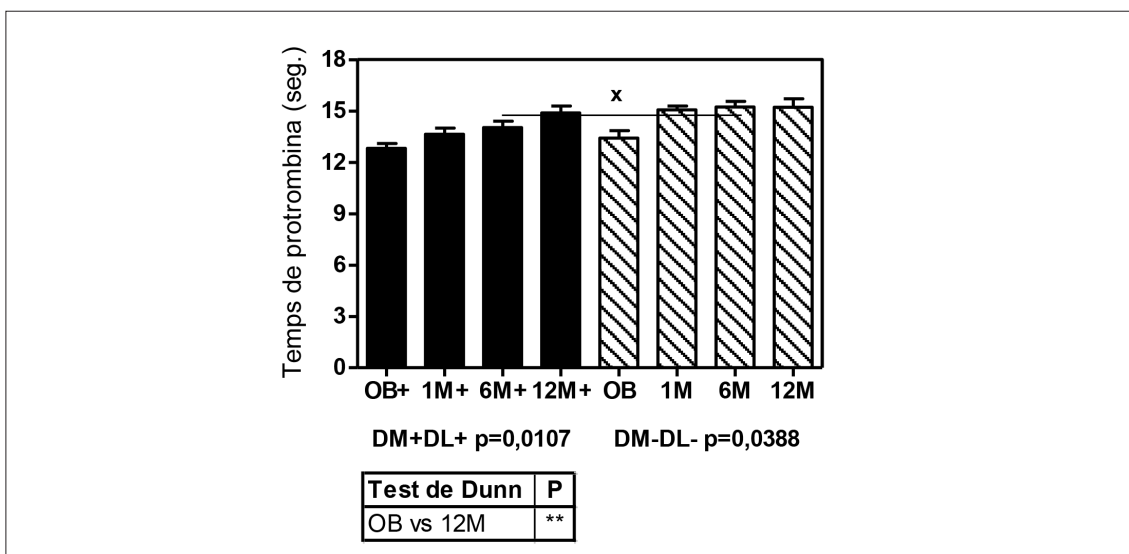


Figura 68. Evolució del temps de protrombina (TP) dels pacients que presenten les dues comorbiditats (DM+DL+ barres llises) i els pacients que no presenten cap de les dues (DM-DL- barres ratllades). Aplicació del test no paramètric Kruskal Wallis i el post-test de Dunn al llarg del temps. Tres símbols p<0,001, dos símbols p<0,01, un símbol (x) p<0,05.

4.7.2. Temps de tromboplastina parcial activada (TTPa)

El temps de tromboplastina parcial activada (TTPa) és l'altre prova de coagulació bàsica, o de cribratge, sol·licitada al laboratori clínic, i està determinada pels factors de la via intrínseca. Al llarg del període estudiat, no s'observa cap variació estadísticament significativa, passant d'una mitjana, a l'inici, de $26,7 \pm 1,3$ segons i als 12 mesos de $27,5 \pm 0,4$ segons, produint-se un lleu allargament del TTPa, però sempre dins els intervals de referència (figura 69).

En l'estudi per subgrups no s'observa en cap variació estadísticament significativa ni presenten cap variació entre ells.

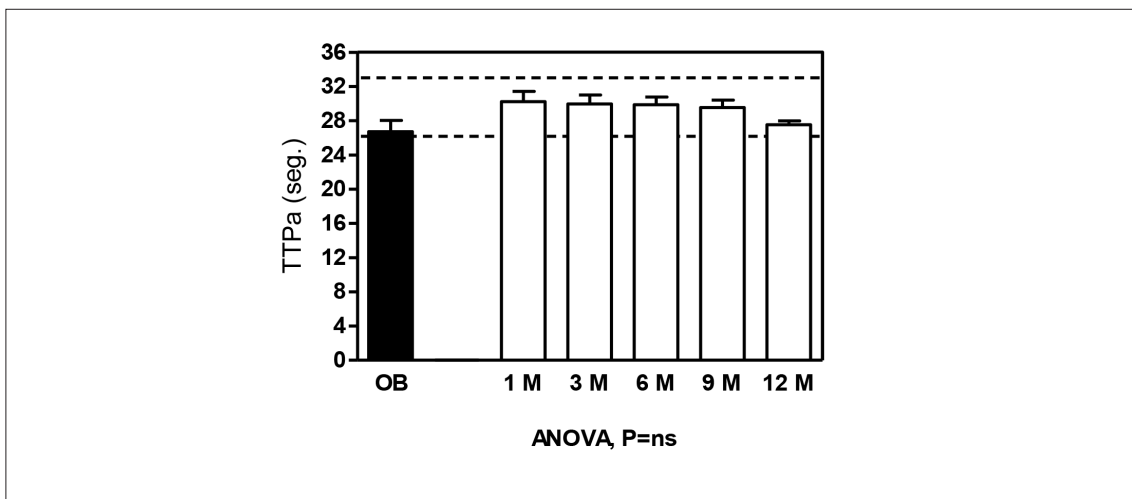


Figura 69. Evolució del temps de tromboplastina parcial activada (TTPa). Les línies discontinües indiquen el interval (valor inferior i superior) de referència. Estudi estadístic amb la prova paramètrica ANOVA i el post-test de Tukey al llarg del temps. Tres símbols $p < 0,001$, dos símbols $p < 0,01$ i un símbol $p < 0,05$.

4.7.3. Recompte de plaquetes

L'avaluació global de la coagulació sanguínia es complementa amb el recompte de plaquetes en sang perifèrica. La missió fonamental de les plaquetes és intervenir en els mecanismes de coagulació i hemostàsia de l'organisme. En tot el període estudiat, el recompte de plaquetes es troba dins el interval de referència i no es produeix cap variació significativa (figura 70). Al mes de la cirurgia, no s'observa cap variació en la mitjana de concentració.

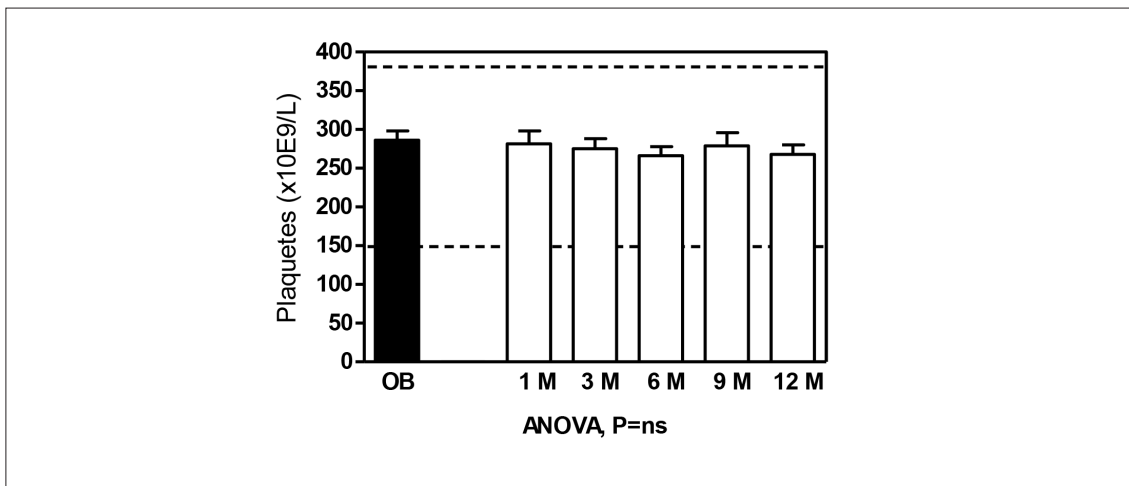


Figura 70. Evolució del recompte de plaquetes. Les línies discontinues indiquen el interval (valor inferior i superior) de referència. Estudi estadístic amb la prova paramètrica ANOVA i el post-test de Tukey al llarg del temps. Tres símbols $p < 0,001$, dos símbols $p < 0,01$ i un símbol $p < 0,05$.

Estudiant els subgrups, segons les comorbiditats, no s'observen variacions significatives dins el mateix grup al llarg del temps (figura 71), però sí que observem diferències significatives al mes i als 6 mesos post-cirurgia entre subgrups. El subgrup de DM+DL+ presenta una concentració de plaquetes mitjana lleugerament superior que el subgrup DM-DL-. Al mes DM+DL+ presenta una mitjana de concentració de $351,8 \pm 13,0 \times 10^9/L$ respecte al DM-DL- que presenten una mitjana de $256,8 \pm 16,8 \times 10^9/L$, aquesta diferència és estadísticament signifi-

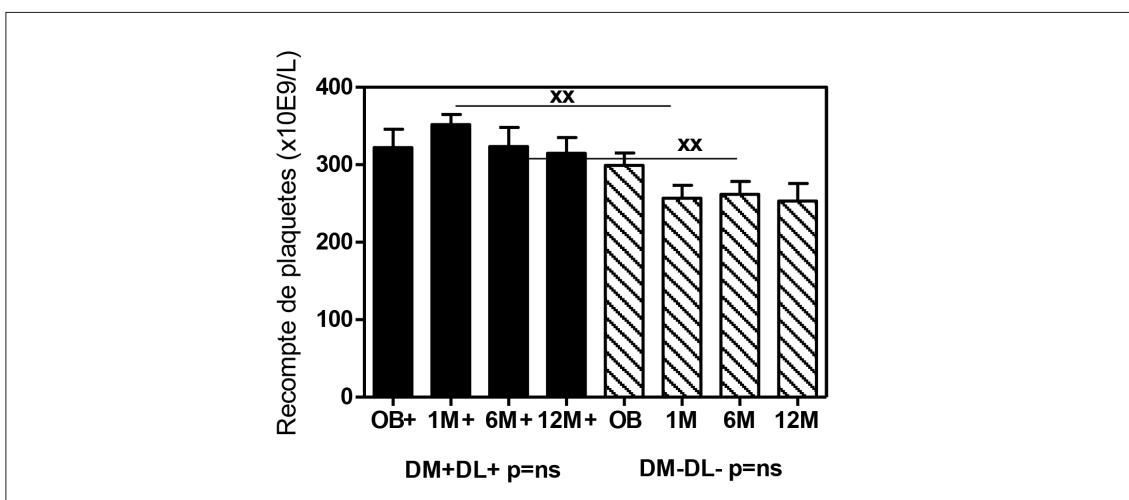


Figura 71. Evolució del recompte de plaquetes dels pacients que presenten les dues comorbiditats (DM+DL+ barres llises) i els pacients que no presenten cap de les dues (DM-DL- barres ratllades). Aplicació del test no paramètric Kruskal Wallis i el post-test de Dunn al llarg del temps tres símbols $p < 0,001$, dos símbols (xx) $p < 0,01$.

cativa ($p < 0,01$). Al 6 mesos la diferència també és estadísticament significativa ($p < 0,01$), $323,5 \pm 24,8 \times 10^9/L$ i $261,9 \pm 16,7$; respectivament.

4.7.4. Volum plaquetari mitjà (VPM)

El volum plaquetari mitjà de la sang, o el valor mig del volum de cada plaqueta, es calcula matemàticament com la mitjana de la corba de distribució de la grandària de les plaquetes (histograma) obtinguda en el comptador.

En tot l'estudi el VPM es troba dins el interval de referència (figura 72), a l'inici de l'estudi, presenten un VPM mitjà de $9,0 \pm 0,2$ fL, aquest, als 3 mesos augmenta fins a $10,2 \pm 0,3$ fL, presentant una variació estadísticament significativa ($p < 0,001$) i als 12 mesos aquest torna a disminuir a $9,3 \pm 0,2$ fL, presentant respecte als 3 mesos una variació estadísticament significativa ($p < 0,05$).

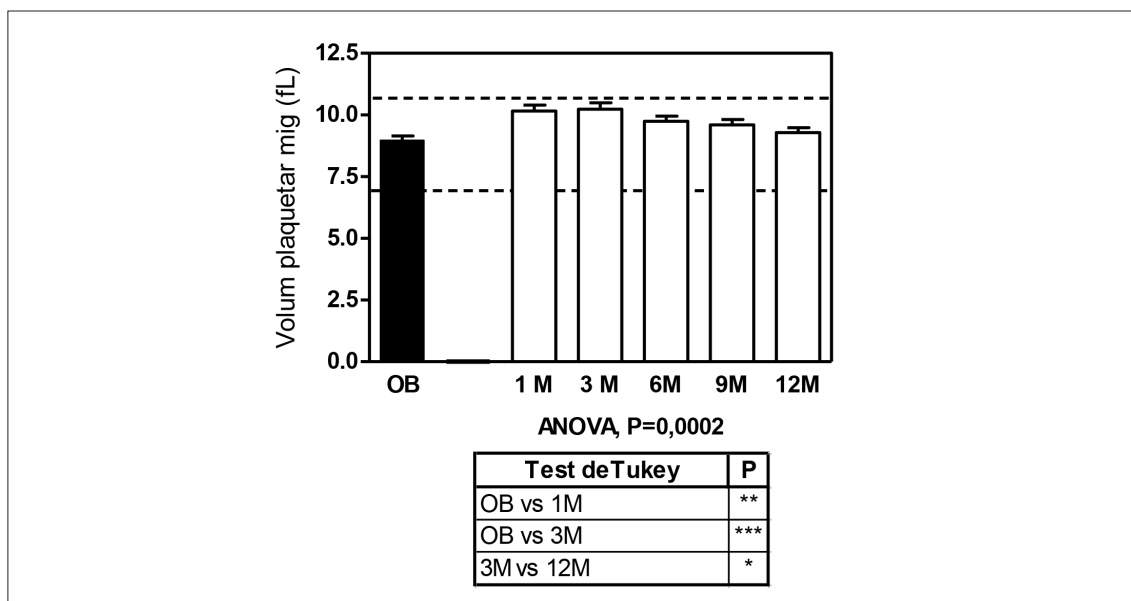


Figura 72. Evolució del volum plaquetari mitjà de la sang. Les línies discontinües indiquen el interval (valor inferior i superior) de referència. Estudi estadístic amb la prova paramètrica ANOVA i el post-test de Tukey al llarg del temps. Tres símbols $p < 0,001$, dos símbols $p < 0,01$ i un símbol $p < 0,05$.

En la figura 73 s'observa l'evolució del VPM al llarg del temps dels subgrups estudiats, però no s'observen diferències estadísticament significatives al llarg del temps, ni entre ells, perquè presenten el mateix perfil que el grup total.

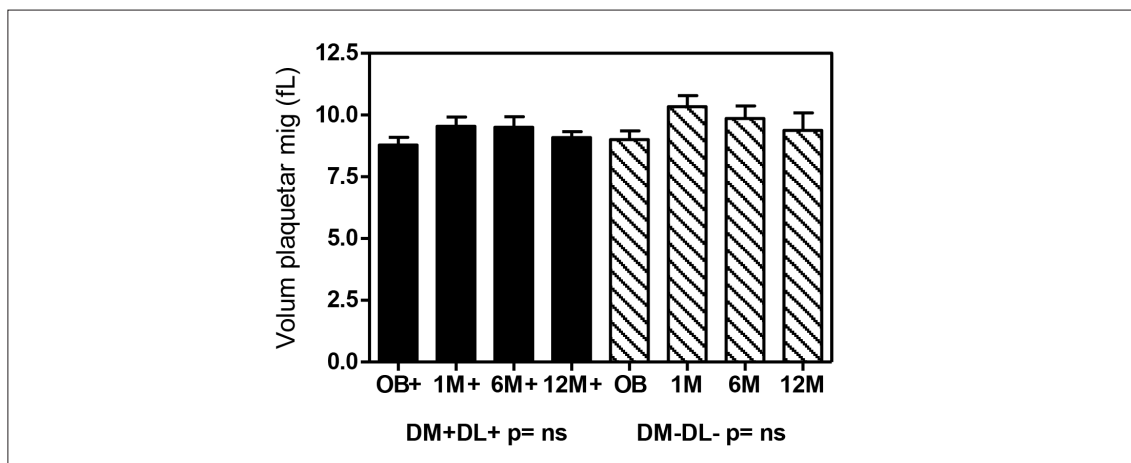


Figura 73. Evolució volum plaquetari mitjà (VPM) dels pacients que presenten les dues comorbiditats (DM+DL+ barres llises) i els pacients que no presenten cap de les dues (DM-DL- barres ratllades). Aplicació del test no paramètric Kruskal Wallis i el post-test de Dunn al llarg del temps tres símbols $p < 0,001$, dos símbols $p < 0,01$.

4.7.5. Concentració de fibrinogen

El fibrinogen pertany al grup de proteïnes de fase aguda, produïda al fetge, la transformació de la qual, com a substrat de la trombina, en fibrina, permet la coagulació del plasma. La mesura de la seva concentració en plasma complementa l'avaluació de la coagulació sanguínia.

En la figura 74 s'observa l'evolució de la mesura de la concentració mitjana de fibrinogen en els nostres pacients. La concentració inicial és de $4 \pm 0,1$ g/L i es manté fins que a partir dels 9 mesos, trobem que la concentració disminueix a un valor mitjà de $3,5 \pm 0,1$ g/L, tot i que encara es troba per sobre de l'interval de referència. En els primers 6 mesos, el valor de la concentració de fibrinogen es manté constant, lleugerament per sobre de l'interval de referència.

El fibrinogen correlaciona significativa i positivament i ($p < 0,001$) amb l'IMC, amb l'excés de pes i amb la CRP, ($r = 0,334$), ($r = 0,298$) i ($r = 0,537$), respectivament, amb el PAI-1 ($r = 0,236$; $p < 0,01$) i negativament amb l'adiponectina, ($r = 0,364$; $p < 0,001$).

El fibrinogen, a més, correlaciona positivament i d'una manera significativa ($p < 0,01$) amb limfòcits i eosinòfils ($r = 0,25$ i $0,22$, respectivament) i amb leucòcits i neutròfils ($r = 0,21$ i $0,19$, respectivament, $p < 0,05$).

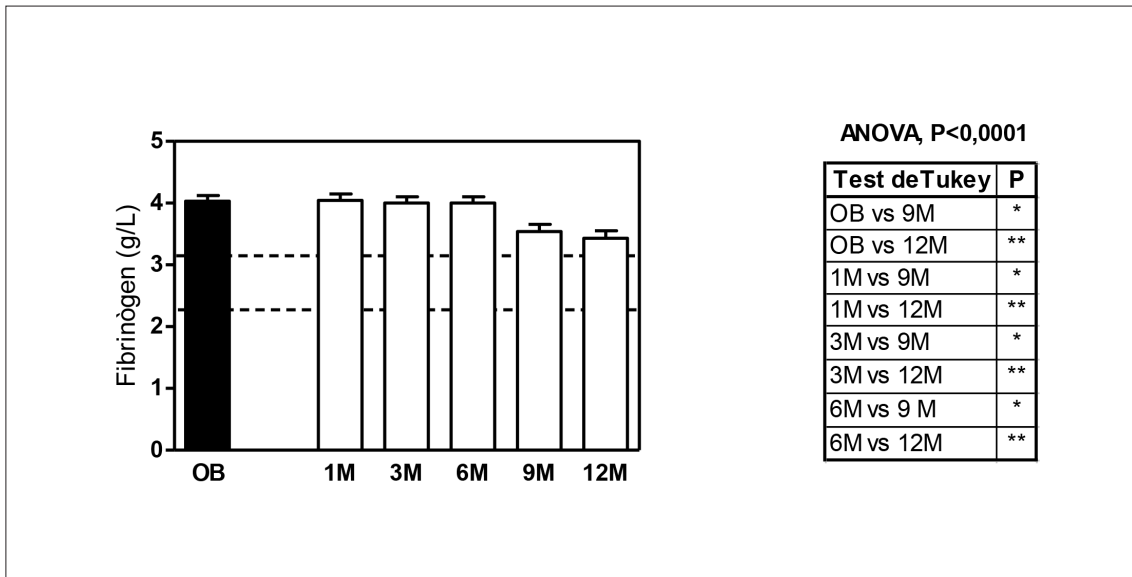


Figura 74. Evolució de la concentració de fibrinogen. Les línies discontinües indiquen el interval (valor inferior i superior) de referència. Estudi estadístic amb la prova paramètrica ANOVA i el post-test de Tukey al llarg del temps. Tres símbols $p < 0,001$, dos símbols $p < 0,01$ i un símbol $p < 0,05$.

Si observem (figura 75) els valors de concentració de fibrinogen entre els subgrups de pacients, no trobem diferències al llarg del temps, ni tampoc trobem diferències entre ells en els diferents temps estudiats. Als 12 mesos trobem un valor mitjà de $3,32 \pm 0,22$ g/L per DM+DL+ i $3,43 \pm 0,1$ g/L per DM-DL-, molt propers al límit superior de l'interval de referència.

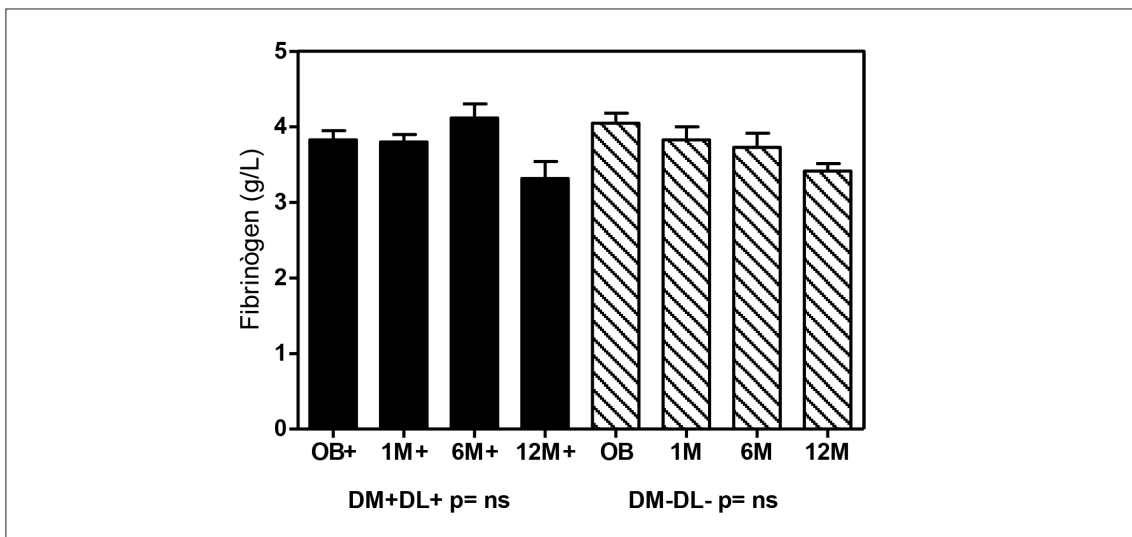


Figura 75. Evolució de la concentració del fibrinogen dels pacients que presenten les dues comorbiditats (DM+DL+ barres llises) i els pacients que no presenten cap de les dues (DM-DL- barres ratllades). Aplicació del test no paramètric Kruskal Wallis i el post-test de Dunn al llarg del temps tres símbols $p < 0,001$, dos símbols $p < 0,01$.

4.7.6. Antitrombina III

L'antitrombina III és la principal serpina (proteïna capaç d'inhibir altres enzims del grup de les serinproteases) de síntesi hepàtica que actua com anti-coagulant, actuant de forma inhibitòria especialment sobre la trombina i el Factor Xa.

Com es pot observar, els nostres pacients (figura 76) presenten un valor d'antitrombina similar al un plasma normal de referència. A l'inici del període estudiat presenta un valor de $120 \pm 2\%$, aquest es manté constant fins als 6 mesos post-cirurgia que augmenta a $129,7 \pm 1,4\%$ i es conserva així fins al final de l'estudi.

En l'estudi per subgrups (figura 77) es pot observar que els pacients DM+DL+ presenten valors d'AT III lleugerament més elevats, i en el temps

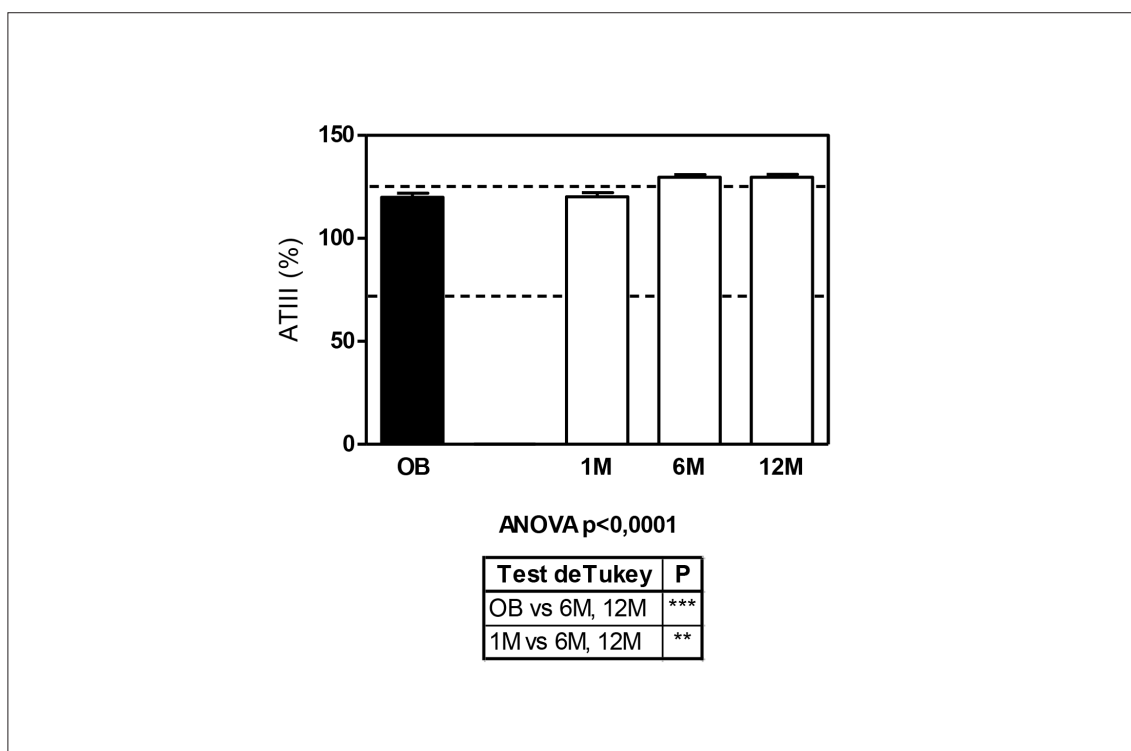


Figura 76. Evolució d'ATIII funcional en plasma. Les línies discontinues indiquen el interval (valor inferior i superior) de referència. Estudi estadístic amb la prova paramètrica ANOVA i el post-test de Tukey al llarg del temps. Tres símbols $p < 0,001$, dos símbols $p < 0,01$ i un símbol $p < 0,05$.

pre-cirurgia, aquesta diferència és estadísticament significativa ($p < 0,05$) presentant valors de $126,6 \pm 3,8\%$ respecte al subgrup DM-DL- de $111,8 \pm 3,7\%$. Ambdós subgrups presenten el mateix perfil, als 12 mesos tenen valors mitjans de $131,6 \pm 2,3\%$ i $124,6 \pm 3,1\%$ pel subgrup DM+DL+ i el DM-DL-, respectivament.

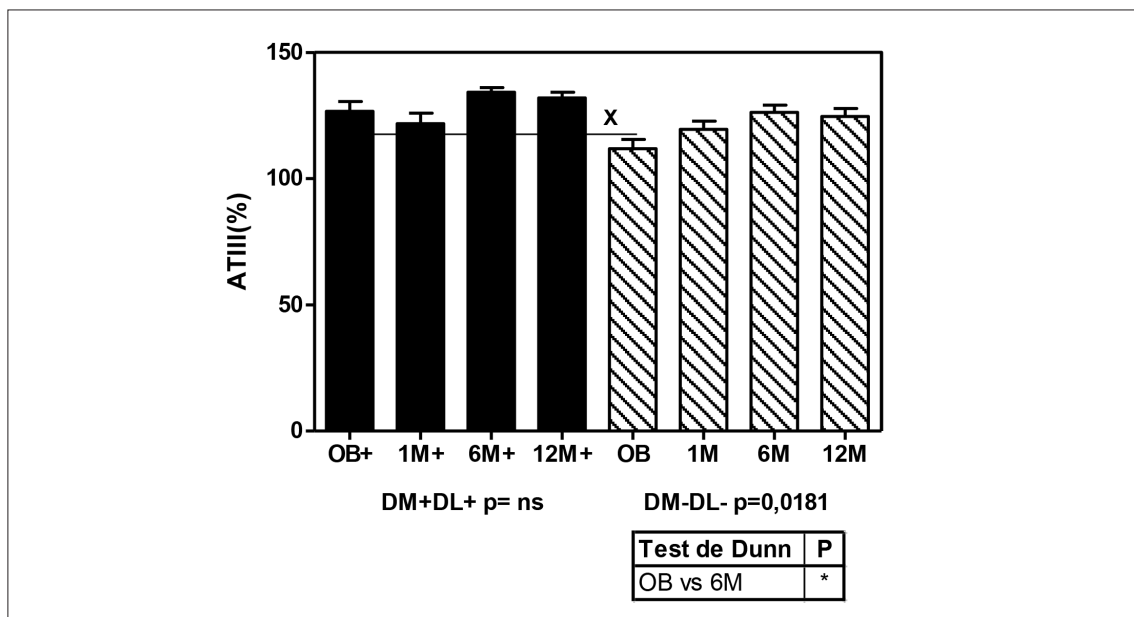


Figura 77. Evolució del valor d'ATIII funcional en plasma dels pacients que presenten les dues comorbiditats (DM+DL+ barres llises) i els pacients que no presenten cap de les dues (DM-DL- barres ratllades). Aplicació del test no paramètric Kruskal Wallis i el post-test de Dunn al llarg del temps tres símbols $p < 0,001$, dos símbols $p < 0,01$.

4.7.7. Òxid nítric (NO)

L'òxid nítric en petites concentracions té propietats antiateroscleròtiques, regulant mecanismes del to vascular, inhibint l'agregació plaquetària, l'adhesió de leucòcits i la peroxidació de lípids [574]. Una desregulació i sobreproducció d'aquest metabòlit pot provocar la disfunció de les cèl·lules endotelials i l'oxidació de biomolècules (proteïnes, NEFA i DNA), podent provocar al final la mort cel·lular [575].

En els nostres pacients parteixen de valors 1,7 vegades l'interval de referència. Transcorregut un mes postcirurgia s'observa un augment els pacients presentaven increment significatiu del 49% assolint valors dins la normalitat. Aquests valors als 6 mesos tornen a disminuir mantenint-se amb valors similars a l'inici fins al final del període estudiat.

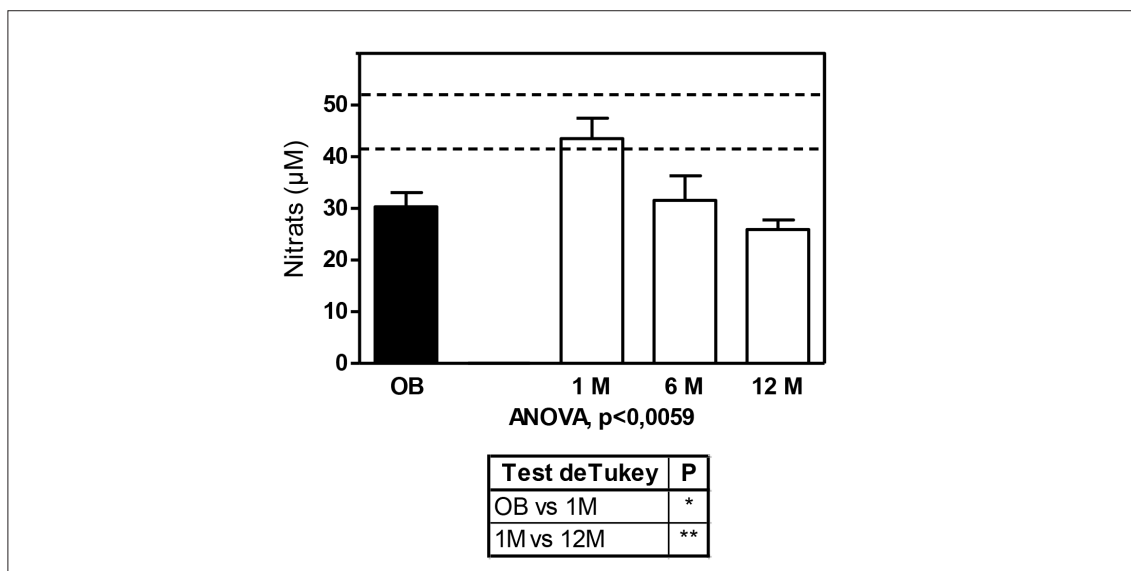


Figura 78. Evolució de la concentració de nitrats en plasma. Les línies discontinües indiquen el interval (valor inferior i superior) de referència. Estudi estadístic amb la prova paramètrica ANOVA i el post-test de Tukey al llarg del temps. Tres símbols $p < 0,001$, dos símbols $p < 0,01$ i un símbol $p < 0,05$.

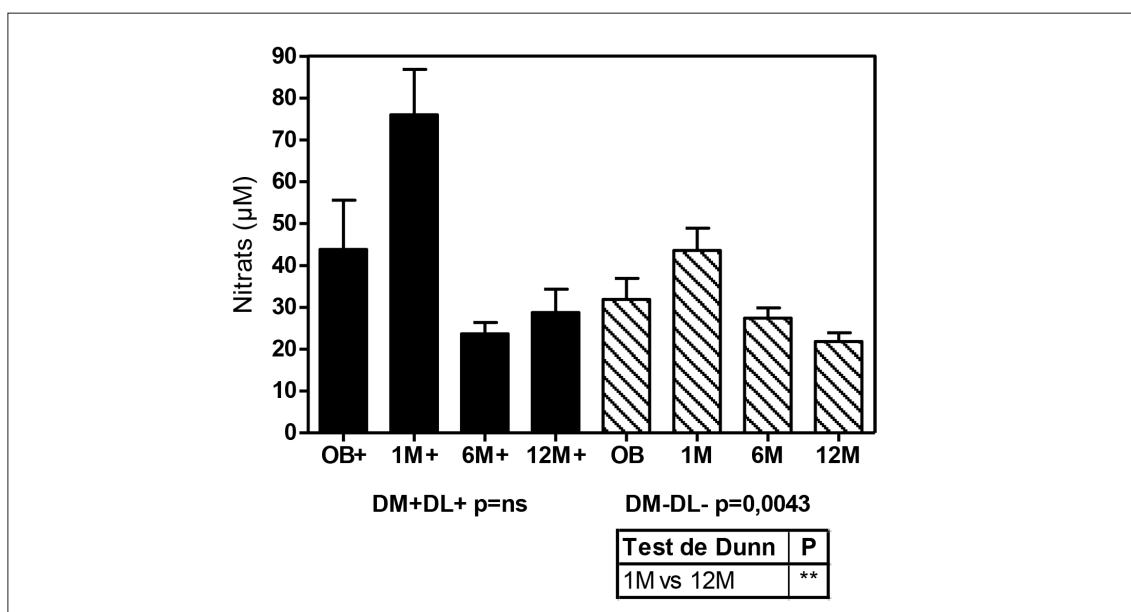


Figura 79. Evolució de la concentració de nitrats en plasma dels pacients que presenten les dues comorbiditats (DM+DL+ barres llises) i els pacients que no presenten cap de les dues (DM-DL- barres ratllades). Aplicació del test no paramètric Kruskal Wallis i el post-test de Dunn al llarg del temps tres símbols $p < 0,001$, dos símbols $p < 0,01$.

Respecte als subgrups amb comorbiditats i els que no les presenten, tenen exactament el mateix perfil al llarg del temps i no s'observen diferències estadísticament significatives entre ells. El subgrup DM+DL+ presenten en el basal uns valors lleugerament superiors ($43,86 \pm 11,72 \mu\text{M}$) al subgrup DM-DL- ($31,91 \pm 05,03 \mu\text{M}$) i en ambdós grups es troben diferències estadísticament significatives al mes postcirurgia comparat amb els valors dels 12 mesos.

4.7.8. Activador de l'inhibidor del plasminogen de tipus 1 (PAI-1)

El PAI-1 és una altre proteïna de fase aguda produïda per l'endoteli, inhibeix el tPA (activador tissular) i, alhora, inhibeix l'activació de plasminogen i el seu pas a plasmina.

En la figura 80 es pot observar la mitjana del valor de concentració dels nostres pacients al llarg del període estudiat. Aquest valor disminueix d'una manera espectacular, el primer mes la disminució ja és estadísticament significativa ($p < 0,05$), passant, d'un valor inicial de $154,6 \pm 16,1 \text{ ng/mL}$ a $98,6 \pm 16,5 \text{ ng/dL}$, tot i així, molt per sobre del interval de referència. Aquesta disminució és progressiva, i als 12 mesos, els nostres pacients ja presenten valors de $34,7 \pm 5,5 \text{ ng/mL}$, que ja es troben completament dins l'interval de referència. Per tant, aquesta disminució en els nostres pacients, els permetrà millorar el procés de fibrinòlisi i la ruptura de la fibrina mitjançant la plasmina.

El PAI-1 correlaciona positivament i d'una manera molt significativa ($p < 0,001$) amb l'IMC, el perímetre de cintura, el perímetre de maluc, amb el pes, el greix total, el greix subcutani i el greix visceral, amb l'insulina, l'índex HOMA-IR, la leptina i la CRP ($r = 0,635; 0,547; 0,522; 0,547; 0,599; 0,528; 0,539; 0,425; 0,447; 0,311; 0,369$, respectivament). El PAI-1 també correlaciona d'una manera molt positiva ($p < 0,001$) amb els nombre d'eritròcits i de reticulòcits ($r = 0,5$ i $0,51$) i amb els de monòcits ($p < 0,01; r = 0,25$) i de basòfils ($p < 0,05; r = 0,24$).

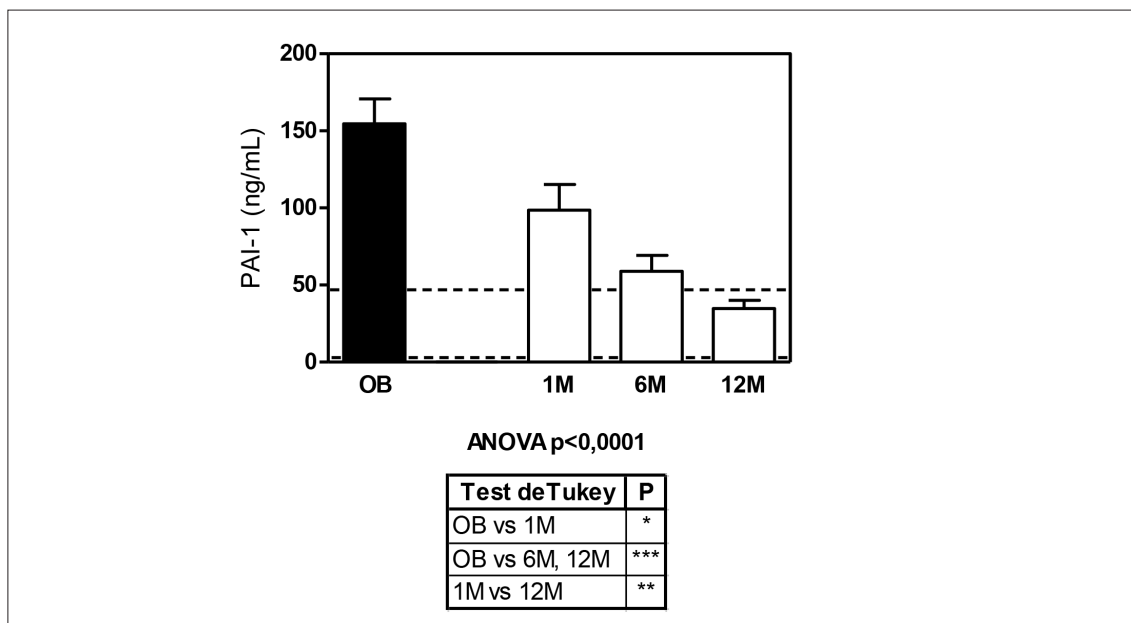


Figura 80. Evolució del PAI-1 en plasma. Les línies discontinües indiquen el interval (valor inferior i superior) de referència. Estudi estadístic amb la prova paramètrica ANOVA i el post-test de Tukey al llarg del temps. Tres símbols $p < 0,001$, dos símbols $p < 0,01$ i un símbol $p < 0,05$.

Els dos subgrups presenten el mateix perfil que el grup total dels 34 pacients. La disminució és progressiva i significativa, als 12 mesos post-cirurgia presentant valors dins l'interval de referència. Entre ells no s'observen diferències estadísticament significatives perquè els valors són molt similars en els dos subgrups (figura 81).

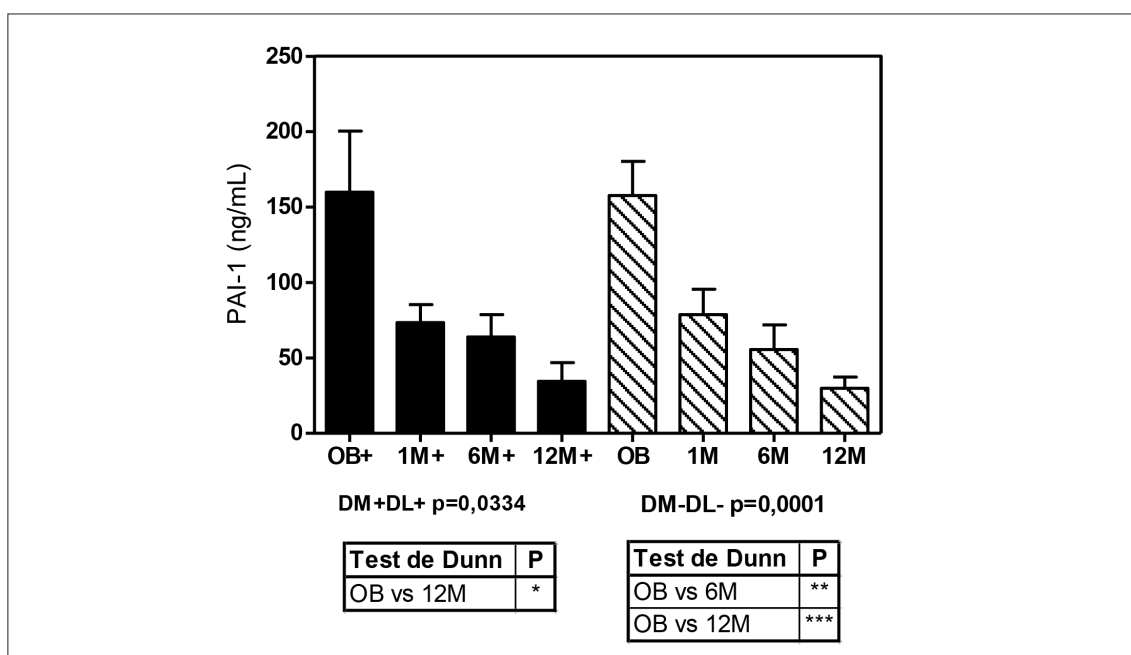


Figura 81. Evolució de PAI-1 en plasma dels pacients que presenten les dues comorbiditats (DM+DL+ barres llises) i els pacients que no presenten cap de les dues (DM-DL- barres ratllades). Aplicació del test no paramètric Kruskal Wallis i el post-test de Dunn al llarg del temps tres símbols $p < 0,001$, dos símbols $p < 0,01$.

4.8. Resposta de fase aguda: Proteïna C Reactiva (CRP)

La proteïna C reactiva és un dels principals marcadors d'una reacció de fase aguda, la seva concentració augmenta d'una manera extraordinària després de la lesió cel·lular, i recolza el diagnòstic dels processos inflamatoris. Està descrit que la CRP es diposita en les plaques ateroscleròtiques i pot ser un dels mecanismes pels quals aquesta proteïna promou el desenvolupament de l'arteriosclerosi. A més d'activar el complement, pot induir l'arteriosclerosi induint l'expressió de molècules d'adhesió a l'endoteli vascular, té un efecte pro-coagulant, al augmentar el PAI-1, i estimula la captació d'LDL oxidades pels monòcits.

A l'inici de l'estudi, els nostres pacients presenten un valor mitjà de concentració de CRP de $21,3 \pm 1,8$ mg/L i aquesta es manté durant el primer mes, però disminuint als 6 mesos a la meitat $10,8 \pm 1,4$ mg/L. Aquesta disminució continua, i als 12 mesos, ja presenten uns valors mitjans de $4,1 \pm 0,6$ mg/L, per sota del valor discriminant (figura 82).

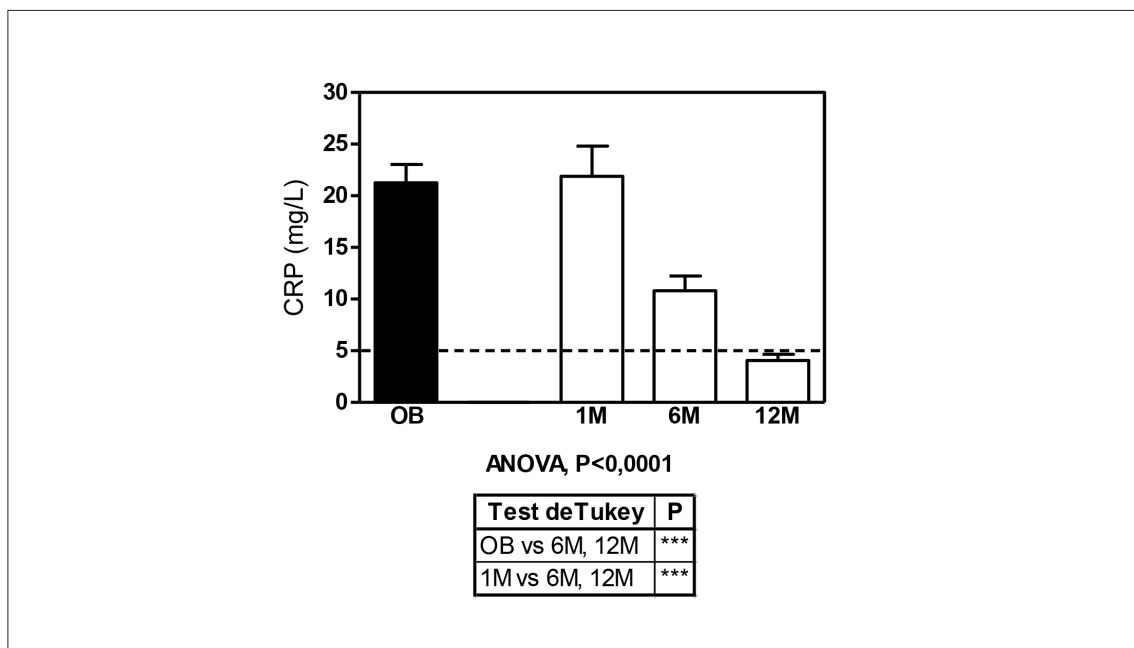


Figura 82. Evolució de la concentració de la CRP en plasma. Les línies discontinües indiquen el interval (valor inferior i superior) de referència. Estudi estadístic amb la prova paramètrica ANOVA i el post-test de Tukey al llarg del temps. Tres símbols $p < 0,001$, dos símbols $p < 0,01$ i un símbol $p < 0,05$.

Agafant tot el període estudiat, la CRP, igual que el PAI-1, correlaciona molt significativament ($p < 0,001$) i positivament amb l'IMC, el perímetre de cintura, el perímetre de maluc, amb el pes, el greix total, el greix subcutani i el greix visceral, amb la glucosa, l'insulina, l'índex HOMA-IR, la leptina, el fibrinògen i el PAI-1 ($r = 0,526$; $0,575$; $0,481$; $0,428$; $0,465$; $0,478$; $0,47$; $0,336$; $0,347$; $0,403$; $0,489$; $0,537$; $0,369$; respectivament). La CRP també correlaciona positivament i estadística d'una manera molt significativa ($p < 0,001$) amb els triacilglicèrids, el colesterol total i amb el colesterol d'LDL ($r = 0,442$; $0,421$; i $0,448$; respectivament) negativament amb l'adiponectina ($r = 0,367$; $p < 0,001$).

En l'estudi dels subgrups (figura 83), ambdós presenten el mateix perfil i no s'observen diferències estadísticament significatives entre ells. Si que s'observa que, a l'inici de l'estudi, els pacients del subgrup DM+DL+ ($21,94 \pm 3,95$ mg/L) presenten un valor mitjà lleugerament superior als del subgrup DM-DL- ($18,0 \pm 2,64$ mg/L). Als 12 mesos, ambdós subgrups arriben als mateixos valors de concentració de CRP $3,34 \pm 1,04$ mg/L i $3,13 \pm 0,75$ mg/L, respectivament.

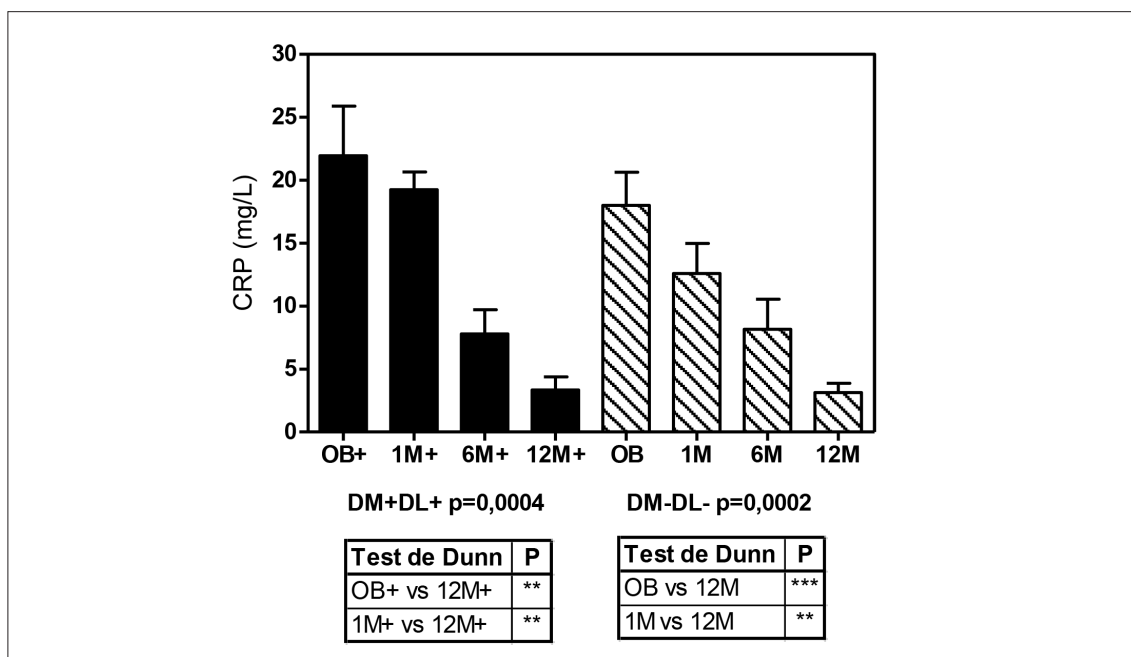


Figura 83. Evolució de la concentració de la CRP en plasma dels pacients que presenten les dues comorbiditats (DM+DL+ barres llises) i els pacients que no presenten cap de les dues (DM-DL- barres ratllades). Aplicació del test no paramètric Kruskal Wallis i el post-test de Dunn al llarg del temps tres símbols $p < 0,001$, dos símbols $p < 0,01$.

4.9. Discussió sobre el perfil hematològic (sèrie blanca), magnituds per l'estudi de la coagulació bàsica i proteïnes de resposta de fase aguda.

Amb la pèrdua de pes trobem una disminució significativa en tota la sèrie blanca i, especialment, amb els neutròfils i monòcits. Hi ha autors que han relacionat l'obesitat amb la leucocitosi, relacionant-la amb un estat de baix grau d'inflamació [576], i correlacionant-la amb una alta concentració de la CRP i amb un alt IMC. Nosaltres trobem que la CRP, que és molt alta en els nostres pacients, també ens correlaciona positivament i estadística amb els leucòcits, el volum plaquetari i el fibrinogen. En els nostres pacients no podem considerar que es trobin en un grau de leucocitosi, doncs els seus valors estan dintre del interval de referència, tot i que, n'hi ha 3 que, a l'inici de l'estudi, presenten una concentració de leucòcits per sobre l'interval superior de referència i presenten neutrofilia. Observant el perfil de la sèrie blanca, tots els tipus de leucòcits, disminueixen amb la pèrdua de pes, però la seva concentració mitjana sempre es troba dins de l'interval de referència. En els tipus de leucòcits que formen part del sistema mononuclear fagocític (monòcits) es produeixen variacions als diferents temps, però sempre dins l'interval de referència.

Herishanu i col·laboradors descriuen que la leucocitosi dels pacients amb obesitat mòrbida, normalment, va acompanyada amb concentracions altes de proteïnes de fase aguda produïdes pel teixit adipós, i aquestes podrien accelerar la producció de neutròfils o la granulopoesi, tal i com també descriuen altres autors [577-580]. També s'ha descrit que la leptina estimula la producció cel·lular de les colònies de granulòcits-macròfags [581, 582].

Tot i que la concentració de la CRP és més sensible que la concentració de leucòcits en predir les comorbiditats associades amb l'obesitat, el grup de Chen i col·laboradors conclouen que la CRP té més implicacions clíniques que els leucòcits, però que ambdues magnituds disminueixen després de la cirurgia

de RYGB. Ells obtenen una reducció d'un 69,8% de la concentració de CRP i un 26,4% en els leucòcits un any post-cirurgia de bypass i nosaltres obtenim un 80,7% i un 17,8%, respectivament [583], tot i que, nosaltres partim de pacients amb una mitjana de IMC i concentració de CRP molt més alta i, probablement, per això, obtenim molt més bons resultats en la reducció de la concentració de CRP. Estudis previs demostren que el nombre de leucòcits incrementa amb l'IMC i està associat amb la síndrome metabòlica [584-586], però que està limitat com a marcador clínic [587].

El recompte de plaquetes ens complementa l'avaluació global de la coagulació sanguínia en el laboratori. En el recompte de plaquetes, en els nostres pacients, no trobem variacions estadísticament significatives al llarg del temps, però sí que trobem un augment del volum plaquetari mitjà al primer mes post-cirurgia. El volum plaquetari mitjà és un marcador de l'activació plaquetària [588] i, elevats volums plaquetaris s'han identificat com a un factor de risc independent en l'infart de miocardi, incrementa en pacients amb risc vascular, com la diabetis, l'hipercolesterolèmia i en l'obesitat [589-593]. L'increment de l'activitat plaquetària s'ha associat amb l'increment del volum plaquetari [589], les plaquetes grans, que contenen més grànuls densos, són metabòlicament i enzimàticament més actives que les plaquetes petites, i presenten un potencial trombòtic més gran [594-597]. Els nostres pacients presenten valors mitjans dintre de l'interval de referència, però aquests no es modifiquen amb la pèrdua de pes, tot i la relació que es coneix entre l'IMC i el volum plaquetari [593, 598]. Alguns autors troben relació entre la pèrdua de pes i la reducció del volum plaquetari mitjà en pacients obesos sotmesos a dieta [593, 598], però no hem trobat treballs que presentin resultats de l'efecte de la cirurgia bariàtrica.

S'ha descrit que la leptina i la insulina tenen una potent funció coactivadora d'agregació plaquetària i s'han postulat com un factor de risc de trombosi [599]. S'han descrit receptors d'insulina en les plaquetes humanes i la participació

d'aquesta hormona en la seva regulació, així, s'ha observat que *in vivo* i *in vitro* la insulina inhibeix l'agregació i activació plaquetària [600-602]. Aquesta funció de l'activació plaquetària *in vivo* i *in vitro* també s'ha demostrat amb la leptina [603]. Per tant, es podria especular, que una elevada resistència a la insulina i a la leptina podria ser una possible causa d'un alt volum plaquetari mitjà en la població obesa.

Ha estat descrit, que la causa més comuna de la prolongació del temps de protombina està relacionada amb el dèficit congènit del factor VII de la coagulació, així com el dèficit adquirit dels factors depenent de la vitamina K, degut al tractament amb antagonistes de la vitamina K, hepatopatia crònica o síndrome de malabsorció [604, 605]. En els nostres pacients, aquest allargament significatiu, que es fa visible al primer mes postcirurgia, podria anar lligat al dèficit de vitamina K, descrit per Kock i col·laboradors com a una complicació de la cirurgia bariàtrica [606]. La vitamina K es biosintetitza en la flora intestinal i, possiblement, si afegíssim aquesta vitamina com a suplement nutricional postcirurgia podríem normalitzar els valors, hauríem de veure com evolucionen en aquest sentit allargant el temps d'estudi.

L'ATIII és un inhibidor de la coagulació, a través de la neutralització de la trombina i del factor Xa, i el PAI-1 és l'inhibidor de l'activador del plasminògen i de la uroquinasa, per tant, un té l'efecte fibrinolític, potenciat per l'heparina i de síntesi hepàtica, i l'altre té efecte antifibrinolític i de síntesi endotelial, hepàtica i en el teixit adipós. L'antitrombina III és el mediador de l'heparina i potencia l'activitat anti-trombina, el fet de que durant el primer mes no modifiqui la seva activitat, podria ser degut al efecte de la dosificació d'aquesta als nostres pacients. A partir del 6 mes, l'activitat augmenta d'una manera significativa, per sobre dels valors de la normalitat, cal citar que uns valors lleugerament elevats d'activitat d'antitrombina no sol comportar cap problema.

Contràriament al descrit per Kozek i col·laboradors [607] els nostres pacients diabètics presenten una activitat més alta d'ATIII que els pacients que no pre-

senten comorbiditats, però sempre dintre de l'interval de referència, alhora, que els valors de TTPa es troben dintre de la normalitat. Per tant, podem afirmar, que els nostres pacients presenten una dosi de l'anticoagulant heparina no fraccionada efectiva. Kozen i col·laboradors descriuen que la baixa activitat d'ATIII podria ser deguda a l'inactivació per una glicació no enzimàtica [608], també descriuen que els pacients amb obesitat abdominal tenen una baixa activitat d'ATIII, sent un marcador de trombinogènesi [607].

Les mesures preventives contra el tromboembolisme venós són freqüents en pacients de cirurgia amb obesitat mòrbida, degut a que presenten un risc més alt de presentar-lo. Gleysteen i col·laboradors [609] també troben valors normals d'ATIII en 81 pacients obesos mòrbids estudiats precirurgia i descriuen en només un 34% dels pacients, concentracions plasmàtiques de fibrinogen elevades.

Tots els nostres pacients presenten valors de fibrinogen per sobre de l'interval de referència, tal i com ha estat descrit per altres estudis, que en pacients obesos presenten altes concentracions de factors pro-trombòtics [610, 611]. Hem de recordar que la concentració de fibrinogen ens correlaciona molt positivament amb l'excés de pes ($r=0,298$; $p<0,001$), amb greix visceral ($r=0,297$; $p<0,05$) i amb el perímetre de cintura ($r=0,331$; $p<0,05$) i que als 12 mesos postoperació els nostres pacients perden un promig de 44,3 Kg i que encara presenten un 19% d'excés de pes amb un IMC de 29. Possiblement, degut a aquest fet, als 12 mesos post-cirurgia encara trobem una concentració molt propera al límit superior de normalitat de fibrinògen.

Hi ha estudis clínics que han aportat evidències de que les concentracions de fibrinogen es troben elevades en individus amb sobrepès i en obesos, i també observen una correlació positiva i estadísticament significativa entre el fibrinògen i el IMC, però es desconeix si hi ha una causa-efecte directe [612]. El 1995, el grup de Ditchuneit i col·laboradors ja van trobar correlació entre la pèrdua

de pes i la concentració de fibrinogen [613], i d'altres, no observen cap efecte [614]. En els nostres pacients no s'observen diferències estadísticament significatives fins que presenten un promig de pèrdua de pes del 34%, als 9 mesos post-cirurgia.

L'increment de la concentració del PAI-1 també està associada amb la predisposició a la trombosis, amb l'obesitat i concretament amb el greix visceral ($r=0,528$; $p<0,001$), com descriuen altres autors [611]. En els pacients amb obesitat visceral i diabetis els desordres fibrinolítics poden influir en l'aterogènesi i pot ser un factor de risc cardiovascular [142, 615]. El teixit adipós contribueix directament a la concentració de PAI-1 en plasma [155, 616], està incrementat per citoquines, com IL-1 i el TNF- α i hormones, com l'insulina i els glucocorticoides [148, 153, 617-619]. Lindeman i col·laboradors exclouen una relació directa entre teixit adipós visceral i la concentració plasmàtica de PAI-1, dient que és un factor metabòlic, més que un factor inflamatori [620]. Està ben establerta la relació entre elevació de PAI-1, la resistència insulínica i l'obesitat, i els nostres pacients presenten una correlació positiva i estadísticament molt significativa ($p<0,001$).

El greix visceral s'ha proposat com una important font de NEFA, que pot exercir un complex efecte metabòlic i, principalment, hepàtic. Un excés de NEFA al fetge està implicat en l'esteatosi hepàtica i una secreció hepàtica elevada de VLDL, com l'observada en la insulino-resistència, que activa la transcripció de PAI-1 [150]. El TNF- α també està implicat en aquest procés, i, podria ser, el nexa d'unió entre l'esteatosi hepàtica, hipertrigliceridèmia i la concentració de PAI-1 [153, 157]. Alessi i col·laboradors descriuen una gran correlació entre el grau d'esteatosi i la concentració plasmàtica de PAI-1, essent independent del teixit adipós. Aquests resultats suggereixen una interacció entre l'acumulació del NEFA a fetge i l'immunitat innata, que podria ser responsable de l'increment del PAI-1 en l'obesitat amb resistència a la insulina [157].

L'alta concentració de CRP que observem en el nostre grup de pacients és similar a la descrita per altres autors [621]. L'efecte pro-inflamatori que produeix la CRP sobre l'endoteli, la unió a les LDL i la captura per macròfags situats en llocs amb dany endotelial donant lloc a cèl·lules escumoses i està relacionada amb el dany cardiovascular [583]. Alhora, pot induir la producció de molècules d'adhesió i la producció de factors quimiotàctics de monòcits a les cèl·lules de l'endoteli, promovent respostes locals inflamatòries, com l'increment de la producció de l'òxid nítric.

S'ha descrit que la síntesi de la CRP també es pot donar en el teixit adipós [622, 623], fet que provocaria l'increment de la concentració de la CRP en els individus obesos mòrbids. S'ha descrit que una mínima elevació, a baixes concentracions (CRP d'alta sensibilitat), es considera un potent i independent predictor d'esdeveniments cardiovasculars [624].

Com altres autors, nosaltres també observem una correlació positiva i significativa entre la CRP i l'IMC i el perímetre de la cintura [622]. L'explicació és que podria ser deguda a la infiltració, a teixit adipós, de macròfags productors de marcadors inflamatoris i citoquines, IL-6 i TNF- α , que activen al fetge la producció de CRP [625]. La CRP sembla ser incrementada, particularment, en l'obesitat abdominal, possiblement, degut a que el teixit adipós visceral està més infiltrat amb cèl·lules inflamatòries que el subcutani [524]. Aquest estat inflamatori crònic pot induir resistència a la insulina i una disfunció endotelial, produint obesitat i malaltia cardiovascular [626].

Es coneix que la pèrdua de pes en pacients obesos, i un mínim d'un 10% d'aquests, encapçala una reducció de la inflamació i de la CRP [627-630]. Als 12 mesos, on els nostres pacients presenten un promig de la reducció del 70%, la concentració de CRP és troba ja dins l'interval de referència. També s'ha descrit que la pèrdua de pes per activitat física, redueix la concentració de la CRP [631], tot i que, la cirurgia de RYBG redueix la concentració de CRP d'una manera més

consistent [632, 633]. La reducció conjunta de la CRP i altres citocines pro-inflamatòries i hormones adipocitàries, influïrien en la resolució de la resistència a la insulina a llarg termini [634].

Diversos estudis descriuen que l'obesitat es troba associada amb una sobreproducció de NO i l'atribueixen principalment a una sobre-expressió de la sintasa d'òxid nítric induïble al teixit adipós subcutani [575]. En el nostres pacients la concentració de NO, sempre es troba per sota del interval de referència, excepte a 1 mes post-cirurgia, que la mitjana d'aquests valors arriben a entrar dins del interval de referència. Alguns autors, aquesta disminució l'atribueixen a que els obesos tenen un excés d'inhibició de la producció de NO. Lin i col·laboradors troben un descens d'un 44% en la concentració de NO després de la cirurgia bariàtrica [574] i nosaltres, respecte el basal, trobem una disminució d'un 14,5%.

Com hem comentat, al mes de la cirurgia, s'observa un increment de la concentració de NO en plasma, que aniria acompanyat de la major pèrdua de pes (11%), major disminució del greix visceral (38%), un alt catabolisme lipídic, produint un augment de NEFA en plasma. S'ha descrit que aquests NEFA podrien actuar com a substàncies pro-inflamatòries, estimulant l'expressió de la sintasa d'òxid nítric induïble [635], la qual podria provocar l'increment d'NO a plasma. Hauríem d'ampliar l'estudi amb l'expressió de l'enzim, per a poder demostrar aquesta hipòtesi.

4.10. Estudi de la funció hepàtica i fetge gras no alcohòlic (NAFLD)

4.10.1. Fetge gras no alcohòlic (NAFLD)

Una alteració observada en les obesos és el fetge gras o NAFLD, que es considera la manifestació hepàtica de la síndrome metabòlica. En els nostres pacients, hem estudiat en quin estat es trobava el fetge i la seva evolució al llarg del període estudiat.

En el pacient obès, el 97% d'individus presentaven algun grau d'esteatosi hepàtica i en més del 90% de les observacions també presentaven algun signe d'inflamació o fibrosi. A l'inici de l'estudi el 3% dels individus presentaven només NAFLD i el 94% NASH. Als 12 mesos de la intervenció l'esteatosi havia desaparegut en gairebé tots els pacients, excepte 4 que encara continuaven presentant NASH (cal citar que un d'ells encara presentava un IMC superior a 40 kg/m²). Cal destacar que, tot i que l'estadi de la fibrosi també millora en la majoria dels casos, és una afectació que no s'acaba de resoldre després de la cirurgia.

En una de les tesis publicades del nostre grup [636] es van analitzar la composició lipídica del fetge dels nostres pacients obtenint els següents resultats:

Composició lipídica a fetge	Obès	12M	Pacient control	t-Student OB vs 12M
TAG (mg/g teixit)	77,7±9,1	30,0±8,8	16,8	<0,0001
Colesterol total (mg/g teixit)	24,0±2,4	2,6±0,7	1,0	<0,0001
NEFA (mg/g teixit)	14,5±1,2	11,5±1,9	0,5	n.s
Lípids totals (mg/g teixit)	119,0±20,4	48,3±0,2	69,1	<0,0001

Taula 11. Concentració de lípids al fetge dels pacients estudiats. Comparació respecte a l'obès mitjançant t-Student.

Tal i com observem en la taula 11 en general tots els lípids estudiat presenten concentracions elevades en l'obès en relació als valors obtinguts al fetge control.

En els TAG, colesterol total i lípids totals és produeix una disminució important als 12 mesos postcirurgia, un 61%, un 90% i un 59,4% respectivament.

Cal destacar el comportament dels NEFA, de tots els lípids estudiats, aquests són els que presenten una disminució menor per gram de teixit (13,4%), aquests continuen anormalment alterats 12 mesos postcirurgia desmarcant-se de la res-

ta de lípids que disminueixen d'una manera molt significativa apropant-se al valors controls.

Tot i que als 12 mesos de la cirurgia l'esteatosi havia desaparegut en gairebé tots els pacients, el contingut de NEFA no es veu disminuït i molt lluny dels valors dels pacients controls.

4.11. Enzims sèrics

• Alanina-aminotransferasa (ALT)

La mesura de la seva concentració en sèrum és útil pel diagnòstic i control de l'evolució de les malalties hepàtiques, especialment les agudes [637]. En la figura 84 s'observa, a un mes post-cirurgia, una elevació marcada, i estadísticament significativa, tot i que als 3 mesos ja es torna a recuperar i als 12 mesos ja esta completament dins l'interval de referència.

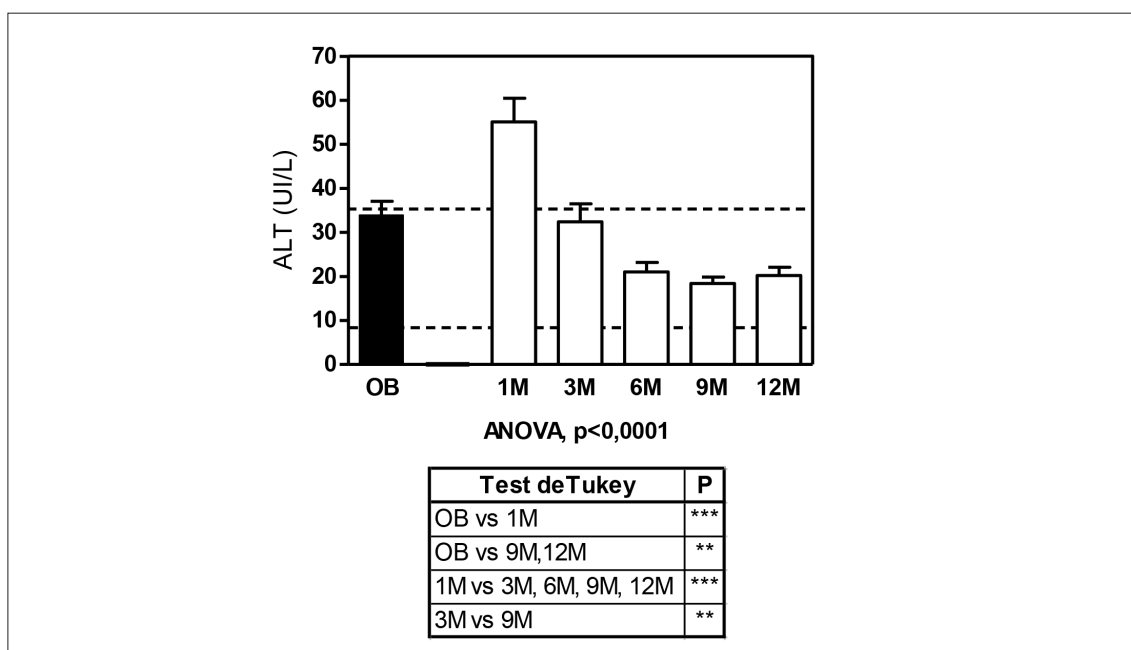


Figura 84. Evolució de la concentració d'ALT. Les línies discontinües indiquen el interval (valor inferior i superior) de referència. Estudi estadístic amb la prova paramètrica ANOVA i el post-test de Tukey al llarg del temps. Tres símbols $p < 0,001$, dos símbols $p < 0,01$ i un símbol $p < 0,05$.

En la figura 85 presentem les dades dels pacients segons tinguin comorbiditats o no. En els pacients que no presenten comorbiditats, la concentració a 1 mes post-cirurgia es mes alta i estadísticament significativa entre ells, cosa que no s'observa entre els pacients DM+DL+. Als 12 mesos, ambdós grups presenten la mateixa concentració sèrica.

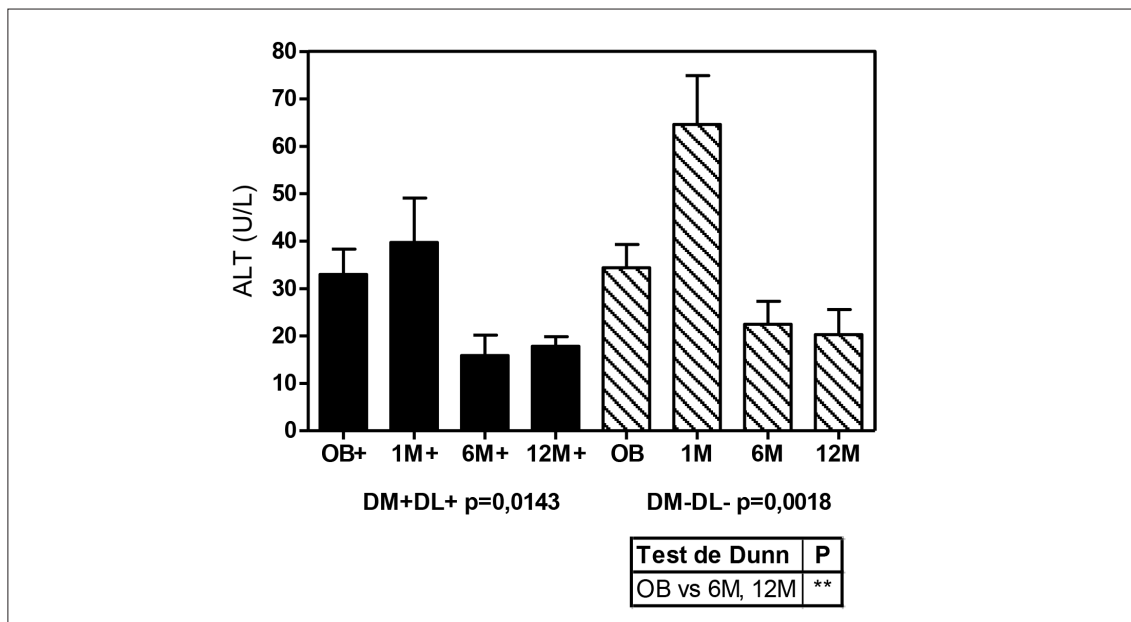


Figura 85. Evolució de la concentració d'ALT dels pacients que presenten les dues comorbiditats (DM+DL+ barres llises) i els pacients que no presenten cap de les dues (DM-DL- barres ratllades). Aplicació del test no paramètric Kruskal Wallis i el post-test de Dunn al llarg del temps tres símbols $p < 0,001$, dos símbols $p < 0,01$.

• Aspartat-aminotransferasa (AST)

La mesura de la seva concentració en sèrum és útil pel diagnòstic i control de l'evolució de les malalties hepàtiques, però també en altres malalties com les del múscul esquelètic [637].

En la figura 86 s'observa que, al mes post-cirurgia, també es produeix una elevació de l'enzim, però d'una manera no tan significativa com la que hem vist en l'ALT. En aquest enzim, l'increment dels valors es troben dins l'interval de referència de la magnitud. El fet de que aquesta magnitud no sigui tan específica

com l'ALT, probablement, fa que trobem aquests valors més baixos respecte l'altre aminotransferasa.

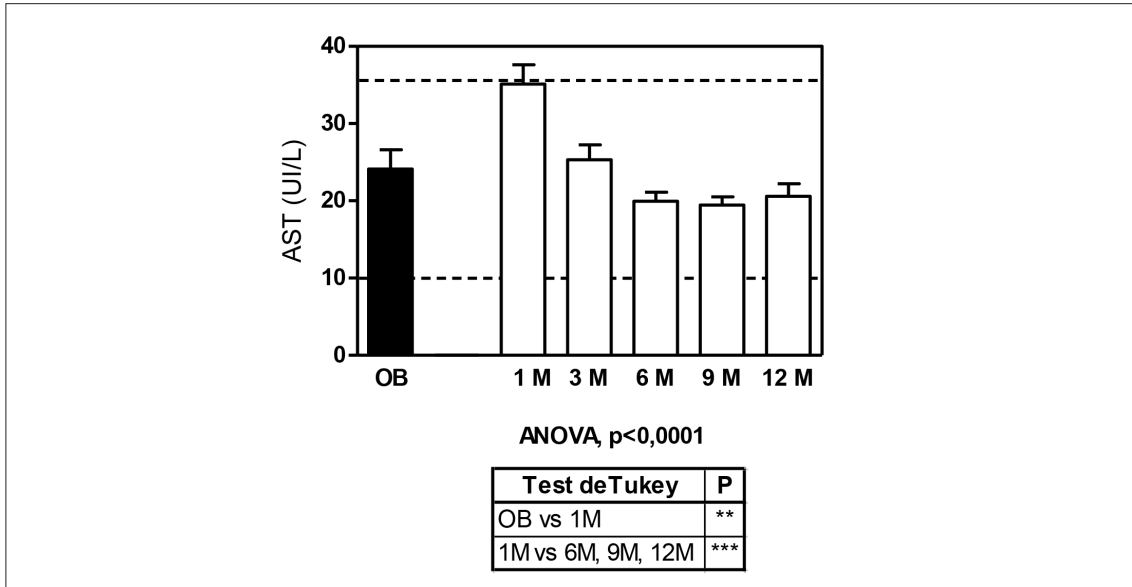


Figura 86. Evolució de la concentració del'AST. Les línies discontinües indiquen el interval (valor inferior i superior) de referència. Estudi estadístic amb la prova paramètrica ANOVA i el post-test de Tukey al llarg del temps. Tres símbols $p < 0,001$, dos símbols $p < 0,01$ i un símbol $p < 0,05$.

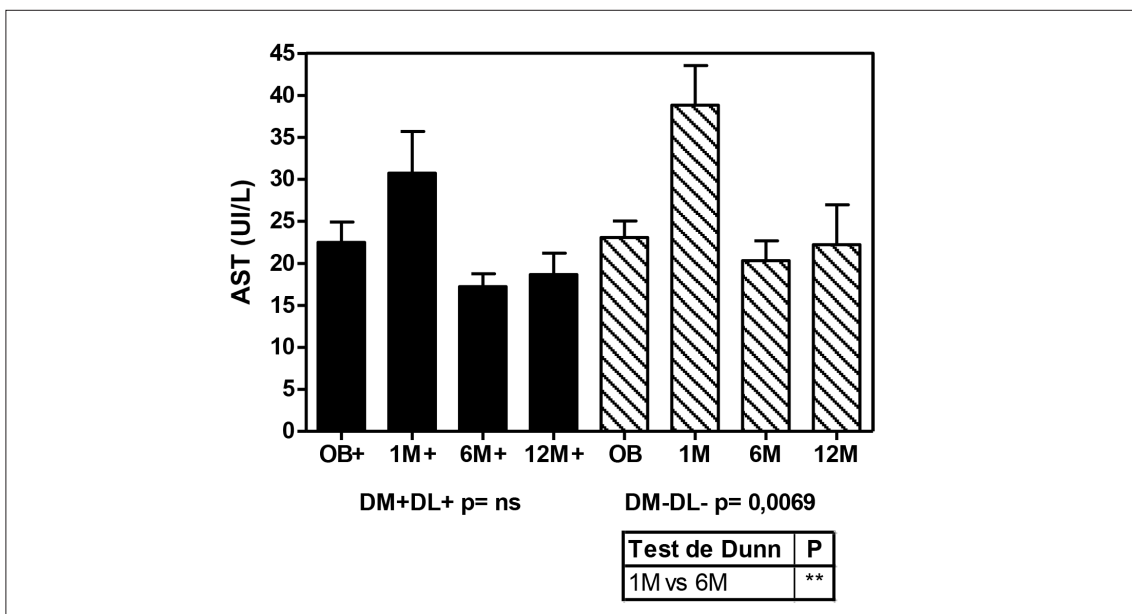


Figura 87. Evolució de la concentració d'AST dels pacients que presenten les dues comorbiditats (DM+DL+ barres llises) i els pacients que no presenten cap de les dues (DM-DL- barres ratllades). Aplicació del test no paramètric Kruskal Wallis i el post-test de Dunn al llarg del temps tres símbols $p < 0,001$, dos símbols $p < 0,01$.

En la figura 87 presentem les dades dels pacients segons pateixin comorbiditats o no. En els pacients que no presenten comorbiditats, la concentració a 1 mes post-cirurgia es mes alta i estadísticament significativa entre ells, cosa que no s'observa entre els pacients DM+DL+. Als 12 mesos, ambdós grups presenten la mateixa concentració sèrica.

• **Gamma-glutamilttransferasa (GGT o γ -GT)**

Utilitzada pel diagnòstic de les malalties hepatobiliars, segueix el patró de colèstasi [637]. Té major sensibilitat, però menor especificitat en l'icterícia obstructiva, la colecistitis o malaltia infiltrativa, però normalment s'eleva en hepatitis de tipus alcohòlica.

En la figura 88 s'observa que la concentració de la γ -GT està dintre dels límits del interval de referència i que als 3 mesos post-cirurgia disminueix d'una manera significativa.

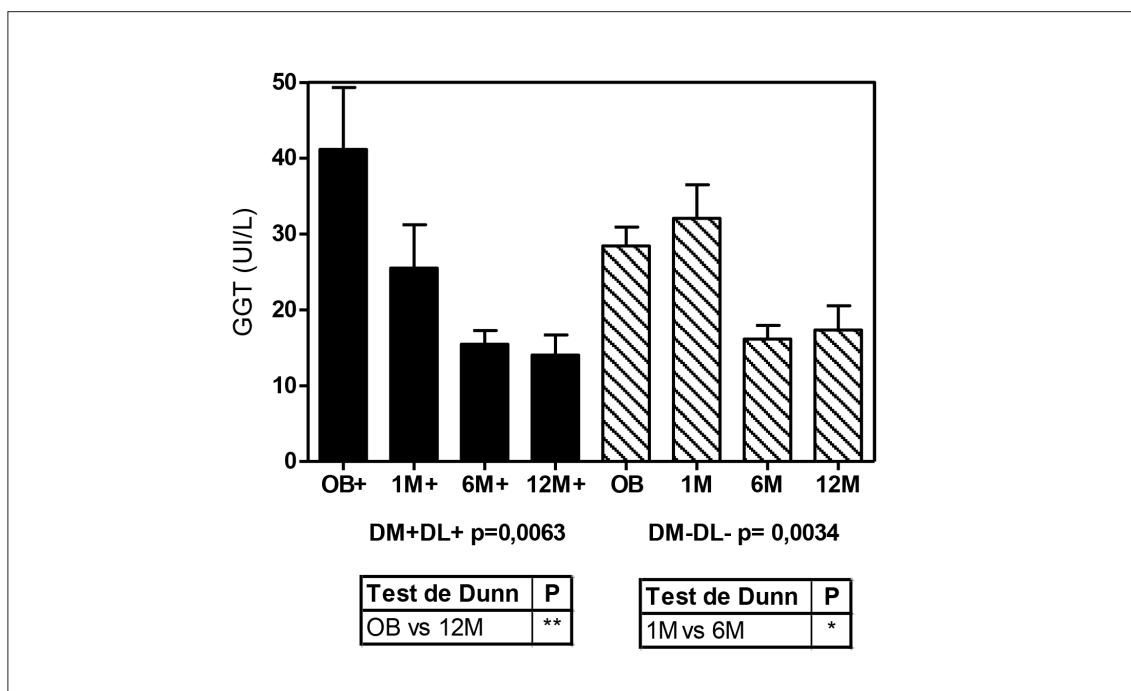


Figura 88. Evolució de la concentració de de γ GT. Les línies discontinües indiquen el interval (valor inferior i superior) de referència. Estudi estadístic amb la prova paramètrica ANOVA i el post-test de Tukey al llarg del temps. Tres símbols $p < 0,001$, dos símbols $p < 0,01$ i un símbol $p < 0,05$.

En la figura 89 s'observa l'evolució de la magnitud γ -GT en els dos grups, segons la presència de comorbiditats. Ambdós grups presenten el mateix perfil en el temps estudiat, respecte el grup total de pacients, però es veu una lleugera elevació en el subgrup que presenta DM+DL+. En cap període de temps s'observa una diferència estadísticament significativa entre ells.

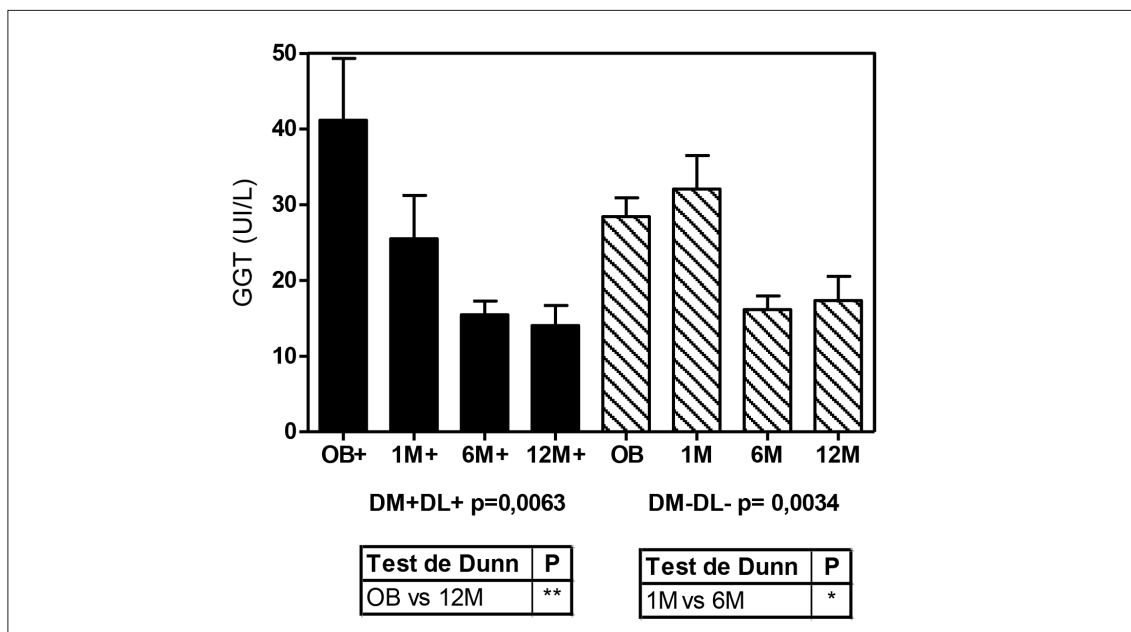


Figura 89. Evolució concentració γ GT dels pacients que presenten les dues comorbiditats (DM+DL+ barres llises) i els pacients que no presenten cap de les dues (DM-DL- barres ratllades). Aplicació del test no paramètric Kruskal Wallis i el post-test de Dunn al llarg del temps tres símbols $p < 0,001$, dos símbols $p < 0,01$.

4.12. Discussió sobre l'afectació hepàtica

Com ja hem comentat, l'afectació hepàtica és una de les comorbiditats associades a l'obesitat i a la dislipèmia aterogènica en la que trobem acumulació i excés de lípids en el fetge. En molts pacients, l'acumulació de lípids en el fetge es manifesta clínicament amb l'elevació de les transaminases i una evidència de fetge gras per imatge. L'esteatosi rarament desencadena complicacions hepàtiques, però la esteatohepatitis no alcohòlica pot progressar cap a cirrosi, fallada hepàtica i carcinoma hepatocelular [638, 639]. Un cop el pacient amb esteatosi desenvolupa esteatohepatitis, un 50% d'ells podrien desenvolupar fibrosi avançada [640].

Les dades de Guajardo-Salinas i col·laboradors [641] ens presenten un grup de 129 biòpsies de fetge en pacients obesos mòrbids y sotmesos a operació de RYGB, dels quals el 25,7% presentaven algun grau d'esteatosi hepàtica, però el 55% presentaven NASH i un 30,9% presentaven fibrosi hepàtica, d'aquests només un 6,9% presentaven un grau, de moderat a sever, de fibrosi, segons el sistema de classificació de Brunt. En els nostre grup de pacients, en el moment de la cirurgia, tal i com hem comentat, un 97% presentaven un cert grau d'esteatosi hepàtica (acumulació de TAG dins dels hepatòcits en forma de grans gotes lipídiques que desplacen el contingut intracel·lular) i un 94% presentaven NASH (esteatosi macrovesicular o esteatohepatitis) i un 67% presentaven cert grau de fibrosi hepàtica (acumulació de matriu extracel·lular), dels quals un 21% presentaven grau II i III de fibrosi. Els nostres pacients presenten estats molt més avançats d'afectació hepàtica que el grup Guajardo-Salinas [641], però s'hauria de valorar el temps que portaven els pacients amb l'obesitat mòrbida i l'evolució d'aquesta amb les seves comorbiditats associades. Als 12 mesos postcirurgia l'esteatosi havia desaparegut pràcticament en tots (un 85%) i, aquesta dada ens correlaciona perfectament amb la millora del perfil lipídic que trobem per gram de teixit en fetge i amb la millora de les transaminases i la γ -GT.

En els nostres pacients, la concentració de transaminases en sèrum es manté dins l'interval de normalitat, tal i com es pot veure en la figura 84 i 86, tot i que es produeix un augment de les transaminases a un mes postcirurgia.

En alguns estudis s'ha considerat el NAFLD com una explicació a l'associació entre elevades concentracions d'ALT i la resistència a la insulina [642, 643]. Chen i col·laboradors conclouen que l'obesitat i elevades concentracions d'ALT, estan associades amb la resistència a la insulina [644], i que la coexistència d'aquestes dues observacions, podria ser millor que la síndrome metabòlica per avaluar la resistència insulínica a la pràctica clínica.

La primera hipòtesi per explicar la patogènesi i progressió del NAFLD seria l'acumulació d'un excés de triacilglicèrids en el fetge, on en una primer fase, provocaria una estatosi simple, i en una segona fase, causaria la progressió cap inflamació i fibrosi [645, 646]. La següent hipòtesi, que ha estat recentment qüestionada, suggereix que l'acumulació hepàtica de triacilglicèrids en el fetge, podria ser protectora per evitar l'evolució cap a dany hepàtic [647, 648]. El desenvolupament de l'obesitat, o l'obesitat metabòlica, definida com un increment aïllat del greix visceral en individus que no són obesos, s'ha vist com un punt de partida per desenvolupar NAFLD [649].

L'ingesta calòrica clarament té un rol en el desenvolupament de l'obesitat, l'increment del consum ha estat mostrat com un factor de risc pel desenvolupament de NASH, i aquest increment del consum, concretament el de la fructosa, correlaciona amb la severitat de la fibrosi en els pacients amb NAFLD [650-653]. Els pacients amb NAFLD també presenten un increment del percentatge del contingut de greix, del qual també és important la seva composició [654-657].

La flora intestinal i la seva interacció amb el consum de nutrients i la quantitat de nutrients absorbits, podrien tenir un paper en l'obesitat i la quantitat de nutrients absorbits que podrien desencadenar diverses comorbiditats de la mateixa, entre elles, el fetge gras no alcohòlic [658].

La microbiota intestinal ha estat considerada com a super-organ, el qual ha evolucionat amb l'hoste. Els microorganismes que habiten en l'intestí proveeixen energia a l'hoste, però també poden donar forma a la mucosa i al sistema immunitari a través dels seus metabòlits o pèptids bacterians. En estudis en animals i en humans s'ha demostrat una forta associació entre la microbiota i l'hoste en la salut i en la malaltia. La microbiota intestinal pot contribuir a l'acumulació de greix a través de diferents mecanismes, com ara un gran nivell d'extracció d'energia de l'aliment, per l'influència del metabolisme lipídic, la funció endocrina i la resposta immunitària. A més l'herència genètica, factors externs,

com canvis en la dieta, i la cirurgia metabòlica poden influir en la microbiota i el seu potencial efecte en el pes corporal [659-662]. Alguns microorganismes que poblen l'intestí s'han relacionat amb la concentració de glucosa, proteïna C reactiva, triglicèrids i l'IMC abans i post cirurgia RYGB [663].

El fetge juga un paper fonamental en el metabolisme lipídic, l'absorció i síntesi d'àcids grassos, seguida de la conversió d'aquets a triacilglicèrids per esterificació. Aquests TAG són alliberats a la circulació com VLDL o emmagatzemats com a vacuoles de triacilglicèrids en els hepatòcits. Els àcids grassos lliures que no s'esterifiquen a TAG seran metabolitzats en el fetge per la β -oxidació [664]. S'ha descrit, que una disrupció d'aquesta cascada de successos, deguts a un augment de la quantitat de àcids grassos lliures, excedeix la capacitat oxidativa del fetge. Aquest excés d'àcids grassos lliures, encapçala la síntesi de triacilglicèrids i, aquest augment, es tradueix en una alliberació de més VLDL, i una acumulació de triacilglicèrids en els hepatòcits, causant esteatosi hepàtica [664, 665].

Tal i com descriuen Donnelly i col·laboradors [666], utilitzant traçadors isotòpics per monitoritzar el contingut de greixos hepàtics, pràcticament un 59% del contingut de triacilglicèrids hepàtics són derivats dels àcids grassos lliures, i només un 26,1% són deguts a la síntesi de *novo*. Aquest increment de l'entrada d'àcids grassos lliures al fetge, podria ser degut a la resistència a la insulina, ja que aquesta incrementa els NEFA en el sèrum degut a un increment de la lipòlisi en el teixit adipós perifèric [667, 668]. A més a més, s'ha descrit que un defecte en l'oxidació dels NEFA i una disfunció de les VLDL també són factors en la patogènesi del NAFLD. Tot i que un increment de la quantitat de NEFA que arriba al fetge, superior a la capacitat del metabolisme hepàtic, sembla ser la causa primària de l'acumulació hepàtica, la disrupció d'altres vies, podrien tenir un rol més important que la resistència a la insulina [649, 669, 670].

L'increment del greix visceral és un factor de risc pel desenvolupament de la síndrome metabòlica i el teixit adipós visceral és més propens a la resistència

a la insulina quan el comparem amb el perifèric. La resistència a la insulina en el teixit visceral encapçala l'increment de la lipòlisi i subsegüent alliberació de NEFA cap al fetge, incrementant d'una manera exponencial, degut al drenatge directe per la circulació portal [671].

S'ha descrit que l'increment de l'activitat física, associat a una pèrdua de pes, mostra una millora del perfil hepàtic en pacients obesos amb malaltia crònica hepàtica [672]. Quan la pèrdua de pes es realitza d'una manera ràpida (com és el cas del bypass jejunoileal o a l'inici de la pèrdua de pes, després d'un bypass gàstric), s'observa un augment de les lesions histològiques, degut a la ràpida mobilització de NEFA intra o extrahepàtics [673, 674]. Aquest augment de NEFA es veu reflectit al plasma dels nostres pacients, i es podria traduir, en l'augment de les transaminases al primer mes, després de la intervenció. En canvi, si la pèrdua de pes és gradual (com la que trobaríem passats uns mesos de la intervenció dels nostres pacients), generalment s'observa una millora de la concentració de NEFA [673].

L'estatosi hepàtica és considerada la primera diana en la patogènesi de NAFLD, però posteriorment s'ha demostrat que l'acumulació de triacilglicèrids es actualment protector i que els NEFA són les substàncies tòxiques que encapçalen l'esteatohepatitis i la fibrosi [675, 676]. Yamaguchi i col·laboradors han demostrat que inhibint genèticament la síntesi de triglicèrids, suprimint l'enzim diacilglicerol aciltransferasa 2 [EC 2.3.1.124], s'observa una reducció de l'esteatosi hepàtica en models de ratolins, però produeix una fibrosi pitjor, degut a la toxicitat dels NEFA [647]. L'interrupció de la síntesi de triacilglicèrids podria ser l'esdeveniment inicial per la lipotoxicitat, mitjançada pels NEFA, degut a l'acumulació de greix en les cèl·lules hepàtiques [677]. Curiosament, en l'estudi del perfil lipídic per gram de teixit de fetge els NEFA són els que presenten una disminució menor en els pacients estudiats, només en un 13,4% als 12 mesos postcirurgia, tot i que el grau d'afectació d'esteatosi hepàtica disminueix marcadament.

Diferents estudis han revelat que la composició dels àcids grassos lliures és important per la toxicitat dels hepatòcits, una elevada concentració dels monoinsaturats o saturats, podrien ser més abundants en pacients amb NAFLD, i els poliinsaturats, podrien ser protectors en els pacients amb NAFLD [649, 678-680]. El tipus de NEFA acumulat és tan important, o més que la quantitat de NEFA acumulada en els hepatòcits [681].

L'apoptosi és un important mecanisme en la progressió de NAFLD i, aquesta distingeix els pacients amb una simple esteatosi dels pacients amb NASH. L'apoptosi mitjançada per NEFA és anomenada lipoapoptosi [682]. Les vies d'apoptosi poden ser activades per via externa, per receptors en la superfície de la cèl·lula (receptors que augmenten adipocitoquines com el TNF- α) o vies intrínseques, mitjançades per orgànuls intracel·lulars (radicals lliures produïts a la mitocòndria i permeabilització lisosomal) [683].

Amb la cirurgia, els pacients perden pes, i la majoria dels marcadors hepàtics es normalitzen en només 3 mesos post-cirurgia, tot i que els NEFA no s'acaben normalitzant fins als 12 mesos de la cirurgia, però aquests en teixit hepàtic queden molt lluny dels valors normals dels pacients controls.

4.13. Marcadors de l'estat nutricional i funció hepàtica i renal.

Per poder controlar en tot el període estudiat l'estat general del pacients se'ls hi va realitzar analítiques bàsiques per poder controlar l'estat nutricional (concentració proteïnes i albúmina), la funció hepato-biliar (enzim sèric fosfatasa alcalina, bilirubina total i esterificada) i la funció renal (concentració de creatinina).

En totes les magnituds estudiades, els valors presentats es trobaven, en tots els períodes estudiats, dins l'interval de referència. Com es pot observa en la taula 12, només s'observen diferències estadísticament significatives en la concentració de proteïna en sèrum. Als 6 mesos s'observa una disminució, però aquesta

diferència no fa variar l'estat nutricional dels pacients perquè els valors continuen dins de l'interval de referència.

A nivell de funció renal, els nostres pacients no se'ls observa cap alteració, ni a l'inici de l'estudi ni durant l'interval post-cirurgia. Tenen una funció renal controlada i estable al llarg del període estudiat.

Valorant la funció hepato-biliar, aquest es troba controlada al llarg del període estudiat, no s'observa lesió hepatocel·lular ni obstrucció biliar. A més, tot i que, com hem comentat en l'apartat d'enzims sèrics, trobem una elevació de les transaminases estadísticament significativa, la lleugera elevació de la fosfatasa alcalina i de la bilirubina no comporta alteració significativa en aquestes magnituds. La concentració de fosfatasa alcalina en sèrum és la magnitud amb major sensibilitat diagnòstica per la colèstasi, obstrucció hepatobiliar, que en cap moment s'observa en els nostres pacients [637].

Magnitud	Obès	1M	3M	6M	9M	12M	P ANOVA
Proteïna (g/dL)	7,2±0,06	7,2±0,07	7,1±0,06	6,9±0,08	7,1±0,07	7,1±0,07	=0,0126
Albúmina (g/dL)	4,11±0,06	4,11±0,06	4,06±0,05	4,07±0,05	4,2±0,07	4,21±0,05	= n.s.
Fosfatasa alcalina (UI/L)	77,6±3,6	87,0±4,3	81,8±3,7	88,9±4,0	91,6±4,4	87,4±3,9	=n.s.
Creatinina (mg/dL)	0,9±0,02	0,9±0,02	0,8±0,02	0,8±0,02	0,8±0,02	0,8±0,02	=n.s.
Bilirubina esterificada (mg/dL)	0,2±0,01	0,3±0,02	0,3±0,02	0,3±0,02	0,3±0,02	0,3±0,02	=n.s.
Bilirubina total (mg/dL)	0,5±0,04	0,6±0,04	0,6±0,04	0,6±0,05	0,7±0,05	0,7±0,08	=n.s.

Taula 12. Magnituds estudiades per valorar l'estat general dels pacients en diferents moments abans i després de la cirurgia de bypass gàstric. Els resultats s'expressen amb la mitjana ± SEM.

En cap d'aquestes magnituds estudiades s'han trobat diferències estadísticament significatives en els subgrups de comorbiditats (DM+DL+, DM-DL-) ni entre ells.

4.14. Hormones reguladores de l'ingesta

4.14.1. Leptina

Com hem comentat, la seva producció, en condicions normals, redueix la sensació de gana després d'una ingesta suficient, [684] incrementant la POMC, a nivell del nucli arquejat de l'hipotàlem, i inhibint el NPY [23]. A un mes pre-cirurgia els pacients obesos presentaven valors per sobre del límit superior de l'interval de referència. Després de 6 mesos post-cirurgia s'observa un descens progressiu de les concentracions de leptina, estadísticament significatiu (figura 90). A partir dels 6 mesos, el descens de la concentració de la leptina ja es troba dins l'interval de referència.

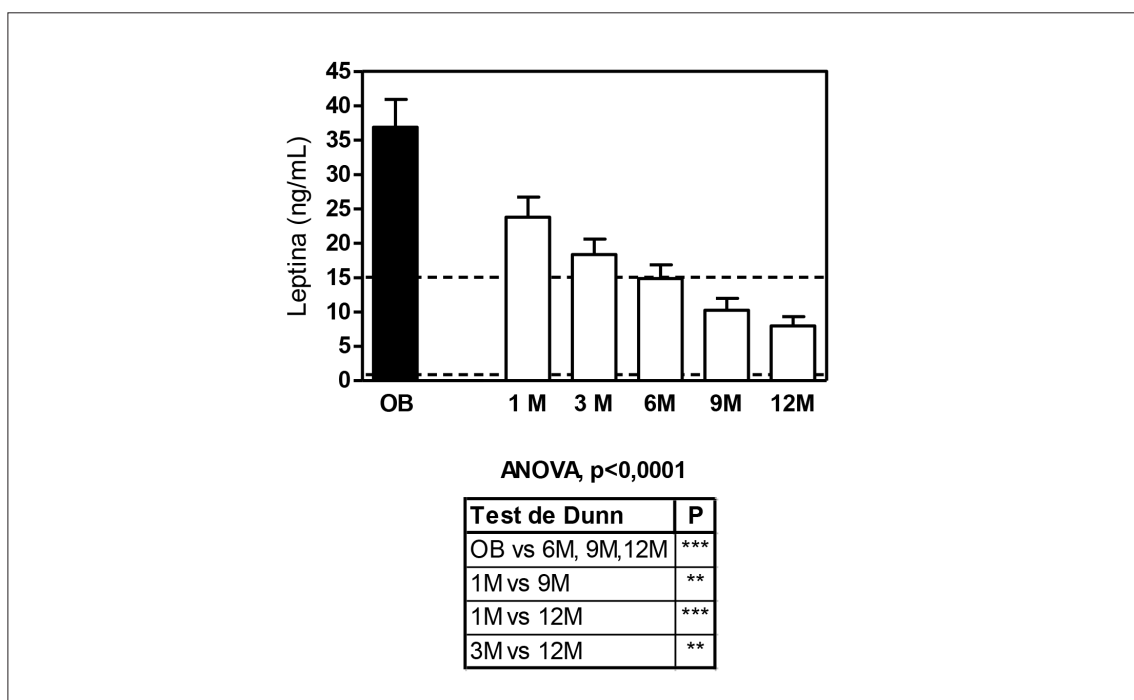


Figura 90. Evolució del la concentració de leptina. Les línies discontinües indiquen l'interval (valor inferior i superior) de referència. Estudi estadístic amb la prova paramètrica ANOVA i el post-test de Tukey al llarg del temps. Tres símbols $p < 0,001$, dos símbols $p < 0,01$ i un símbol $p < 0,05$.

En la figura 91 s'observa l'evolució de la concentració, segons els subgrups que presenten i no presenten comorbiditats. L'evolució és similar, i al primer més post-cirurgia, s'observen diferències estadísticament significatives entre els subgrups, presentant valors més elevats en el grup que presenten les comorbiditats (DM+DL+).

La concentració de leptina correlaciona positivament amb el percentatge de greix corporal ($r=0,61$, $p<0,001$), amb IMC i el percentatge d'excés de pes ($r=0,47$ i $r=0,45$; $p<0,01$, respectivament) i amb els Kg de greix total i subcutàni ($r=0,37$ i $r=0,46$; $p<0,05$, respectivament). Si ens centrem en tot el període estudiat, la concentració de leptina correlaciona de forma positiva i estadísticament significativa ($p<0,0001$) amb l'IMC ($r=0,70$), amb el percentatge d'excés de pes ($r=0,61$), amb el pes ($r=0,44$), el greix total ($r=0,61$), el perímetre de la cintura ($r=0,55$) i el maluc ($r=0,64$), la proteïna C reactiva ($r=0,49$), el colesterol total ($r=0,43$), els triacilglicèrids ($r=0,36$), el colesterol d'LDL ($r=0,38$) i l'apoB

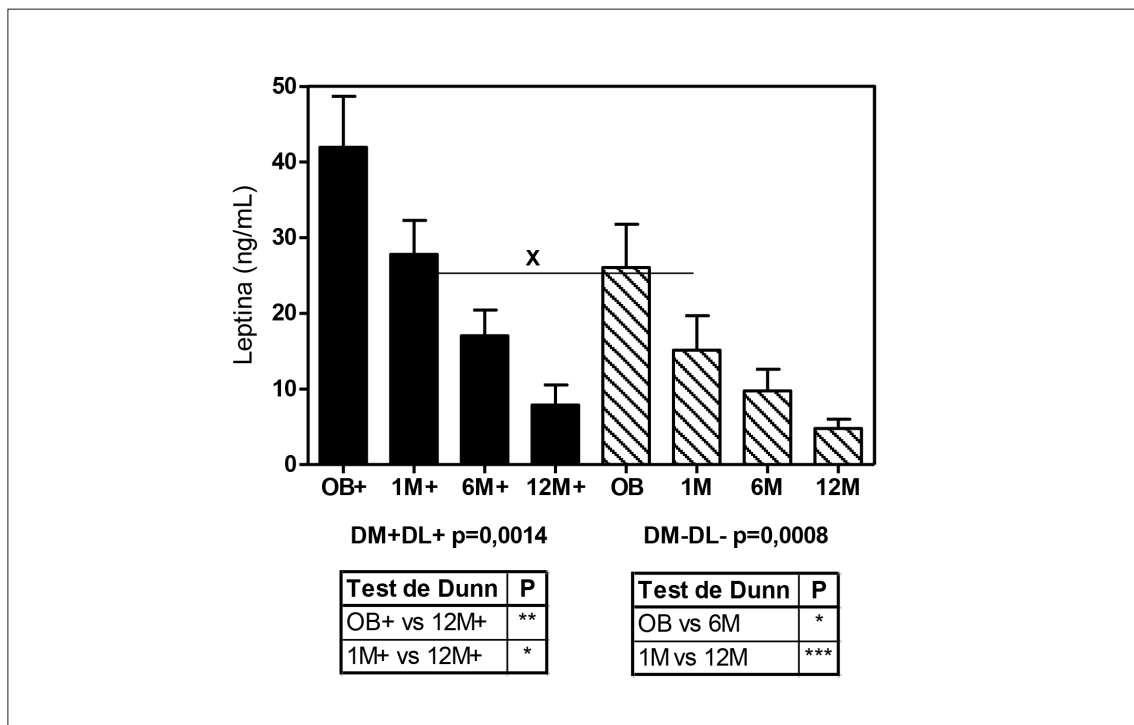


Figura 91. Evolució de la concentració de leptina dels pacients que presenten les dues comorbiditats (DM+DL+ barres llises) i els pacients que no presenten cap de les dues (DM-DL- barres ratllades). Aplicació del test no paramètric Kruskal Wallis i el post-test de Dunn al llarg del temps tres símbols $p<0,001$, dos símbols $p<0,01$.

($r=0,34$). També correlaciona amb el HOMA-IR ($r=0,17$, $p<0,05$) i amb la concentració d'insulina ($r=0,19$, $p<0,01$).

4.14.2. Grelina

La grelina és una hormona orexigènica, incrementa l'ingesta i el pes corporal, a través de l'estimulació del NPY i de l'AgRP i, a llarg termini, regula el metabolisme energètic.

En la figura 92 s'observa el perfil de la concentració de grelina en el període estudiat. Aquesta concentració es manté, en tot l'estudi, dins l'interval de referència, trobant una concentració mitjana basal de $70,7\pm 7,0$ pg/mL i augmentant progressivament, obtenint un augment significatiu al 12 mesos, on presenten una mitjana de $125,5\pm 13,3$ pg/mL.

La grelina ens correlaciona negativament i d'una manera significativa ($p<0,01$) amb IMC ($r=0,21$), amb el greix total ($r=0,25$) i amb el greix visceral ($r=0,31$).

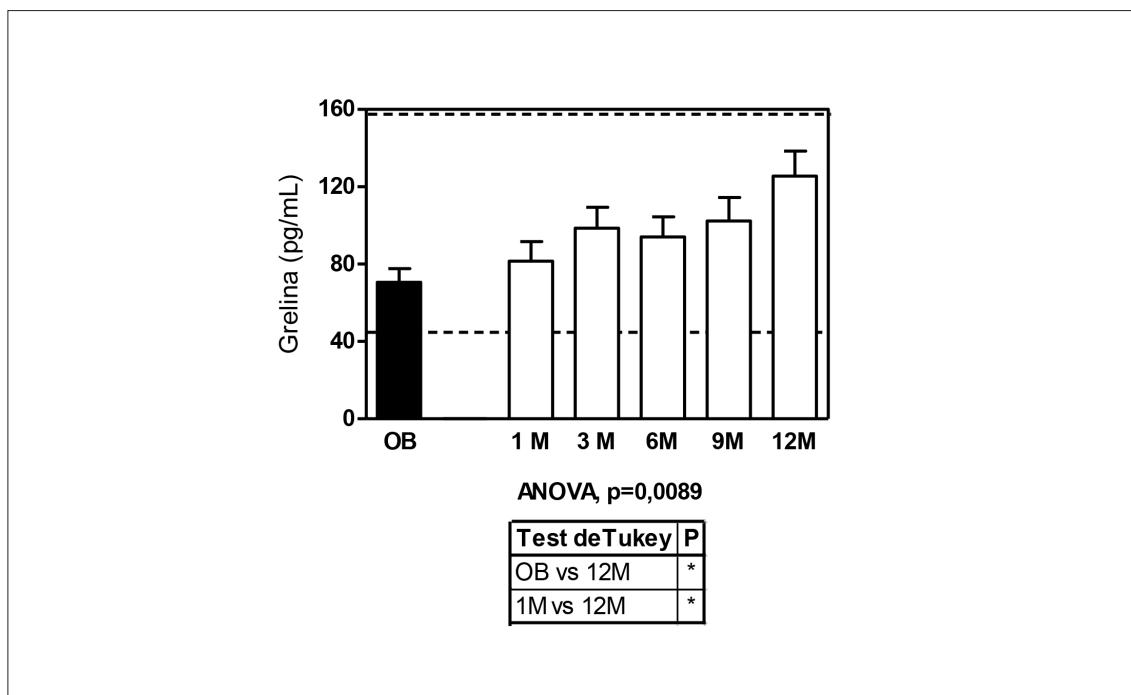


Figura 92. Evolució de la concentració de grelina. Les línies discontinües indiquen el interval (valor inferior i superior) de referència. Estudi estadístic amb la prova paramètrica ANOVA i el post-test de Tukey al llarg del temps. Tres símbols $p<0,001$, dos símbols $p<0,01$ i un símbol $p<0,05$.

També hi ha una correlació negativa, però menys significativa ($p < 0,05$) amb el pes corporal ($r = 0,19$), els kg de greix subcutani ($r = 0,29$), la insulina ($r = 0,19$) i el HOMA-IR ($r = 0,17$).

En l'estudi per subgrups amb comorbiditats (figura 93) no s'observen diferències estadísticament significatives al llarg del temps, ni entre els dos subgrups. Als 12 mesos s'observa un augment de la concentració de grelina, presentant el subgrup DM+DL+ una concentració mitjana de $122,4 \pm 21,5$ pg/mL i el subgrup DM-DL- una concentració mitjana de $124,87 \pm 23,87$ pg/mL, produint-se un augment d'un 42,3% i un 49,6%, respectivament.

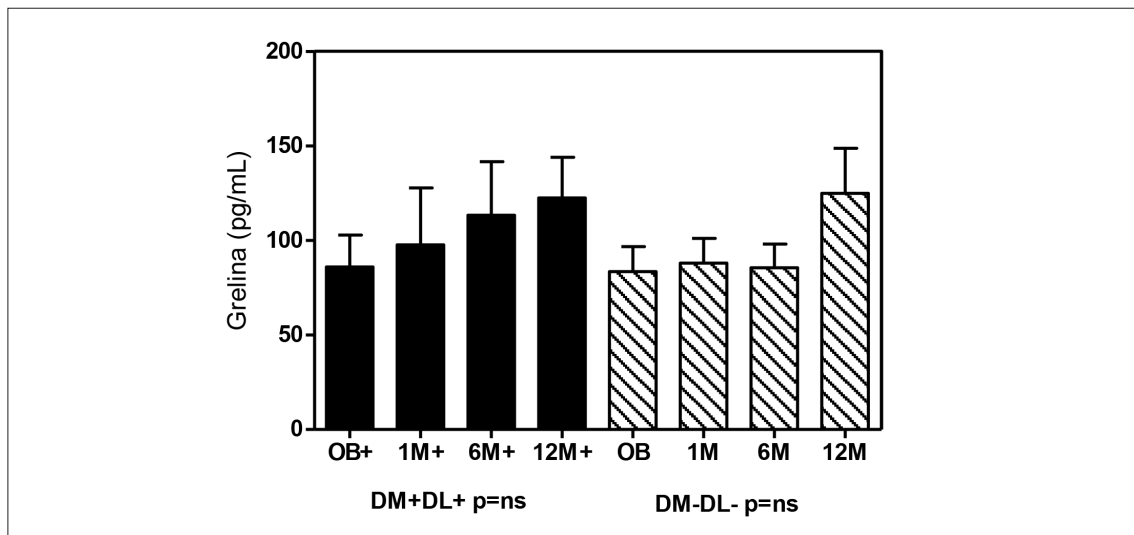


Figura 93. Evolució de la concentració de grelina dels pacients que presenten les dues comorbiditats (DM+DL+ barres llises) i els pacients que no presenten cap de les dues (DM-DL- barres ratllades). Aplicació del test no paramètric Kruskal Wallis i el post-test de Dunn al llarg del temps tres símbols $p < 0,001$, dos símbols $p < 0,01$.

4.14.3. Adiponectina

Els valors d'adiponectina es mantenen, fins els 12 mesos, dins l'interval de referència per a pacients amb IMC superior a 30 kg/m^2 , i els nostres pacients, al final del període de seguiment, presenten una mitjana de 29 kg/m^2 . L'increment d'aquesta hormona proteica, segregada pel teixit adipós, és progressiu i, finalment, significatiu als 12 mesos de l'operació, presentant una augment promig del 82,1% de la concentració d'adiponectina, és a dir, és en els últims 6 mesos

quan es produeix la màxima producció d'aquesta hormona (figura 94). Correlaciona negativament amb la pèrdua de pes, el HOMA-IR i el greix visceral.

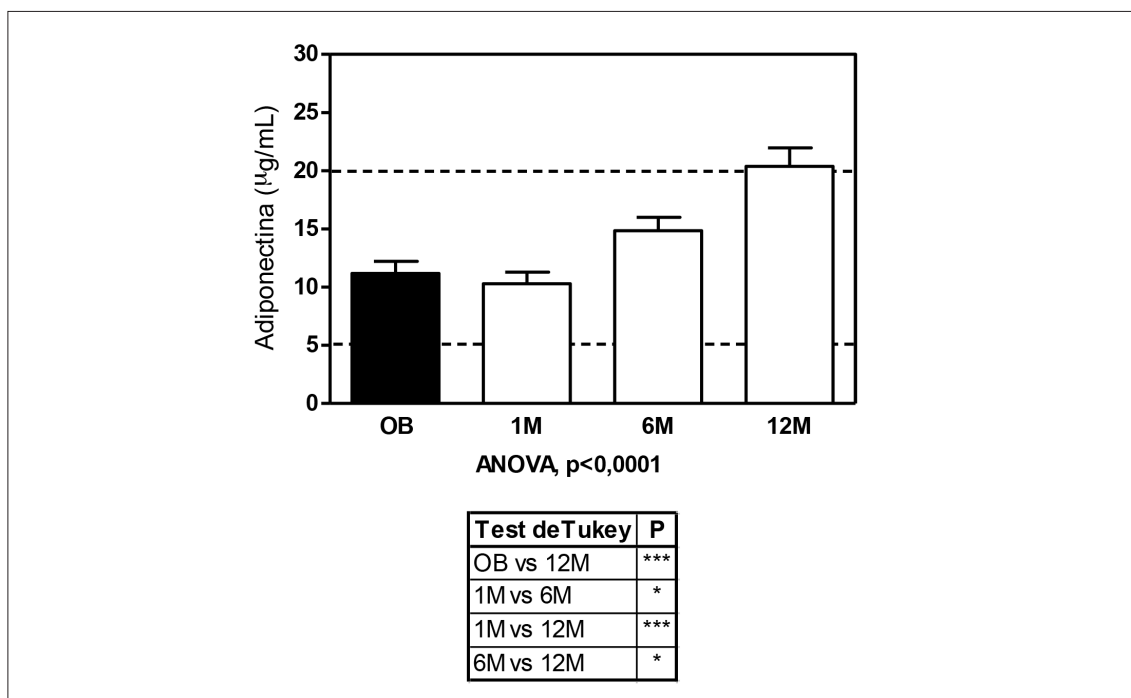


Figura 94. Evolució de la concentració d'adiponectina. Les línies discontinües indiquen el interval (valor inferior i superior) de referència. Estudi estadístic amb la prova paramètrica ANOVA i el post-test de Tukey al llarg del temps. Tres símbols $p < 0,001$, dos símbols $p < 0,01$ i un símbol $p < 0,05$.

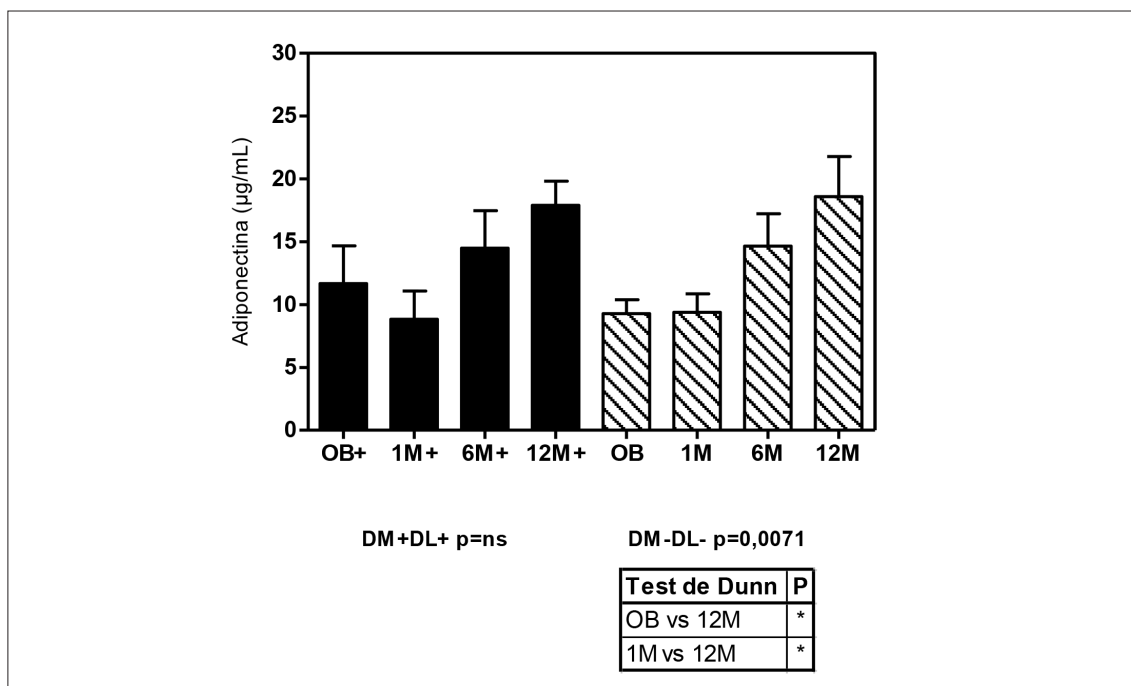


Figura 95. Evolució de la concentració d'adiponectina entre els pacients que presenten les dues comorbiditats (DM+DL+ barres llises) i els pacients que no presenten cap de les dues (DM-DL- barres ratllades). Aplicació del test no paramètric Kruskal Wallis i el post-test de Dunn al llarg del temps tres símbols $p < 0,001$, dos símbols $p < 0,01$ i un símbol $p < 0,05$.

En la figura 95 s'observa que no hi ha diferències significatives entre la concentració d'adiponectina entre els dos subgrups que presenten les comorbiditats i els que no. El seu increment només es significatiu ($p < 0,05$) en el grup que no les presenten (DM-DL-) on s'observa un increment del 100% en l'adiponectina als 12 mesos respecte al basal.

Aquesta hormona proteica correlaciona molt ($p < 0,001$) amb el percentatge de disminució de l'IMC, amb el pes i amb el percentatge de disminució del greix total ($r = 0,49$, $r = 0,50$ i $r = 0,31$, respectivament).

4.14.4. Factor de creixement insulinoide de tipus I (IGF-I)

Tal com hem comentat en l'apartat anterior, la grelina estimula l'alliberament de l'hormona de creixement [685-687] i l'hormona de creixement exerceix la seva acció somatotropa, fonamentalment, a través del factor de creixement insulinoide de tipus I (IGF-I), sintetitzat en el fetge i en altres teixits, on realitzarà els seus efectes de manera autocrina i paracrina. Aquest factor circula, en la seva major part, unit a proteïnes transportadores (IGF-BP1, IGF-BP3, etc). En aquest sentit, hem volgut observar quines eren les concentracions en sèrum d'aquesta proteïna i que passava amb ella després de la cirurgia de RYGB.

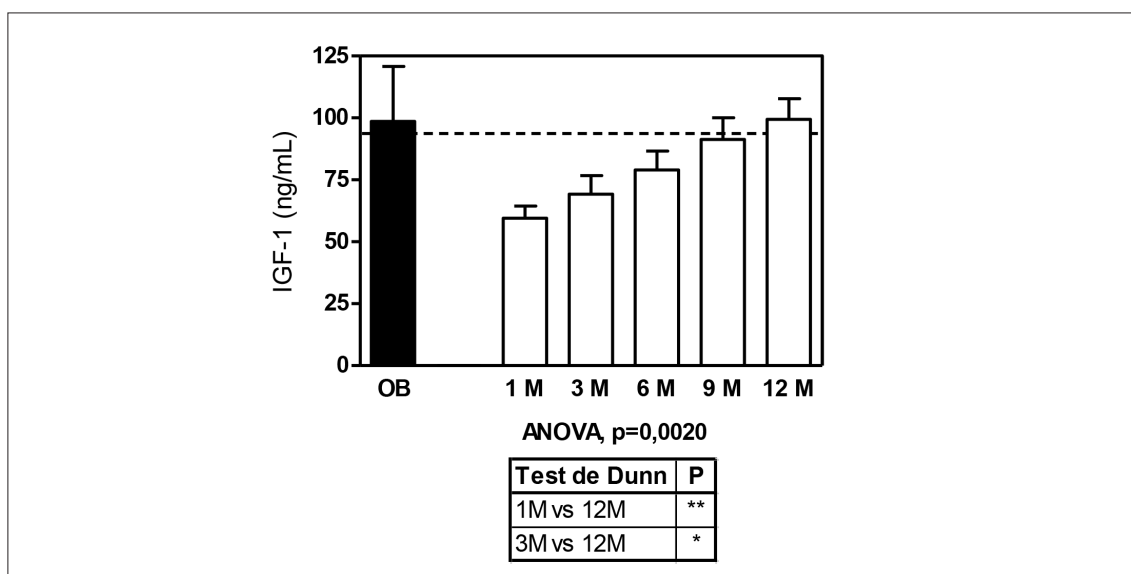


Figura 96. Evolució de la concentració de l'IGF-1. Les línies discontinües indiquen el interval (valor inferior i superior) de referència. Estudi estadístic amb la prova paramètrica ANOVA i el post-test de Tukey al llarg del temps. Tres símbols $p < 0,001$, dos símbols $p < 0,01$ i un símbol $p < 0,05$.

La concentració de IGF-I disminueix després de la cirurgia de bypass, per sota del interval de referència, que a l'adult presentant una concentració mitjana de 59,5 ng/mL. Com es pot observar en la figura 96, aquesta disminució del primer mes, es recupera en els posteriors mesos, fins arribar als valor inicials de 101,1 ng/mL, als 12 mesos post-cirurgia.

El seu increment és estadísticament significatiu a 1 i a 3 mesos, respecte als 12 mesos post- cirurgia. La concentració de IGF-1 no ens correlaciona amb la concentració de grelina, ni amb la insulina ni amb el HOMA-IR durant el període estudiat.

En la figura 97 es presenta l'estudi dels dos subgrups, segons si presenten o no comorbiditats, i no s'observa cap variació entre ells i ambdós grups presenten el mateix perfil que el grup total de pacients estudiats.

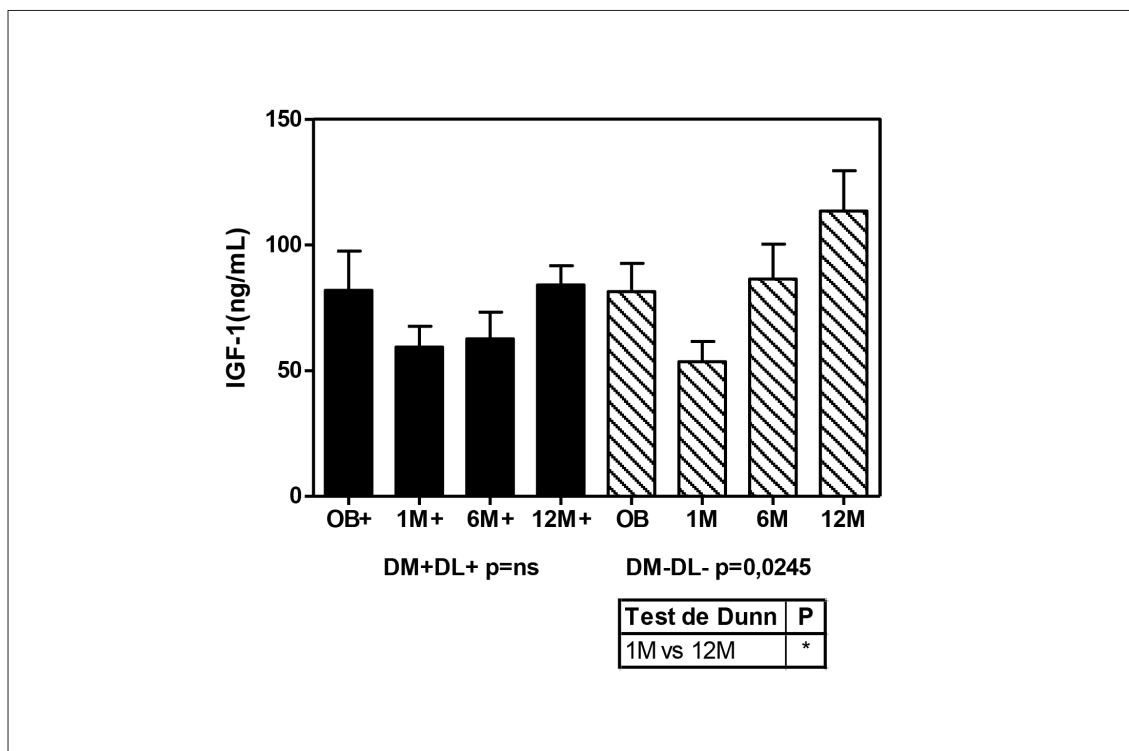


Figura 97. Evolució de la concentració de l'IGF-1 dels pacients que presenten les dues comorbiditats (DM+DL+ barres llises) i els pacients que no presenten cap de les dues (DM-DL- barres ratllades). Aplicació del test no paramètric Kruskal Wallis i el post-test de Dunn al llarg del temps tres símbols $p < 0,001$, dos símbols $p < 0,01$.

4.14.5. Discussió sobre les hormones i altres factors relacionats amb l'ingesta

La leptina i la grelina són dues hormones que han estat reconegudes per tenir una influència en el balanç energètic. Per mantenir el pes constant, l'energia que entra ha de ser igual a la despesa d'energia. Quan el balanç d'energia es desequilibra, aquest podria dirigir cap a problemes de pes, com per exemple l'obesitat. La leptina és un mediador, a llarg termini, del balanç energètic, suprimint l'entrada d'energia i, d'aquesta manera, induint la pèrdua de pes. La grelina és una hormona que s'activa pel dejuni i estimula la sensació de gana. Ambdues hormones es sintetitzen en teixits perifèrics, però a través de diferents mecanismes, actuen en el cervell, particularment, a l'hipotàlem [688-690]. En l'hipotàlem, l'activació dels receptors de leptina o grelina inicien diferents cascades de senyals perifèrics (nucli del tracte solitari) provocant canvis en l'ingesta d'aliments [691]. Malgrat que seria de preveure que en els pacients obesos la concentració de leptina hauria de disminuir i la concentració de grelina hauria d'augmentar [692-694], els diferents estudis publicats referents a les valoracions d'aquestes hormones són contradictoris. A més, cal citar, que els pacients obesos mostren un trastorn en la variació diürna de les concentracions de leptina i grelina [695]. Encara no està clar si aquestes alteracions en el sistema de leptina i grelina, són causa o conseqüència de l'obesitat. Malgrat que hi ha moltes investigacions que atribueixen l'obesitat a un polimorfisme en les gens de la leptina i grelina i els seus receptors, sembla ser, que aquests defectes en els seus gens no estan involucrats en l'obesitat en els humans [696-701].

Igual que en els nostres pacients, està descrit que els pacients obesos presenten elevades concentracions de leptina en sèrum, alhora que també s'ha descrit una alta concentració en adipòcits, és per això que molts investigadors parlen de resistència a la leptina en aquests pacients, bé per receptors defectuosos o per defectes en el transport, a través de la barrera hematoencefàlica [694, 702, 703]. Una sobrealimentació produeix un increment en la concentració de

la leptina en sèrum [704, 705], aquesta exposició contínua a l'hipotàlem podria danyar-lo i, com a conseqüència, convertir-lo en menys sensible a la leptina. Sahu i col·laboradors van demostrar que una infusió contínua de leptina produïa resistència a aquesta en un model de ratolins [706]. A més, Kolaczynski i col·laboradors van demostrar que els humans desenvolupaven resistència a la leptina, degut a una sobrealimentació [704], i s'ha postulat que la resistència a la leptina podria ser deguda a un defecte de transport de la barrera hematoencefàlica [694, 707]. En humans s'ha observat, que la ràtio entre la concentració de leptina en el líquid cefaloraquídi i el plasma és més baixa en individus obesos que en prims. Aquest defecte en el transport de la leptina sembla ser un defecte adquirit, associat amb el desenvolupament de l'obesitat [708]. Una altre possibilitat és que en els pacients obesos es produís un defecte en l'expressió del receptor a l'hipotàlem i aquesta fos la causa d'una alteració en la sensibilitat a la leptina [708, 709]. També s'ha descrit que la causa d'aquesta resistència podria ser deguda a un defecte dels segons missatgers de la leptina [710, 711].

Com hem pogut observar amb les dades que presentem en aquesta tesi, i les que presenten altres autors, congruentment amb la gran reducció de la massa de greix, disminueix la concentració de leptina en sèrum, després d'una RYGB [429, 435, 712]; aquesta disminució excedeix la reducció produïda per altres cirurgies [712] i similar a la produïda per la VSG [713]. En només una setmana postcirurgia, el grup de Woelnerhanssen i col·laboradors [713] troben una reducció de la concentració de leptina en quasi un 50%, en un grup de 23 pacients obesos mòrbids no diabètics; nosaltres, al primer més, obtenim una reducció de la concentració del 36%. Si ens centrem en el grup de pacients sense morbiditats (DM-DL-), la reducció al primer mes és d'un 42%. Una explicació d'aquesta reducció seria: que la leptina també es secreta al fundus de l'estómac [714] i que l'exclusió dels aliments, producte del RYGB, faci una reducció més exagerada de la concentració de leptina que en l'esperada en la pèrdua de pes [712]. Una altre possible causa, podria ser deguda als canvis de la funció dels adipòcits,

producte dels ràpids efectes en l'homeòstasi de la glucosa. S'ha vist que un augment fisiològic de la leptina en plasma, comporta una inhibició de la secreció d'insulina *in vivo* i determina resistència a la insulina [715]. La reducció de la concentració de leptina succeeix ràpidament després del RYGB, quan l'IMC és encara dins la classificació d'obès, tal i com ens presenten altres estudis, que en només 3 setmanes postcirurgia la reducció de la concentració de leptina és estadísticament significativa [429, 716]. Aquestes dades, suggereixen que la concentració de leptina podria ser regulada per mecanismes influenciats pel bypass gàstric i, no només pel reflex del contingut de greix corporal. La concentració de leptina, normalment, reflecteix el total de la concentració de la quantitat de greix corporal present en el cos [717]. La normalització de la concentració de leptina, acompanyada de la millora de la sensibilitat a la leptina, podria jugar un rol, directa o indirectament, en la inducció de la pèrdua de pes i del control de la diabetis després del bypass [429].

El punt clau és que, tot i la disminució de la concentració de leptina en plasma, la cirurgia bariàtrica sembla evitar, tal i com s'ha demostrat en alguns estudis en humans, moltes de les respostes al balanç d'energia negatiu que podria dificultar la pèrdua de pes. S'ha reportat que, pacients després de bypass gàstric (RYGB i SVG), disminueixen la gana i incrementen la sacietat [718, 719].

El dany a l'acció de la leptina en els individus obesos és anomenada resistència a la leptina i està assumit que, contribueix a la dificultat de les teràpies tradicionals per la reducció de la pèrdua de pes, en l'obesitat sense l'increment de la gana. És evident que les cirurgies bariàtriques són efectives per reduir el pes corporal en pacients obesos, que són probablement resistents a la leptina. Stefater i col·laboradors [720] van demostrar que la millora de la sensibilitat a la leptina no causa reducció de la gana i pèrdua de pes després de la cirurgia, perquè l'expressió dels gens que s'activen per la leptina (POMC, AgRP) no s'alteaven a l'hipotàlem. Podem concloure que, malgrat la RYGB redueix la resposta

normal al balanç d'energia negatiu, no depèn primàriament de la sensibilitat a la leptina.

Està considerat que la grelina és contraposada a l'acció de la leptina en la resposta al balanç negatiu d'energia. La grelina, sintetitzada a l'estómac, al duodé [721] i al pàncrees [722], estimula la gana en humans [723] i augmenta *in vivo* i *in vitro* la síntesi d'hormona de creixement [724].

En la cirurgia de RYGB, l'estomac és dividit en un petit reservori gàstric, que és separat de l'estómac (romanent gàstric). La literatura té resultats controvertits respecte a les concentracions de grelina post-cirurgia de RYGB [725-727], aquests resultats són suficients per tenir en compte que, hi ha moltes característiques a considerar quan es mesura la grelina (forma activa i no activa, activació pel lípids de l'enzim aciltransferasa, etc) i en la seva interpretació. Nosaltres, en el nostre estudi, hem realitzat la determinació de la grelina total (desacilada i acilada), però hem de tenir en compte, si l'increment de la concentració de la grelina que trobem és proporcional a la quantitat de la pèrdua de pes després de la cirurgia o si la cirurgia altera la concentració de grelina, independentment de l'adipositat.

Sembla que la leptina no té influència directe en la concentració de grelina. És possible que la disminució de la concentració en sèrum de grelina, representa una adaptació fisiològica al balanç energètic positiu associat a la obesitat [728]. A més, s'ha observat que, en els pacients obesos s'incrementa la concentració de grelina en la pèrdua de pes [729]. Podria ser degut a que els pacients obesos fossin suprasensibles a la grelina, per exemple, a causa d'una sobre-expressió del receptor de la grelina [730].

La fase preanalítica (recol·lecció i estats nutricionals) és molt important per la mesura de la grelina en plasma. En humans, en dejuni, la forma desacilada incrementa significativament al llarg del temps i la forma acilada disminueix

[731, 732]. Aquesta disminució de la forma acilada, en part, podria estar relacionat amb el fet que una dieta disponible i específica en lípids, com per exemple, àcids grassos de cadena mitjana, són necessaris com a substrat per l'enzim O-aciltransferasa de la grelina [733], actuant com un sensor nutricional.

Malgrat hi ha nombrosos estudis que han investigat la concentració de grelina en sèrum, després d'una cirurgia bariàtrica, no hi ha un sòlid acord sobre la direcció i magnitud d'aquests canvis, ni el seu impacte sobre la pèrdua de pes. Alguns estudis troben una disminució de la concentració de grelina [734-736], altres troben increment [737, 738], i altres no troben variació [739-741]. Faraj i col·laboradors conclouen, que la mesura de la grelina postcirurgia s'ha de fer quan el pacient ha arribat a un pes estable, per que quan el pacient té un balanç energètic negatiu, la grelina incrementa [742]. En els nostres pacients, des del 9 mes d'estudi als 12 mesos encara tenen una disminució d'un 10% de l'IMC.

En els nostres pacients no trobem diferència en la concentració de grelina entre els pacients que presenten comorbiditats (DM+DL+) i els que no (DM-DL-); en canvi Whitson i col·laboradors troben diferències entre els pacients no diabètics, en que es produeix un augment significatiu de la grelina desacilada, i els diabètics; malgrat que els dos grups tenen la mateixa disminució de pes. L'estudi conclou que no són els únics mecanismes per produir disminució de pes [738]. Cal dir que nosaltres només trobem diferències estadísticament significatives als 12 mesos postintervenció i que hem mesurat les dues formes de la grelina (l'activa i la inactiva), i que, als 12 mesos, els nostres pacients ja han perdut un percentatge molt alt del pes inicial.

Estudis amb rates han demostrat que, tot i la disminució de la grelina, aquesta no és la responsable dels beneficis de la cirurgia en l'ingesta o en el pes corporal [743].

La grelina també és un potent estimulador de l'hormona de creixement en la glàndula pituitària anterior [721]. A més, s'ha comprovat que la secreció de

grelina pot ser suprimida, associada a la ja coneguda disminució de la hormona de creixement, amb l'hiperglicèmia [744, 745] en pacients humans sans [746]. Nosaltres, en els nostres pacients, també trobem diferències estadísticament significatives en augmentar la concentració sèrica de l'IGF-1 als 12 mesos. En estudis en animals, també hi troben una lleugera disminució al silenciar l'efecte de la grelina [685].

També està descrit l'efecte de la grelina en l'adipogènesi: potencia la lipoproteïna lipasa, redueix la sensibilitat a la insulina, estimula la proliferació dels pre-adipòcits, promou la diferenciació d'adipòcits, activa l'acetil-CoA carboxilasa, inhibeix la l'oxidació dels NEFA i suprimeix l'adiponectina [747-754]. Tot i que la grelina té efectes adipogènics, el greix total, subcutani i visceral correlaciona negativament amb la concentració sèrica de grelina. Aquesta podria ser deguda a que, un efecte a llarg termini, produeix una secreció pulsativa de l'hormona de creixement que és fortament lipolítica [755].

El metabolisme lipídic és un element central, que modula el balanç energètic sota els senyals de la grelina. A nivell hipotalàmic, a curt termini (però no a llarg termini), els efectes orexigènics de la grelina són mitjançats per AMP activat per kinases i UCP2, que provoquen canvis que, posteriorment, desencadenaran canvis en l'expressió de gens [107, 756]. A nivell central, la grelina també actua modulant la lipogènesi en l'adipós, a través del sistema nerviós simpàtic, en un sistema independent de l'hormona de creixement però dependent d'UCP2 [757, 758]. Durant el dejuni incrementa la concentració de grelina, estimulando la gana i facilitant el procés anabòlic, quan el menjar es converteix en disponible desencadena una resposta biològica que modula la eficiència del magatzem energètic (increment de la lipogènesi i inducció de la UCP2) en el teixit adipós blanc, que desplaça l'organisme d'un balanç energètic negatiu a un balanç energètic equilibrat, evitant el sobrepès o l'obesitat [757-759]. Aquest mecanisme és el primari, com a resposta al dejuni, sota les condicions

d'una dieta alta en greixos, incrementa excessivament el balanç d'energia positiu i la massa de greix, que podria encapçalar un estat nociu pro-obesogènic o diabètic [760, 761].

Molts estudis presenten pacients amb una alta concentració d'adiponectina després de la pèrdua de pes, tant amb els processos de cirurgia bariàtrica [762] i altres tècniques de pèrdua de pes, com ara les farmacològiques [480] i mètodes dietètics [631]. Withson i col·laboradors [738, 763] troben dades similars a les que presenten els nostres pacients sense comorbiditats als 12 mesos de la cirurgia. Aquests produeixen un gran increment en la concentració en sèrum d'adiponectina, respecte als DM+DL+ (100% vs 53,4%), però ambdós subgrups no presenten diferències estadísticament significatives entre la pèrdua de pes i la concentració d'adiponectina als 12 mesos post-cirurgia.

Aquesta hormona proteica (adiponectina) correlaciona molt ($p < 0,001$) amb el percentatge de disminució de l'IMC, amb el pes i amb el percentatge de disminució del greix total ($r=0,49$, $r=0,50$ i $r=0,31$, respectivament). Aquestes dades concorden amb les presentades per altres autors [414, 764, 765], on troben un augment més marcat d'aquesta hormona amb la intervenció de RYGB, respecte els processos restrictius. A més, també trobem correlació més alta i negativa amb el greix visceral ($r=0,42$, $p < 0,05$) que amb el greix subcutani ($r=0,28$, $p < 0,01$), tal i com han descrit altres grups [766].

Tot i que la majoria dels nostres pacients ja perden la resistència a la insulina a un mes post-cirurgia, la correlació amb l'adiponectina del HOMA-IR i l'insulina ($r=-0,34$, $r=-0,36$, $p < 0,001$, respectivament) no és significativa i negativa fins als 12 mesos. Aquesta relació es podria explicar de la mateixa manera en la que descriuen Swarbrick i col·laboradors [767], en que troben que la mesura de l'adiponectina total i l'oligomer d'alt pes molecular, incrementen 6 mesos post-RYGB, però que només els canvis en la molècula d'alt pes molecular són predictius en la millora del HOMA-IR. Alhora es produeix un increment de la

concentració d'adiponectina afavorint un estat anti-inflamatori i augment de la sensibilitat a la insulina.

L'adiponectina també participa com a mediador entre l'obesitat i la inflamació, l'expressió d'adiponectina disminueix en teixit adipós en l'obesitat i la diabetis tipus 2 [124, 768-770]. Sembla ser que la disminució del teixit adipós i la disminució de les citoquines pro-inflamatòries (TNF- α i IL-6) que poden inhibir la síntesis i secreció de l'adiponectina, podrien contribuir a un increment de la circulació d'adiponectina, seguit de la pèrdua de pes.

Coughlin i col·laboradors, descriuen que es necessita una reducció de pes, d'aproximadament un 10%, per produir millores en l'adiponectina, però, de la mateixa manera que el que nosaltres observem, no és fins que la pèrdua de pes és del voltant d'un 30%, que es produeix el més gran increment de l'adiponectina [769].

Una alta concentració de les sdLDL és un altre desordre lipídic relacionat amb la hipoadiponectinèmia. El principal contribuïdor en el plasma sembla ser un increment de la lipasa hepàtica i una disminució de l'activitat de lipoproteïna lipasa, les dues associades a una disminució de l'adiponectina en sèrum [771], aquest perfil és el que presentaven els nostres pacients a l'inici de l'estudi. L'índex de la relació triacilglicèrids/colesterol d'HDL s'ha reportat com a marcador de les partícules sdLDL [772]. Un 77% dels nostres pacients, a l'inici, presentaven una ràtio superior a 2 (valor discriminant recomanat inferior a 2), al mes post-cirurgia, aquest percentatge va pujar fins a 100% i després aquest va anar disminuint fins arribar als 12 mesos amb un 34,6%.

La IGF-1 és l'hormona activa en els teixits, i a més, ens permet controlar l'estat nutricional del pacient. La concentració sèrica d'aquesta hormona en els pacients obesos es mostra controvertit, alguns autors mostren valors normals [773], altres els mostren disminuïts [774] o, en nens, els mostren alts [775].

Tot i que la secreció de la hormona de creixement podria ser suprimida com a conseqüència del subministre d'energia, és una especulació que la hiposecreció de somatotropina podria intervenir en el manteniment del sobrepès, degut a que la hormona del creixement és una potent hormona lipolítica.

En els nostres pacients obtenim uns valors mitjans inicials i finals molt propers, però si observem pacient per pacient, la mitjana d'aquests és que hi ha un petit augment en la concentració de IGF-1 als 12 mesos postcirurgia de RYBG. Edén i col·laboradors [776] mostren que, als 12 mesos postcirurgia de RYBG, els seus pacients incrementen significativament la concentració d'hormona de creixement ($p < 0,001$) i d'IGF-1 ($p < 0,05$), en ambdós sexes, amb pacients que parteixen d'un IMC de 45 ± 6 kg/m² i, als 12 mesos 32 ± 6 kg/m². En aquest estudi, l'increment és significatiu i mostren una correcta recuperació de l'eix GH/IGF-1, després d'una massiva pèrdua de pes. Nosaltres, en canvi, trobem una disminució dels valors mitjans fins a $59,5 \pm 4,9$ ng/mL al primer mes post-cirurgia, al tercer mes aquest valor ja s'ha incrementat i als 12 mesos trobem aproximadament els mateixos valors que en el basal $99,4 \pm 8,3$ ng/mL amb un grup de pacients que a l'inici presenten un IMC de $48,8 \pm 0,9$ kg/m² i als 12 mesos un IMC de $29,0 \pm 1,6$ kg/m².

Es coneix que l'ingesta de proteïnes indueix un augment de la secreció d'insulina, la que a la vegada estimula la síntesi proteica. La quantitat i qualitat de proteïnes ingerides també modifica la concentració de IGF-1 plasmàtica unida a proteïnes (IGFBP) [777]. La disminució produïda al primer mes postcirurgia es va recuperant, gradualment, fins arribar a la recuperació total als 12 mesos, i podria anar lligada a l'estat nutricional, però els nostres pacients no presenten deficiència proteica, en cap moment del període estudiat (veure taula 12). Es pensa que les IGFBP participa en la modulació de l'activitat de la IGF-1, ja que la concentració plasmàtica de IGFBP-3 canvia paral·lelament a la de IGF-1 i disminueix quan hi ha deficiència de proteïnes. L'expressió gènica que regula la síntesi de IGFBP-1 pot

ser regulada per aminoàcids de la dieta, però aquest efecte és independent d'insulina i glucocortides [777]. Sembla ser que els valors, dins l'interval de referència, de la IGF-1 protegeixen contra les malalties cardiovasculars [778-780], la diabetis [781] i, en particular, si s'acompanyen amb valors de IGFBP-1 [780, 781] baixos o valors alts de IGFBP-3 [778]. Els factors nutricionals, l'hiperinsulinèmia deguda a l'obesitat visceral i diferències en la sensibilitat a l'HG han estat relacionats [782, 783]. S'ha observat, que la insulina estimula l'expressió a fetge de l'IGF-1 [784] i actua en el manteniment dels valors sistèmics de la IGF-1 i, controvertidament, la deleció del gen de l'IGF-1 produeix, a múscul, insensibilitat a la insulina [785].

Rajwani i col·laboradors han observat que l'increment dels valors circulants de IGFBP-1 milloren la sensibilitat a la insulina, promou la producció d'NO, baixa la pressió sanguínia i protegeix contra l'aterosclerosi [786].

4.15. Glucocorticoides

4.15.1. Hormona adrenocorticotropa o corticotropina (ACTH)

Aquesta hormona peptídica, produïda per la hipòfisi anterior, estimula la síntesi de corticosteroides a partir del colesterol. La secreció d'aquesta hormona segueix un ritme circadiari amb algun efecte del cicle son-vigília.

Com es pot observar en la figura 98, en tot l'estudi, la concentració plasmàtica de l'hormona es va mantenir dins els intervals de referència, a l'inici, presentaven una concentració de $28,2 \pm 2,4$ pg/mL, produint-se una variació estadísticament significativa als 12 mesos postcirurgia presentant una concentració mitjana de $13,9 \pm 1,1$ pg/mL.

Si observem la població estudiada pels subgrups (figura 99), ambdós presenten el mateix perfil i no s'observen diferències estadísticament significatives entre ells. Si que es pot observar que, a l'inici de l'estudi, el grup amb comorbiditats DM+DL+ presenta una mitjana de concentració de $20,1 \pm 5,2$ pg/mL respecte al grup DM-DL- que té $27,3 \pm 3,7$ pg/mL.

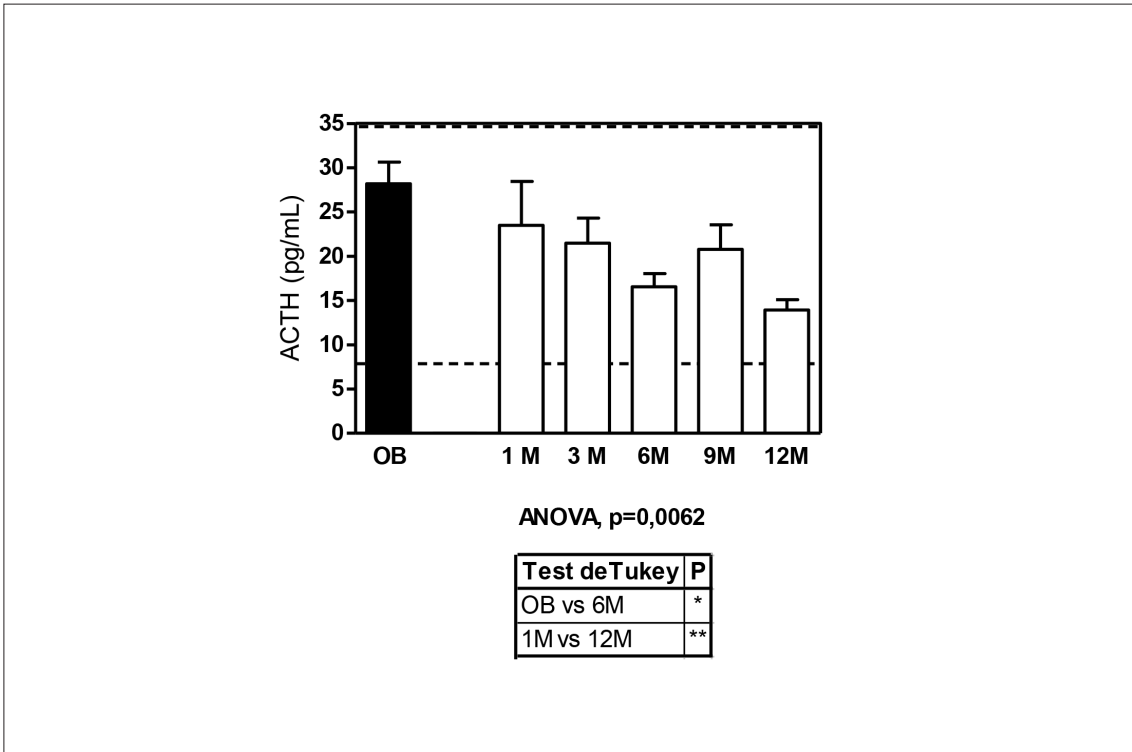


Figura 98. Evolució de la concentració de l'ACTH. Les línies discontinües indiquen el interval (valor inferior i superior) de referència. Estudi estadístic amb la prova paramètrica ANOVA i el post-test de Tukey al llarg del temps. Tres símbols $p < 0,001$, dos símbols $p < 0,01$ i un símbol $p < 0,05$.

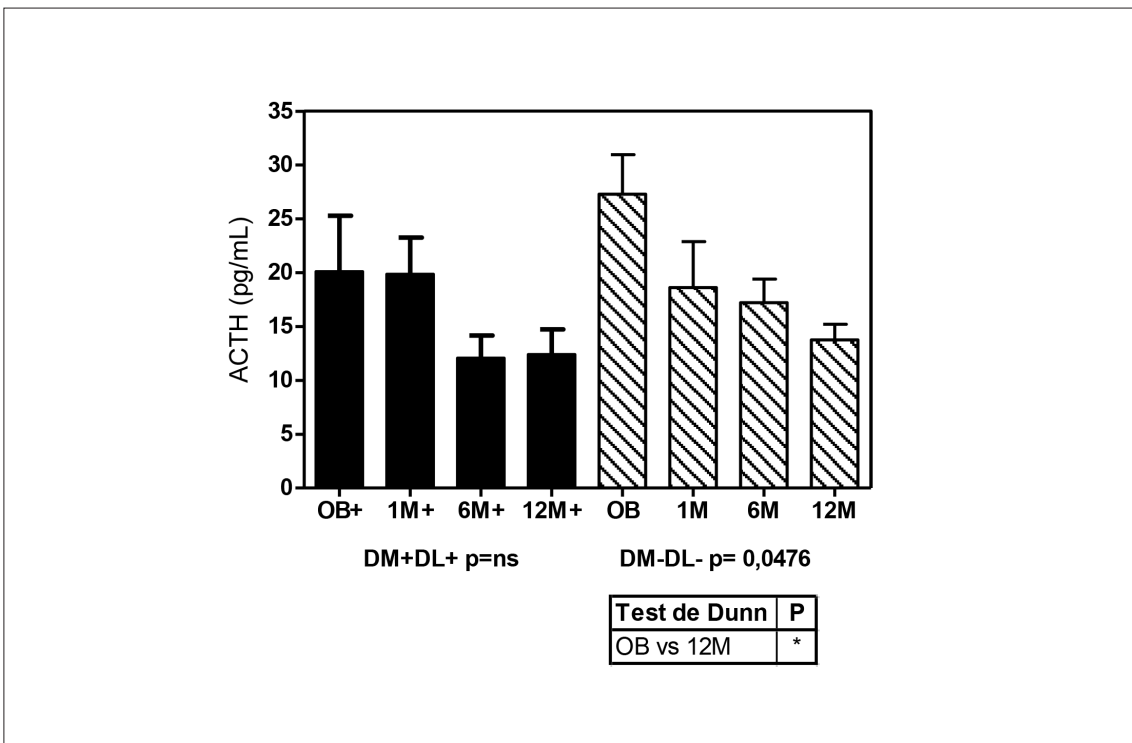


Figura 99. Evolució de la concentració de l'ACTH dels pacients que presenten les dues comorbiditats (DM+DL+ barres llises) i els pacients que no presenten cap de les dues (DM-DL- barres ratllades). Aplicació del test no paramètric Kruskal Wallis i el post-test de Dunn al llarg del temps tres símbols $p < 0,001$, dos símbols $p < 0,01$.

4.15.2. Cortisol

El cortisol és una hormona esteroïdal produïda per l'escorça suprarenal que correspon a l'entitat molecular 11 β ,17,21-trihidroxypregn-4-en-3,20-diona. La seva funció principal és controlar el metabolisme dels glúcids, estimulant la gluconeogènesi, i activar les vies antiestrés i antiinflamatòries de l'organisme. Està descrit que les concentracions plasmàtiques del cortisol segueixen als de la ACTH, amb un mínim de retràs en el temps. El ritme de secreció de la ACTH i el cortisol es mantenen constants i no s'alteren, encara que es produeixin modificacions considerables, tant en el medi intern com exògen.

La concentració del cortisol, com es pot veure en la figura 100, al llarg de l'estudi, no presenta variació significativa i en tot moment, igual que l'ACTH, es manté dins l'interval de referència. A l'inici de l'estudi, trobem una concentració mitjana de 15,2 \pm 10 μ g/dL i aquesta es manté estable fins als 12 mesos post-cirurgia, que trobem una mitjana de 12,6 \pm 0,6 μ g/dL.

Observant l'estudi per subgrups (figura 101), ambdós, presenten el mateix perfil estable dins l'interval de referència, i no s'observen diferències estadísticament significatives entre ells.

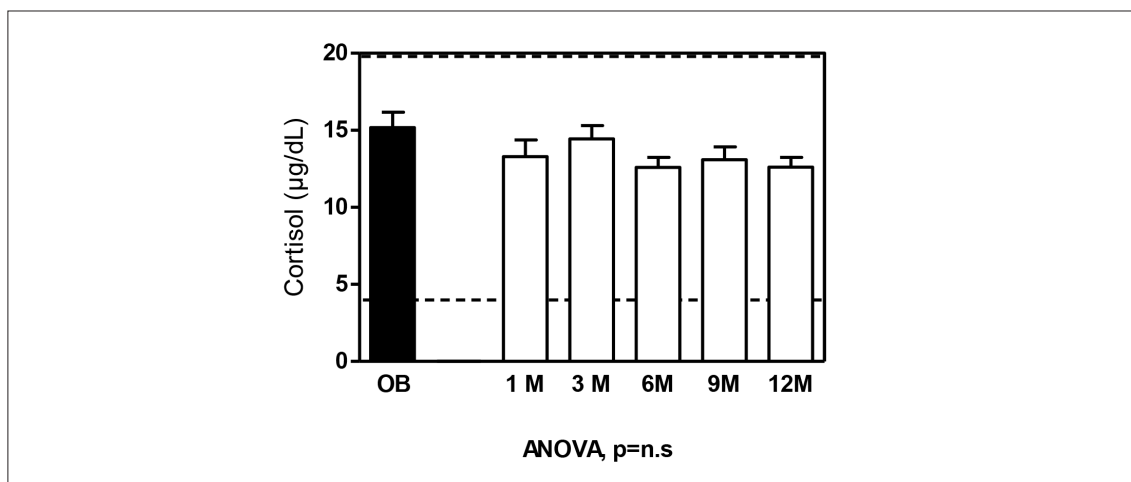


Figura 100. Evolució de la concentració de cortisol en sèrum. Les línies discontinües indiquen el interval (valor inferior i superior) de referència. Estudi estadístic amb la prova paramètrica ANOVA i el post-test de Tukey al llarg del temps. Tres símbols $p < 0,001$, dos símbols $p < 0,01$ i un símbol $p < 0,05$.

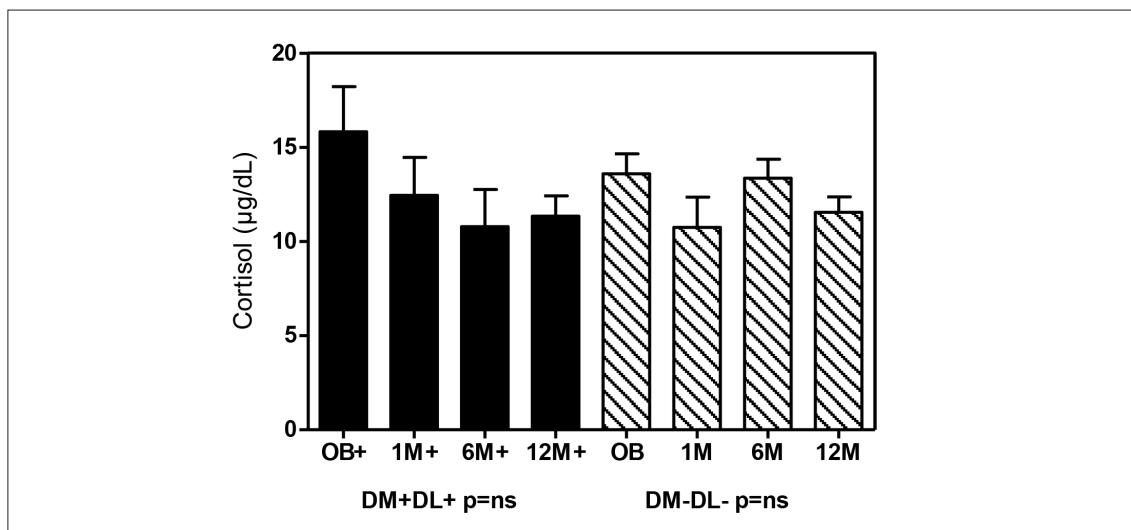


Figura 101. Evolució de la concentració de cortisol dels pacients que presenten les dues comorbiditats (DM+DL+ barres llises) i els pacients que no presenten cap de les dues (DM-DL- barres ratllades). Aplicació del test no paramètric Kruskal Wallis i el post-test de Dunn al llarg del temps tres símbols $p < 0,001$, dos símbols $p < 0,01$.

4.15.3. Discussió de l'eix hipofisari-suprarenal

Les dues hormones, corticotropina i cortisol, en tot l'estudi, es mantenen dins l'interval de referència i no s'observen alteracions en cap de les dues. L'oscil·lació que presenta l'ACTH als 6 i als 12 mesos podria anar associada a la presència de la síndrome de l'apnea obstructiva de la son que, a l'inici de l'estudi, afectava a un 60% dels nostres pacients. S'han descrit algunes alteracions hormonals que poden aparèixer en els malalts que presenten algun trastorn respiratori del son, però que no es reflexa en la concentració de cortisol en sèrum [265].

S'ha reportat, que els glucocorticoides estimulen l'ingesta a través d'una sèrie de complexes interaccions en diferents dianes, estimulen l'acció de pèptids orexigènics, com el NPY i AGRP [787, 788] i, alhora, també influencien la funció anorexigènica de la leptina [789], a la vegada que estimulen la secreció d'insulina del pàncrees [790].

Després d'un estrès agut, la sensació de gana és suprimida, aquesta anorèxia actua a través de la via central, a través d'un mecanisme mediat per la CRH (hormona alliberadora de corticotropina) [791]. Però l'estrès crònic, pot contribuir a

ser propens a l'obesitat, via glucocorticoides, augmentant la sensació de gana i particularment amb els aliment grassos [792]. Malgrat això, els glucocorticoides també juguen un paper en la regulació de l'homeòstasi dels lípids, la mobilització de lípids del teixit adipós i el dipòsit i magatzem de greixos, a través de l'activació de la lipasa sensible a hormones (HSL) i potenciant l'activitat LPL [793]. L'excés de glucocorticoides s'ha associat, en humans, amb acumulació de greix visceral [84], on els receptors de glucocorticoides hi són en més densitat que en altres teixits adiposos [794]. A més, s'ha trobat, que el tipus I de l'enzim 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa, que genera glucocorticoides actius a partir dels inactius en els teixits, és àmpliament expressat, en la seva major part, en el fetge i, en menor nivell, en el teixit adipós visceral i subcutani. Estudis previs relacionats amb l'activitat i expressió de la 11- β HSD1 en pacients obesos han donat resultats amb difícil interpretació, alguns troben activitat reduïda en el fetge dels pacients obesos, comparat amb els pacients normopès [795-797], altres, no han trobat diferències [798, 799]. També s'ha detectat que l'activitat d'aquest enzim incrementa després de la pèrdua de pes [800]. Tot i així, la concentració de cortisol circulant i dinàmic en el eix adrenal és bàsicament normal o disminuït en l'obesitat idiopàtica. En els individus obesos s'ha descrit que, tant la producció, com la taxa d'eliminació de cortisol en orina es troben augmentades i quan es valora el cortisol plasmàtic es troben nivells normals [801] o disminuïts [802], fets coincidents amb els nostres resultats. Torrecilla i col·laboradors han demostrat una sobreexpressió específica dels gens involucrats en la regeneració local de corticoides, com el 11- β HSD1 i els seus receptors, donant suport al concepte que, l'hipercortisolisme local hepàtic contribueix al desenvolupament de la síndrome metabòlica en els pacients obesos mòrbids [803]. En el nostre grup hem trobat, com en daltres estudis [804, 805] que l'expressió mRNA del 11- β HSD1 es troba significativament elevada en el teixit subcutani i en el visceral dels pacients obesos, encanvi en el teixit hepàtic no es troben diferències amb els pacients normopès.

4.16. Factors predictius en la pèrdua de pes un any post cirurgia RYGB

En l'anàlisi de dades hem pogut observar que el nostre grup de pacients sotmesos al bypass gàstric, perden pes i alhora milloren les comorbiditats associades: *diabetes mellitus* tipus 2, la resistència a la insulina, la dislipèmia i l'esteatosi hepàtica, entre d'altres, al mateix temps que milloren la seva qualitat de vida, tal i com s'ha descrit en la bibliografia [282]. Tot i que en el nostre grup de pacients la majoria tenen una exitosa pèrdua de pes (definida com un excés de pèrdua de pes > 50%, amb una pèrdua màxima de 70 kg i una mínima de 27,5 kg als 12 mesos) després de la cirurgia, degut a l'heterogeneïtat dels pacients, potser podríem trobar algun paràmetre (variables explicatives) que ens permetés predir o definir, aquells pacients candidats que perden més pes al final dels 12 mesos estudiats.

En les dades publicades [283] hi ha un significatiu percentatge de pacients (15-20%), tot i que minoritari, que no aconseguen obtenir aquest objectiu de més del 50% de la pèrdua de l'excés de pes. Aquest efecte del fracàs de pèrdua de l'excés de pes és probablement multifactorial i involucra diferents factors, com l'educació dels pacients i les seves característiques físiques i magnituds biològiques. Alguns factors no es poden modificar, com ara l'edat, el sexe i algunes comorbiditats però si que podria haver-hi **factors predictius** que ens podrien descriure quines d'aquestes característiques serien definides com el perfil ideal per ser sotmesos a la RYGB, i obtenir els millors resultats respecte a la pèrdua de pes.

Definim com:

- pèrdua absoluta de pes (PAP) la diferència entre: Pes inicial- Pes final
- pèrdua de pes percentual (PPp): $(PAP/pes\ inicial) * 100$
- Disminució excés de pes (DEP): Excés pes final-Excés de pes inicial

- Disminució d'excés de pes percentual (DEPp): (disminució excés de pes/ excés de pes inicial) per 100

(el pes teòric de cada pacient s'ha agafat de les taules de la Metropolitan Life Insurance Company [318])

Com hem dit anteriorment (taula 7), els pacients als 12 mesos post cirurgia presenten mitjana de pèrdua absoluta de pes de $46,9 \pm 2,1$ kg (figura 102), i una pèrdua de pes relatiu del 36% (amb un mínim del 24% i un màxim del 51,7%). Si analitzem les dades de pèrdua d'excés de pes (taula 7) tenim una mitjana de 46 ± 2 kg que expressat en percentatge relatiu de pèrdua d'excés de pes, figura 103, trobem que els nostres pacients presenten una reducció mitjana del 70% (amb un mínim del 42% i un màxim del 108%). Només tres dels nostres pacients amb un 42,2%, 47,4% i un 48,9% no assolirien l'objectiu de més del 50% de la pèrdua de pes passats el període de 12 mesos, és a dir, un 8,8% del grup de pacients estudiats assoliria l'objectiu marcat de pèrdua de pes després del bypass. S'ha reportat que en un 10-30% dels pacients sotmesos a cirurgia bariàtrica no arribarien a l'èxit de pèrdua de pes [305, 381, 806, 807]. Cal esmentar que, la bibliografia descriu que amb les tècniques de cirurgia bariàtrica de tipus mixta, s'observen pèrdues notables de pes mantingudes a llarg termini d'entre el 60-75% de l'excés de pes en un període de 5 anys de seguiment [294, 806].

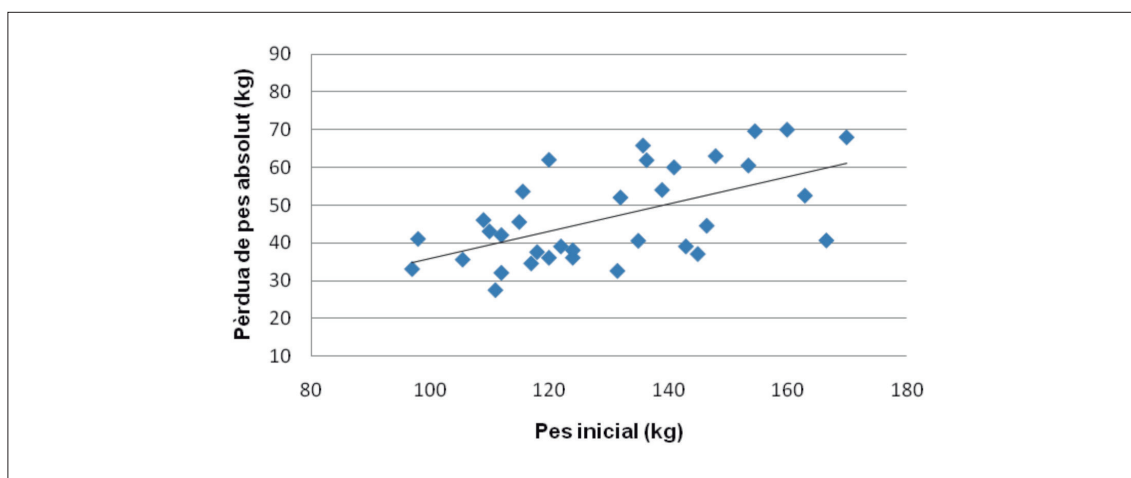


Figura 102. Relació entre la pèrdua de pes inicial a 1 any postcirurgia. Expressat com a pèrdua de pes absolut (kg).

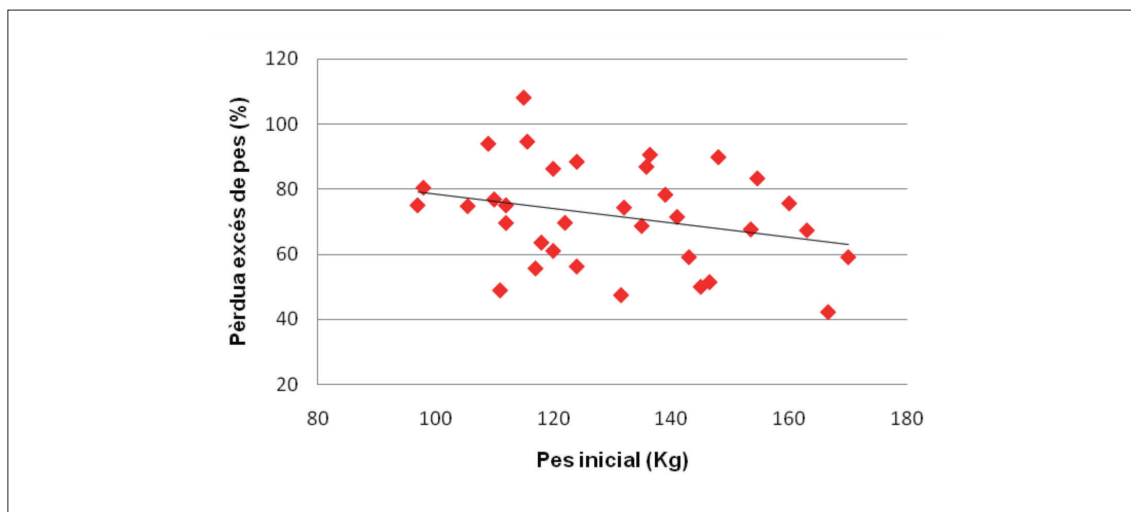


Figura 103. Relació entre el pes inicial del grup de pacients i la pèrdua de l'excés de pes. Expressat com a pèrdua d'excés de pes en percentatge (%).

4.16.1. Relació entre la pèrdua de pes i la pèrdua d'excés de pes i els factors precirurgia

- **Anàlisi univariant**

La disminució de l'excés de pes (DEP) s'ha mesurat respecte l'excés de pes calculat amb les taules de la Metropolitan Life Insurance Company. La relació dels factors precirurgia amb pèrdua de pes absoluta (PAP), la pèrdua de pes percentual (PPp) i el disminució d'excés de pes percentual (DEPp) en l'anàlisi univariant es descriu en la taula 13. Aquelles magnituds significatives que augmentarien o disminuirien la pèrdua de pes s'especifiquen en negreta i amb un asterisc (*) quan $p \leq 0,05$.

La corticotripina i el PAI són estadísticament significatius i correlacionen de manera positiva amb la pèrdua de pes absolut i en la pèrdua d'excés de pes percentual i el colesterol d'HDL correlaciona de manera negativa i és també significatiu.

- **Regressió lineal múltiple**

Amb les magnituds estudiades i mitjançant una anàlisi de regressió lineal múltiple, s'han identificat aquells factors predictius que, combinats, podrien dissenyar el millor perfil d'individu obès mòrbid candidat a la cirurgia de bypass

FACTOR	PAP		PPp		DEP	
	R	Pvalor	R	Pvalor	R	Pvalor
Hematies	0,129	0,512	0,174	0,375	0,199	0,329
Leucocits	0,208	0,287	0,088	0,655	0,081	0,693
Cortisol	0,144	0,457	0,009	0,963	-0,001	0,996
ACTH	0,104	0,599	0,061	0,758	0,396	0,045 *
Plaquetes	0,053	0,790	0,251	0,198	0,180	0,379
Glucosa	-0,196	0,318	-0,180	0,358	0,089	0,666
ALT	0,254	0,201	-0,007	0,974	-0,081	0,702
Fibrinogen	0,052	0,787	0,020	0,918	-0,162	0,421
PAI	0,458	0,021 *	0,298	0,148	-0,010	0,962
DM+ DL+	-0,195	0,302	-0,016	0,935	0,106	0,591
Adiponectina	-0,009	0,963	0,183	0,350	-0,089	0,667
Colesterol_HDL	-0,245	0,210	-0,190	0,333	-0,453	0,020 *
Insulina	0,251	0,188	0,017	0,930	-0,001	0,997
Leptina	-0,027	0,890	0,040	0,840	-0,154	0,451
CRP	-0,181	0,358	-0,113	0,568	-0,021	0,917
Temps_de protrombina	0,132	0,503	0,059	0,766	0,236	0,245

Taula 13. Anàlisi univariant, relació de les magnituds biològiques basals amb la pèrdua de pes absoluta i pèrdua de pes percentual i amb la pèrdua d'excés de pes. PAP: pèrdua de pes absoluta, PPp: pèrdua de pes percentual, disminució de l'excés de pèrdua de pes (DEP) . Un asterisc p ≤ 0,05.

gàstric, i en els que podriem obtenir l'eficàcia més gran de la cirurgia respecte a la pèrdua de pes, millorant, alhora, la qualitat de vida del pacient.

L'anàlisi s'ha realitzat amb totes les variables descrites en els resultats, encara que a les taules només s'han transcrit aquelles que en els models augmenten o disminueixen de forma significativa i independentment de la pèrdua de pes absolut (PAP), la pèrdua de pes percentual (PPp), disminució excés de pes (DEP) i el disminució d'excés de pes percentual (DEPp).

Seguidament, presentem tres taules (de la 14 a la 16, inclosa) que recullen els factors relacionats amb la pèrdua de pes absolut i la pèrdua de pes percentual

(PAP i PPp, respectivament). En elles es recullen combinacions de diferents variables complementàries. A les taules 17 i 18 presentem dos taules mes que resumeixen els factors relacionats amb la disminució excés de pes (DEP) i el disminució d'excés de pes percentual (DEPp). Aquelles magnituds i/o paràmetres significatius que augmentarien o disminuirien la pèrdua de pes s'especifiquen amb un asterisc (*) quan $p \leq 0,05$.

Tot i que els individus poden perdre molt pes absolut, poden tenir dificultats per arribar al seu pes ideal, per això s'ha realitzat la comparació amb la pèrdua de pes i la pèrdua d'excés de pes. Aquesta discrepància pot ser problemàtica alhora de transmetre la informació al pacient sobre la pèrdua de pes esperada, tot i que sembla que per l'avaluació i el seguiment, la pèrdua de pes absoluta és més fàcil per la interpretació del pacient.

- **Relació amb la pèrdua de pes**

Es presenten 3 models alternatius associats amb un grup de variables explicatives relacionats amb la PAP i la PPp i 2 models diferents amb variables explicatives diferents relacionades amb la DEP i DEPp.

En la taula 14 s'observa el model d'anàlisi regressió lineal múltiple per avaluar quines variables són predictores de la pèrdua de pes percentual (PPp). S'observa que les variables independents que augmenten de forma significativa la pèrdua de pes percentual són: el recompte d'hematies i la concentració de cortisol, mentre que el valor de la glucosa i la d'alanina-aminotransferassa basal provoquen una menor pèrdua de pes percentual.

En la taula 15 s'observa el model de regressió lineal múltiple que inclou diverses variables que recullen els factors que poden estar relacionats directament amb la pèrdua de pes percentual (PPp). En aquest model hem trobat associades amb la pèrdua de pes percentual 3 variables explicatives significatives, una concentració més alta basal d'adiponectina i un major recompte de plaquetes

variable	PPp	
	β	S.E.
Hematies	11,768	3,989
Leucòcits	-1,41	0,822
Cortisol	1,02*	0,457
ACTH	0,135	0,11
Plaquetes	0,035	0,028
Glucosa	-0,09*	0,039
ALT	-0,336*	0,139
Fibrinògen	-2,694	2,713
PAI-1	0,036	0,017

Taula 14. Anàlisi de regressió lineal múltiple, factors predictius independents de les magnituds biològiques basals amb la pèrdua de pes percentual (Model 1). PPp, pèrdua de pes percentual; S.E., error estàndard; R^2 0,524. Un símbol asterisc $p \leq 0,05$.

incrementen la pèrdua de pes percentual, i un increment basal d'una unitat de colesterol HDL disminueixen la pèrdua de pes en 0,408 punts percentuals.

variable	PPp	
	β	S.E.
DM+DL+	-4,504	3,584
Hematies	4,252	2,714
Adiponectina	0,643*	0,258
Cortisol	0,558	0,357
Plaquetes	0,07*	0,027
Colesterol HDL	-0,408*	0,19

Taula 15. Anàlisi de regressió lineal múltiple, factors predictius independents de les magnituds biològiques i de les característiques clíniques basals amb la pèrdua de pes absoluta i pèrdua de pes percentual (Model 2). PPp, pèrdua de pes percentual; S.E., error estàndard; R^2 0,379. Un símbol asterisc $p \leq 0,05$.

El tercer model regressió lineal múltiple que inclou diverses variables, magnituds i característiques biològiques basals es presenten a la taula 16 a on s'exposen els factors que poden estar relacionats directament amb la pèrdua de pes absolut i la pèrdua de pes percentual. En aquest model hem trobat associades

amb la pèrdua de pes absolut 5 variables: una concentració més alta basal d'insulina, cortisol i un major recompte de plaquetes incrementen la pèrdua de pes absoluta, i la presència de les comorbiditats (DM+DL+) i un major valor de CRP basal disminueixen la pèrdua de pes absoluta.

variable	PAP		PPp	
	β	S.E.	β	S.E.
DM+DL+	-18,87*	7,254	-10,417*	4,469
Insulina	0,581*	0,211	0,239	0,13
Cortisol	2,727*	0,971	2,091	0,598
Hematies	10,528	6,362	11,921*	3,92
Leucòcits	-3,354	1,811	-2,709*	1,116
Leptina	0,179	0,126	0,115	0,078
CRP	-1,149*	0,376	-0,741*	0,232
Plaquetes	0,112*	0,051	0,081*	0,031
ALT	-0,3	0,252	-0,412*	0,155
T. Protrombina (seg.)	5,367	3,113	3,487	1,918

Taula 16. Anàlisi de regressió lineal múltiple, factors predictius independents de les magnituds biològiques i de les característiques clíniques basals amb la pèrdua de pes absoluta i pèrdua de pes percentual (Model 3). PAP, pèrdua de pes absoluta; PPp: pèrdua de pes percentual; S.E., error estàndard; R^2 0,543 (PAP) i R^2 0,52 (PPp). Un asterisc símbol $p \leq 0,05$.

• Relació amb la pèrdua d'excés de pes

En l'anàlisi de regressió lineal múltiple per avaluar les variables predictores de la màxima pèrdua de l'excés de pes absolut en els pacients sotmesos a cirurgia bariàtrica, s'observa, en la taula 17, que les variables independents amb significativitat són: el greix total de l'individu, que incrementa l'excés de pes absolut amb un 0,507, i la concentració basal de colesterol d'HDL que s'associa independentment i negativament, amb la pèrdua d'excés de pes absoluta amb un 0,774.

variable	DEP	
	β	S.E.
Greix total	0,507*	0,121
Insulina	0,041	0,165
Hematies	9,333	4,623
Leucòcits	-0,992	0,992
Leptina	0,064	0,111
Cortisol	0,867	0,467
CRP	-0,264	0,202
Plaquetes	0,037	0,031
Colesterol total	-0,031	0,063
Colesterol HDL	-0,774*	0,359

Taula 17. Anàlisi de regressió lineal múltiple, factors predictius independents de les magnituds biològiques i de les característiques clíniques basals amb la pèrdua d'excés de pes absolut i pèrdua d'excés de pes percentual (Model 4). DEP, disminució excés de pes; S.E., error estàndard; R^2 0,73. Un símbol asterisc $p \leq 0,05$.

El model de regressió lineal múltiple amb un altre grup de variables explicatives de la disminució de l'excés de pes absolut. S'observen la presència de 6 variables que explicarien positivament i d'una manera significativa l'excés de la pèrdua de pes. Aquests són: la quantitat de greix total de l'individu, la concentració d'insulina, el recompte d'hematies, la concentració basal de cortisol, el recompte de plaquetes i temps de protrombina en segons. Aquestes variables augmentades incrementarien la pèrdua de l'excés de pes. L'efecte negatiu el presenten les variables explicatives del recompte de leucòcits, la concentració de CRP basal i la concentració de colesterol HDL, aquestes disminuirien de forma significativa la pèrdua de l'excés de pes absolut.

Pel que fa a la disminució de l'excés de pes percentual, en la taula 18, trobem que hi ha 7 variables explicatives que augmentarien de forma significativa la pèrdua d'excés de pes percentual. Aquestes són: la concentració basal d'insulina, el recompte d'hematies, la concentració de leptina, la concentració de cortisol, la concentració de corticotropina basal, el recompte de plaquetes i el temps

de protrombina en segons. Disminuint la pèrdua d'excés de pes percentual les variables explicatives són: el recompte de leucòcits, la concentració basal de CRP, la concentració basal de PAI-1 i la concentració basal de colesterol HDL.

variable	DEPp	
	β	S.E.
Greix total	-0,216	0,136
Insulina	0,739*	0,195
Hematies	12,132*	5,091
Leucòcits	-6,911	1,407
Grelina	0,065	0,053
Leptina	0,389*	0,123
Cortisol	1,694*	0,552
ACTH	0,575*	0,174
CRP	-0,918*	0,261
Plaquetes	0,126*	0,035
PAI-1	-0,083*	0,024
T. Protrombina (seg.)	13,452*	2,888
Colesterol Total	0,015	0,07
Colesterol HDL	-1,016*	0,385

Taula 18. Anàlisi de regressió lineal múltiple, factors predictius independents de les magnituds biològiques i de les característiques clíniques basals amb la pèrdua d'excés de pes absolut i pèrdua d'excés de pes percentual (Model 5). DEPp, disminució d'excés de pes percentual; S.E., error estàndard; R² 0,915. Un asterisc p ≤ 0,05.

4.16.2. Discussió factors predictius

Els factors predictius ens permetrien millorar els efectes de la cirurgia bariàtrica en les unitats d'obesitat mòrbida i identificar les variables que poden predir els resultats en els pacients avaluats en un programa de cirurgia per la pèrdua de pes i poder seleccionar els millors candidats a ser sotmesos a un *bypass* gàstric en Y-de-Roux. Hem de citar l'escassetat d'articles publicats relacionats amb els factors predictius de la cirurgia bariàtrica i que la majoria dels autors que han estudiat les variables que intentarien explicar l'èxit de la cirurgia bariàtrica ho han determinat amb la disminució d'excés de pes percentual (DEPp).

En l'anàlisi de regressió lineal múltiple trobem que la concentració basal de glucosa i la concentració d'alaninotransferassa són independentment i negativament associades amb la pèrdua de pes percentual (0,09 i 0,336 punts percentuals). Aquests efectes negatius són baixos, però si que ens permet veure una tendència de la variable explicativa. El grup de Coupaye i col·laboradors [367], amb un grup de 123 individus, troben una relació negativa amb la pèrdua de pes absoluta i el tractament diabètic, però no amb la glicèmia en dejuni basal, i ho justifiquen amb el fet de que és el tractament el que influiria amb la pèrdua de pes. Cal afegir, que en el nostre grup de pacients trobem diferències estadísticament significatives entre els grups que presenten comorbiditats i els que no en presenten (aquests tenen un lleuger increment de pes precirurgia, tot i que no és significatiu) i, passat un mes de la cirurgia, tot i que la tendència és a disminuir, la diferència entre els dos grups si que és significativa. Hem de citar que l'estudi de Carbonell i col·laboradors [395] no troben diferències en el pes precirurgia entre els pacients diabètics i no diabètics. La concentració de glucosa alta està relacionada amb la presència de resistència a la insulina o amb la presència de la comorbiditat de diabetis i aquest fet podria interferir en l'efecte sobre la pèrdua de pes en aquest tipus de pacients però com hem comentat el grup de Coupaye no troben correlació.

Una concentració ALT alta podria estar relacionada amb la comorbiditat de fetge gras i aquesta podria influir en que l'efecte de la cirurgia en aquests pacients fos negatiu per una pèrdua ràpida de pes, tot i la millora de la comorbiditat, aquesta magnitud afectaria negativament en l'efecte de la cirurgia.

En aquest model de regressió trobem una influència positiva amb el recompte d'hematies i la pèrdua de pes percentual, una variable explicativa que influiria en 11 punts percentuals. Aquesta magnitud en els nostres pacients, sempre es troba dintre els intervals de referència, aquesta variable es podria portar a terme amb aquells pacients que presentessin valors de recompte d'hematies molt

propers a l'interval inferior de referència intentant corregir farmacològicament aquests valors, per tal d'augmentar aquest recompte abans de la cirurgia i millorar els efectes d'aquesta magnitud sobre el bypass y la pèrdua de pes. Possiblement, aquest efecte seria degut a que els pacients es trobarien en millors condicions físiques i el metabolisme es podria adaptar més fàcilment als efectes de la cirurgia. Cal recordar, tal i com hem citat anteriorment, i seguint les recomanacions, que degut al dèficit d'absorció produïda per la cirurgia de RYGB, a les nostres pacients premenopàusiques se'ls hi administra vitamina B12 i ferro per evitar l'anèmia postcirurgia.

En el model d'anàlisi de la taula 16 de regressió múltiple trobem que la presència de les dues comorbiditats, dislipèmia i diabetis, i la concentració basal de CRP estan associades d'una manera independent i negativa amb la pèrdua de pes absolut. Per tant, aquells pacients, obesos mòrbids, sense morbiditats, anomenats "metabòlicament sans", sense la presència d'inflamació i sense fetge gras respondrien millor a la pèrdua de pes.

Molts autors han trobat que la diabetis mellitus està independentment associada amb una pobre pèrdua de pes tot i que la majoria d'estudis la relacionen amb la DEP en percentatge i no amb la PAP [369, 381, 382, 384, 395, 808]. Ortega i col·laboradors també troben una influència negativa de la diabetis en la pèrdua de pes, després de la cirurgia bariàtrica, però en la inclusió en el model la variable HbA1c troben que l'estat de diabètic no està associat amb la pèrdua d'excés de pes. Això ens podria indicar que l'explicació entre els diabètics i els no diabètics podria anar relacionada amb les diferències amb el control metabòlic, un individu mal controlat i per tant amb una HbA1c més alta, influiria negativament en la pèrdua de l'excés de pes [368]. Com hem comentat anteriorment, el grup de Coupaye [367], troben una relació negativa amb el tractament de la diabetis, i no amb la diabetis, com a comorbiditat, amb la pèrdua de pes, però aquesta influència es veuria afectada només en aquells tractaments com

la insulina o la sulfonilurea, que també incrementen la concentració d'insulina i aquesta és una hormona lipogènica. En el nostre grup de pacients, tots, excepte un que portava pautat insulina, la resta anaven tractats amb metformina, i, per tant, la concentració d'insulina no estaria influïda pel tractament.

El poc número de pacients diabètics que tenim no ens permet treure conclusions, però sí que ens permet veure la tendència en el nostre grup de pacients estudiats. Campos i col·laboradors també presenten que els pacients que reben tractament amb insulina, abans de la cirurgia, també tenien poca pèrdua de pes, comparat amb els individus no diabètics [369], però el grup de Melton i col·laboradors [381] no troben diferències en la pèrdua de pes, entre els diferents tractaments en un grup de 147 individus diabètics.

Malgrat el possible pobre potencial en la pèrdua de pes dels pacients diabètics, el bypass gàstric és efectiu en la remissió de la diabetis mellitus tipus 2 i podria ser una eina per aquells pacients que no estan controlats [428].

La dislipèmia també està associada negativament amb la pèrdua de pes, hi ha pocs estudis que relacionin aquests factors predictius amb la dislipèmia, però sí que hi ha dos estudis que ho han relacionat amb la concentració basal de triacilglicèrids; l'estudi de Ortega [368] ho relaciona negativament i el grup de Lee i col·laboradors, en canvi, relaciona una alta concentració de triacilglicèrids amb una gran èxit de pèrdua de pes [809].

En el aquest model multivariant també trobem com a factor predictiu de pèrdua de pes negatiu a la CRP; cada unitat de concentració de CRP reduiria en un 1,149 punts percentuals la pèrdua de pes. Aquesta influència negativa podria està relacionada amb l'estat inflamatori dels pacients i la capacitat de produir citoquines del teixit adipós, que augmentaria la resistència a la insulina i dificultaria el metabolisme al teixit adipós cap a la seva normalització. Això es relacionaria amb el que hem descrit anteriorment, que la CRP entre els pacients

que presenten i no presenten comorbiditats, tot i no presentar diferències estadísticament significatives, s'observa una tendència de concentració més alta en aquells pacients que presenten comorbiditats (DM+DL+), i per tant, en aquests la pèrdua de pes també seria més difícil.

La concentració d'insulina estaria associada positivament amb la pèrdua de pes en aquesta influència, es podria especular, tal i com han fet altres autors, que la resistència a la insulina milloraria amb la pèrdua de pes i, per tant, aquesta millora promouria un benefici en el metabolisme del teixit adipós per l'efecte lipogènic de la insulina [810]. Contràriament, Ortega i col·laboradors no troben associació independent amb la concentració de CRP ni amb la concentració d'insulina basal [368].

Pel que fa als models de regressió múltiple lineal relacionats amb la pèrdua d'excés de pes, trobem dos variables explicatives que influiria en aquesta pèrdua. El greix total de l'individu tindria un efecte independent positiu en la pèrdua de l'excés de pes en la cirurgia de bypass. Contràriament al que descriuen Robert i col·laboradors [370], que troben que un factor predictiu significatiu per la pèrdua de l'excés de pes seria un alt percentatge de massa magra en l'individu preoperatori, i aquesta postulació també està validada per altres autors [399, 811], emfatitzant la importància d'una activitat física regular després de la cirurgia bariàtrica [812]. Ortega i col·laboradors troben una significació negativa del IMC, però positiva amb el perímetre de la cintura i la pèrdua d'excés de pes; fet que podria estar relacionat amb la relació positiva i la quantitat de greix total de l'individu que trobem en els nostres pacients. Ja hem vist en la discussió de resultats, que els nostres pacients que no presenten comorbiditats pesen més i alhora perden més pes, per tant hauríem de combinar els pacients amb més greix total però metabòlicament més eficients que serien els que obtindrien més benefici de la cirurgia.

La concentració alta de HDL influiria negativament en la pèrdua de l'excés de pes, tot i que, altres autors no troben associació independent amb el colesterol to-

tal en el seu model dissenyat [368], nosaltres el trobem en el colesterol d'HDL. Cal recordar, que els nostres pacients en els valors precirurgia del colesterol d'HDL, es troben per sobre del nostre valor discriminant, i per tant, aquesta relació negativa, seria sempre mantenint els valors de colesterol d'HDL dins d'uns valors d'objectiu terapèutic normalitzat, parlariem d'un equilibri del metabolisme lipídic.

En l'últim model que presentem en la taula 18, observem que la quantitat de greix total, la concentració d'insulina basal, el recompte d'hematies i el cortisol, tornarien a influir significativament i positiva amb la DEP i la significació negativa la obtindríem amb la concentració de CRP i el colesterol d'HDL. A més a més, en aquest model, i amb significació negativa sobre la DEP percentual trobem el recompte de leucòcits i la PAI-1. Ambdós paràmetres relacionats amb l'estat inflamatori del pacient, junt amb la concentració de CRP. En canvi la concentració de leptina seria una variable explicativa significativa i positiva sobre la DEP percentual, evidentment s'haurien d'ampliar els estudis però en estudis en animals s'ha observat que la leptina prevé la disminució de la despesa energètica després de reduir l'ingesta [813].

Podríem resumir els resultats de l'anàlisi de la regressió múltiple conclouent que el recompte d'hematies, la concentració d'insulina o la del cortisol basal podrien influir en la pèrdua de pes positiva, en canvi la concentració de glucosa, la d'ALT, la de CRP i la presència de comorbiditats tindrien un efecte negatiu en la pèrdua de pes.

Pel que fa a la pèrdua d'excés de pes tindrien la mateixa significació positiva: la concentració d'insulina, el cortisol, el recompte d'hematies i, afegiríem, la concentració basal de leptina. Com variables explicatives negatives també trobem: el recompte de leucòcits, la concentració de CRP, la PAI-1 i el colesterol HDL.

En el total de variables que hem estudiat en la influència de la disminució de pes trobem que, els factors predictius sobre la pèrdua de pes i sobre la pèrdua

d'excés de pes són diferents. Es podria donar el cas, com descriu Coupaye i col·laboradors [367], en que una mateixa variable, com un alt IMC, té un efecte positiu en la pèrdua de pes absolut però alhora dificulta arribar al pes ideal perquè té un efecte negatiu sobre la pèrdua d'excés de pes percentual. La influència sobre aquests dos paràmetres (pèrdua de pes absoluta o pèrdua de d'excés de pes) ens podria fer analitzar quin d'aquests dos tindria més força en la remissió de les comorbiditats.

En el nostre estudi no trobem cap variable que influeixi positivament en la PAP i negativament en el DEP, en canvi Coupaye i col·laboradors [367] troben que el IMC correlaciona positivament amb el PAP i negativament amb el DEP (calculat igual que nosaltres) i en canvi no troben altres factors que influeixin en el DEP. Altres autors prèviament ja havien relacionat un alt IMC amb un mínim de pèrdua d'excés de pes després de la cirurgia de bypass [378, 381, 383, 384, 808], en canvi nosaltres no hi trobem significació igual que altres autors [369, 809, 814].

Hem de dir que altres autors troben una correlació independent i negativa amb el PAP, amb el gènere i amb l'edat en un anàlisi multivariant. La relació que descriuen alguns autors amb l'edat és negativa, és a dir com més joves millors pèrdues d'excés de pes obtindrien [368].

Alguns troben una significació positiva amb la pèrdua de pes i el sexe masculí, és a dir els homes perden més pes que les dones [381, 384, 815], altres que les dones perden més que els homes [381, 816] o que, com nosaltres, no troben diferències entre sexes [383, 809, 817]. Possiblement, aquesta falta de significació dels gèneres podria anar relacionada amb el número insuficients d'homes del nostre estudi.

Identificar les característiques específiques que podrien predir els resultats de la pèrdua de pes per cada individu amb obesitat mòrbida, podria ser un punt

per avaluar durant el programa precirurgia i per la selecció dels pacients candidats a la cirurgia de bypass gàstric.

Tot i les limitacions d'aquest estudi, pel baix número de pacients, no ens permet concloure, però si ens permet veure la tendència de la influència de les variables en els pacients sotmesos a cirurgia bariàtrica, i el possible plantejament d'un assaig clínic per verificar les variables explicatives que acabem de descriure. Es pot pensar que el temps d'estudi d'un any és curt, però en molts estudis es considera el nadir de la pèrdua de pes i és un bon període de temps per reclutar i analitzar la informació i comparar amb altres estudis publicats. S'haurien de realitzar més estudis per veure les diferències entre les diferents magnituds implicades en l'estudi i el seu efecte sobre la pèrdua de pes. Com hem pogut veure al llarg d'aquest treball, la pèrdua de pes va relacionada amb la remissió de les comorbiditats associades i la millora de la qualitat de vida d'aquests individus.

Molts estudis han reportat una significant pèrdua de pes després del bypass gàstric, però en la pràctica clínica hi ha discrepàncies observades entre els pacients avaluats en els diferents estudis publicats. Aquests factors que influeixen en la variació individual estan poc estudiats.

En el nostre estudi no s'ha inclòs l'anàlisi dels hàbits dietètics, variables psicològiques, estatus socioeconòmic, l'activitat física després de la cirurgia, que també podrien influir com a factors predictius, i ens permetrien millorar la selecció dels pacients i desenvolupar cirurgies dirigides específicament a les necessitats dels pacients. En aquests factors també es podrien avaluar l'experiència del centre a on es realitza l'operació, l'estandarització d'aquesta cirurgia per veure l'efecte dels diferents estudis publicats i de les diferents tipus de cirurgies.

En un futur podria ser interessant acabar seleccionant aquells pacients que podrien ser candidats o no a la bariàtrica per tal d'evitar efectes adversos no desitjables producte de l'operació.

4.17. Resum i discussió final

Actualment el *bypass* gàstric en Y-de-Roux és la tècnica més freqüent portada a terme en l'àmbit internacional en què, en ser de tipus mixta, es produeix una combinació dels elements restrictius i de malaabsorció. En el nostre treball hem analitzat un total de 34 pacients amb obesitat mòrbida (presentaven una mitjana d'IMC de 48,8 kg/m²) i observem els canvis que es produeixen a nivell plasmàtic i d'evolució de comorbiditats en períodes curts de temps (1M, 3M, 6M) fins a 1 any. Al mateix temps, hem pogut estudiar si la presència de les comorbiditats (dislipèmia i diabetis) influeix en els efectes de la cirurgia, respecte als que no les presentaven. Això ens permetrà, junt amb els factors predictius, definir el perfil dels nostres candidats a cirurgia bariàtrica i intentar treure els màxims beneficis de la cirurgia aplicada.

Els nostres pacients perden, en només 1 mes després de la cirurgia, 15 kg, i passat 12 mesos perden un total de 48 kg (un 37 % del pes inicial).

En general, els nostres pacients, abans d'operar-se, presenten hipertensió arterial, resistència a la insulina, un perfil aterogènic no elevat (valors d'hipertriglicèridèmia i hipercolesterolèmia de grau lleu) i esteatosi hepàtica.

Hem vist que els pacients que no presenten comorbiditats pesen més i, alhora, perden més pes, després de la cirurgia; per tant, podríem dir, que són més eficients a nivell metabòlic, tot i que ambdós grups (amb comorbiditats i sense) presenten un descens progressiu d'aquests paràmetres (IMC, pes, excés de pes).

Es podria especular que la resistència a la insulina influiria en la millora d'aquesta sensibilitat i a la vegada limitaria la **pèrdua de pes**. Tot i així el RYGB es molt efectiu per curar la diabetis i es recomanable fer-la en aquests tipus de pacients [428, 466, 818-821]. També hem observat que la **pèrdua de greix** és diferent segons el gènere: els homes perden més pes, però també tenen més pes basal.

En canvi, les dones acumulen més greix total, però en la pèrdua de pes, entre homes i dones, no s'observa diferència estadísticament significativa.

Observem una reducció més retardada en el greix visceral que en el greix subcutani, tot i que la reducció del teixit visceral és més marcada al final del període estudiat, però entre la presència o no de comorbiditats no observem canvis a nivell de tipus de teixit adipós.

Respecte a la **resistència a la insulina**, observem que els pacients que presenten comorbiditats presenten un índex HOMA-IR més alt, i els que no presenten comorbiditats presenten més quantitat d'insulina amb valors més baixos de glucosa; per tant, tot i tenir poca sensibilitat a la insulina, poden regular perfectament els seus valors de glucosa a plasma. Molt abans de la pèrdua de pes, ja s'observa una millora en l'homeòstasi de la glucosa, i hem pogut observar que la cirurgia bariàtrica és molt efectiva en la resolució de la diabetis tipus 2. Possiblement aquesta millora s'aconsegueix per un increment de la secreció de la insulina (funció de la cèl·lula β) i/o per una disminució de la seva resistència, tot i que l'estudi de Elahi i col·laboradors conclouen que no és possible segons els resultats de les proves de quantificació de resistència i secreció d'insulina [822] i ho atribueixen a un augment de la secreció de GLP-1. Altres estudis ho relacionen amb l'augment de la sensibilitat hepàtica a la insulina en només una setmana [823], tot i que nosaltres no observem millora del dany hepàtic fins als 3 mesos postcirurgia.

De resultats similars als nostres va sorgir el concepte de "cirurgia metabòlica", extrapolats, fins i tot, a diabetis tipus 1 i a pacients amb graus moderats d'obesitat. En aquesta millora hi influeixen els canvis en les hormones intestinals (GIP, GLP-1...), que no s'observen en les pèrdues de pes no quirúrgiques, en quals no es detecten variacions en la secreció de les hormones postprandials. Hauríem de veure si entre les diferents tècniques quirúrgiques, els resultats, a nivell metabòlic, són similars o no, tal com es demostra en estudis en animals [720, 824].

La insulina es correlaciona positivament i de manera significativa ($r=0,401$, $p<0,05$) amb el pes corporal del pacient obès, i els que no presenten les comorbiditats presenten valors més alts d'insulina i redueixen més, en un 46,6%, la seva concentració.

Segons la bibliografia, si la diabetis és de curta (≤ 5 anys) o de mitja (6-10 anys) durada, els pacients presenten un índex més alt de remissió després del RYGB [443]; als nostres pacients se'ls va retirar la medicació hipoglucemiant, en un 75%, als 12 mesos postcirurgia.

Respecte al **perfil lipídic aterogènic**, trobem que al final del període estudiat hi ha una reducció significativa del 40% dels triacilglicèrids, del 20% del colesterol total, i que aquesta és deguda a una reducció del 30% del colesterol de VLDL i del d'LDL. Aquesta reducció porta aparellada una reducció de l'apoproteïna B a plasma. En canvi no trobem variació significativa pel que fa a l'apoproteïna A1, ni al colesterol d'HDL. Aquest fet es podria veure influenciat per la davallada que es produeix en l'apo AIV a un mes postcirurgia, possiblement com a conseqüència de la disminució d'una part de l'intestí prim. Alhora, l'increment que es produeix en l'apo AIV als 12 mesos contribuiria en les millores antiaterogèniques dels pacients.

El subgrup sense comorbiditats presenten uns valors una mica superiors de colesterol d'HDL, per tant, això també influiria en el fet que aquest grup de pacients són "metabòlicament més sans" que el grup que presenta les comorbiditats.

Les importants reduccions en greix en el primer mes van acompanyades de l'elevació dels NEFA plasmàtics i d'un augment dels cossos cetònics, a causa dels canvis en el metabolisme lipídic. Les restriccions energètiques causades per la cirurgia provoca la mobilització de greixos dipositats en el teixit visceral i subcutani i potencia el flux de NEFA cap al fetge per a la síntesi de triacilgli-

cèrids i posterior producció de VLDL. Tot i això, no trobem correlació entre els NEFA i l'IMC, el pes o el greix corporal.

Pel que fa al teixit adipós, s'ha observat que la persona obesa presenta una major activitat LPL i HSL en el subcutani que en el visceral i que, a més, comparat amb els pacients normopés aquesta activitat està incrementada. En el teixit adipós subcutani l'activitat LPL es normalitza als 12 mesos postcirurgia, però l'activitat HSL continua elevada [825].

A nivell plasmàtic, en els pacients obesos amb morbiditats s'observa més activitat HL i LPL tant en el moment basal com als 12 mesos postcirurgia. Aquest subgrup amb morbiditats és el que continua tenint també més triacilglicèrids en plasma.

La presència d'excés de calories i el desenvolupament de complicacions metabòliques és precedit per un període de metabolisme normal; mentre que el dipòsit del teixit adipós és capaç d'expandir-se i la producció d'adipoquines i la circulació de lípids continua favorable. Si se supera la màxima capacitat d'emmagatzematge, es desencadena la síndrome metabòlica, probablement determinat per factors genètics i epigenètics. Aquesta capacitat, probablement, es deteriora amb el temps per l'envelliment de l'expansibilitat del teixit adipós i per la susceptibilitat a la resistència a la insulina, que augmenta.

En general, en el **perfil hematològic** no hi ha variacions, però a nivell preventiu a les dones se'ls pauta vitamina B12 per evita-ne el dèficit que desencadeni l'anèmia.

Observem una lleugera diferència, més alta en els pacients que presenten morbiditats, en el recompte de plaquetes. Aquest fet es podria relacionar amb la capacitat de coagulació i hemostàsia en l'organisme d'aquests pacients, però els nostres resultats no permeten treure'n conclusions.

La prolongació del temps de protrombina ($p < 0,001$) (via extrínseca) podria anar lligada al dèficit de vitamina K, provocat per la malabsorció, però ens faltaria la seva mesura per poder verificar la hipòtesi.

El fibrinogen es manté alt, però hem de tenir en compte que els pacients continuen amb un grau elevat de sobrepès als 12 mesos postintervenció.

L'ATIII, lleugerament més elevada en els pacients diabètics, podria estar relacionada amb la pèrdua d'activitat causada per la glicosilació de la proteïna. Tot i aquest augment significatiu al cap de 6 mesos, aquests valors lleugerament elevats d'activitat no comporten cap problema.

El PAI-1 i la CRP es correlacionen positivament i de manera significativa ($p < 0,001$) amb l'IMC, el pes, el greix total, el greix subcutani, el visceral, l'índex HOMA, la insulina i la leptina. Aquestes dues proteïnes disminueixen d'una manera molt espectacular en els nostres pacients al cap dels 12 mesos estudiats. Cal destacar que els dos subgrups tenen el mateix perfil de disminució, però la CRP, en els que presenten les comorbiditats, presenta valors lleugerament més elevats.

Per tant, trobem una millora a nivell inflamatori, que també influiria en la reducció de la resolució de la resistència a la insulina a llarg termini.

Com a conseqüència de la hidròlisi de TAG a l'adipós, hi ha un augment dels àcids grassos lliures dipositats en el **fetge**, que excedeix la seva capacitat oxidativa, fet que provocaria un increment de la seva reesterificació, convertint-los, de nou, en TAG. Aquesta acumulació de triacilglicèrids, junt amb la d'altres lípids en els hepatòcits provocaria l'esteatosi hepàtica observada en els nostres pacients. En el teixit hepàtic s'observa una elevació de tots els lípids, però curiosament, tot i que l'esteatosi hagi desaparegut en la majoria dels pacients, els NEFA disminueixen només un 13,4% i continuen anormalment alterats als 12 mesos postcirurgia.

Pel que fa a les **hormones reguladores de la ingesta**, la leptina es correlaciona positivament amb l'IMC, mentre que la grelina i l'adiponectina ho fan negativament amb l'IMC. La ràpida reducció de la leptina, i, per tant, de la seva resistència, podria ser regulada per mecanismes influenciats pel *bypass* gàstric i no només pel reflex del contingut de greix corporal. La normalització de la concentració de leptina, acompanyada de la millora de la seva sensibilitat, a la mateixa, podria jugar un paper en la inducció de la pèrdua del pes i el control de la diabetis després del *bypass* gàstric.

Els pacients que presenten comorbiditats tenen valors de leptina superiors als que no les presenten tot i que aquests pesen menys i, per tant, podríem pensar que tenen més resistència a la leptina.

Pel que fa a la grelina, s'ha postulat que s'ha de mesurar quan els pacients tenen un pes estable, perquè, tot i produir-se majoritàriament en el fundus de l'estómac, si es produeix un balanç energètic negatiu, aquesta incrementa. Tot i presentar un efecte adipogènic, l'efecte que té a llarg termini sobre la secreció pulsàtil d'hormona de creixement causaria un efecte lipolític en els nostres pacients.

L'adiponectina es correlaciona negativament i de forma significativa amb el HOMA-IR i la insulina únicament als 12 mesos postcirurgia, tot i que la majoria dels nostres pacients ja perden la resistència a la insulina al cap d'un mes postcirurgia. Curiosament, l'adiponectina es correlaciona negativament i de forma més significativa amb el greix visceral que amb el subcutani i els pacients que no presenten comorbiditats incrementen l'adiponectina en un 100% als 12 mesos respecte al basal.

La gran prevalença de l'obesitat és associada a comorbiditats que provoquen una càrrega important sistema públic de salut. Actualment, el tractament més efectiu és la **cirurgia bariàtrica** i, en particular, el *bypass* gàstric en Y-de-Roux.

Aquest procés té un efecte en la reducció del pes corporal i la disminució de les comorbiditats que supera àmpliament altres opcions.

La cirurgia bariàtrica repercutiria en la variació de molts dels paràmetres i magnituds estudiades en aquesta tesi, però també hauríem de citar l'efecte sobre el sistema nerviós autònom, el control de la gana a nivell central, els canvis en el teixit adipós, en l'anatomia de l'intestí, en la microbiota...

Al cap d'un any de la cirurgia, independentment de les comorbiditats i de les diferències que hem vist a nivell de composició corporal i alteració metabòlica, els nostres pacients recuperen els valors normals en la majoria de les magnituds i paràmetres bioquímics estudiats.

La cirurgia de *bypass* gàstric en Y-de-Roux sembla canviar molts factors de la fisiologia del cos i hem d'ampliar la recerca per conèixer més els mecanismes d'aquesta cirurgia.

Identificar les característiques **específiques que podrien predir els resultats de la pèrdua de pes** de cada individu amb obesitat mòrbida podria ser un punt a tenir en compte durant el programa precirurgia i de la selecció dels pacients candidats a la cirurgia de *bypass* gàstric. Així doncs, podríem concloure que un alt nombre en el recompte d'hematies o una alta concentració d'insulina o de cortisol basal podrien influir en l'increment de la pèrdua de pes; en canvi la concentració de glucosa, la d'ALT, la de CRP o la presència de comorbiditats tindrien un efecte negatiu en la pèrdua de pes.

Pel que fa a la pèrdua d'excés de pes, hauríem de considerar com fet positiu una alta concentració d'insulina, de cortisol o un alt recompte d'hematies i, hi afegiríem, la concentració basal de leptina. Com a variable explicativa negativa en la pèrdua d'excés de pes hauríem de tenir en compte un alt recompte de leucòcits, una alta concentració de CRP, de PAI-1 o de colesterol d'HDL. Aquest estudi ens permet veure la tendència de la influència de les variables en els pa-

cients sotmesos a cirurgia bariàtrica i el possible plantejament d'un assaig clínic per verificar les variables explicatives que acabem de descriure.

En conclusió, tot i les limitacions d'aquest estudi, pel baix nombre de pacients, observem diferències antropomètriques, hematològiques, lipídiques, inflamatòries, de resistència a la insulina, d'hipertensió, etc., tant si el pacient amb obesitat mòrbida era, teòricament, metabòlicament sa o no. Per tant, encara no està clar quins paràmetres podrien diferenciar millor entre sa i no sa en les persones obesos, almenys en els de tipus mòrbid, ja que la dificultat rau en la definició d'obesitat saludable. Des del nostre punt de vista, l'obesitat, no és "saludable", especialment en el cas de l'obesitat mòrbida, així que la majoria dels subjectes obesos, la "normalitat metabòlica" és probable que tendeixi a deteriorar-se amb el temps.

5. CONCLUSIONS

5. CONCLUSIONS

1. Molt abans de la pèrdua de pes ja s'observa una millora en l'homeòstasi de la glucosa. Hem verificat que la cirurgia bariàtrica és molt efectiva en la resolució de la diabetis tipus 2.

2. Un any després de la cirurgia el perfil lipídic aterogènic es pot considerar dins de la normalitat. A més a més, l'estat inflamatori del pacient millora d'una manera molt marcada.

3. La pèrdua de pes postcirurgia bariàtrica provoca un canvi dràstic en la quantitat de lípids en el fetge i, per tant, l'esteatosi hepàtica reverteix en la majoria dels nostres pacients.

4. La pèrdua de pes postcirurgia bariàtrica fa que els nostres pacients recuperin la qualitat de vida, independentment de les comorbiditats.

5. Podríem considera com a paràmetres predictius positius sobre la pèrdua de pes: un alt nombre en el recompte d'hematies, una alta concentració d'insulina o de cortisol basal. En canvi, una alta concentració de glucosa, d'ALT, de CRP o la presència de comorbiditats (diabetis i dislipèmia) tindrien un efecte negatiu en la pèrdua de pes.

6. Pel que fa a la pèrdua d'excés de pes, hauríem de considerar com a paràmetres que tindrien un efecte positiu: una alta concentració d'insulina, de cortisol, un alt recompte d'hematies o la concentració basal de leptina. Com a variable explicativa negativa en la pèrdua d'excés de pes: un alt recompte de leucòcits, una alta concentració de CRP, de PAI-1 o el colesterol d'HDL.

6. BIBLIOGRAFIA

1. Palou, A., et al., *Obesity: molecular bases of a multifactorial problem*. Eur J Nutr, 2000. 39(4): p. 127-44.
2. Pi-Sunyer, X., *A clinical view of the obesity problem*. Science, 2003. 299(5608): p. 859-60.
3. Lev-Ran, A., *Human obesity: an evolutionary approach to understanding our bulging waistline*. Diabetes Metab Res Rev, 2001. 17(5): p. 347-62.
4. Campillo. *La obesidad como un problema de diseño evolutivo*. . 2005.
5. Pijl, H., *Obesity: evolution of a symptom of affluence*. Neth J Med, 2011. 69(4): p. 159-66.
6. WHO. Available from: <http://www.who.int/es>.
7. Salas-Salvadó, J., et al., [*SEEDO 2007 Consensus for the evaluation of overweight and obesity and the establishment of therapeutic intervention criteria*]. Med Clin (Barc), 2007. 128(5): p. 184-96; quiz 1 p following 200.
8. Drenick, E.J., et al., *Excessive mortality and causes of death in morbidly obese men*. JAMA, 1980. 243(5): p. 443-5.
9. Gutierrez-Fisac, J.L., et al., *Prevalence of general and abdominal obesity in the adult population of Spain, 2008-2010: the ENRICA study*. Obes Rev, 2011. 13(4): p. 388-92.
10. Grau, M., et al., [*Cardiovascular risk factors in Spain in the first decade of the 21st Century, a pooled analysis with individual data from 11 population-based studies: the DARIOS study*]. Rev Esp Cardiol, 2011. 64(4): p. 295-304.
11. Flegal, K.M., et al., *Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2008*. JAMA, 2010. 303(3): p. 235-41.
12. N.H.S. Available from: <http://www.ic.nhs.uk/statics-and-data-collection/health-and-lifestyles/obesity/statistics-on-obesity-physical-activity-and-diet-england-2011>.
13. Lahti-Koski, M., et al., *Twenty-year changes in the prevalence of obesity among Finnish adults*. Obes Rev, 2010. 11(3): p. 171-6.
14. do Carmo, I., et al., *Overweight and obesity in Portugal: national prevalence in 2003-2005*. Obes Rev, 2008. 9(1): p. 11-9.
15. Aranceta, J., et al., [*Tables of coronary risk evaluation adapted to the Spanish population: the DORICA study*]. Med Clin (Barc), 2004. 123(18): p. 686-91.
16. Gutierrez-Fisac, J.L., et al., *Prevalence of general and abdominal obesity in the adult population of Spain, 2008-2010: the ENRICA study*. Obes Rev. 13(4): p. 388-92.
17. Miller, W.C., D.M. Koceja, and E.J. Hamilton, *A meta-analysis of the past 25 years of weight loss research using diet, exercise or diet plus exercise intervention*. Int J Obes Relat Metab Disord, 1997. 21(10): p. 941-7.
18. Buchwald, H., et al., *Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis*. JAMA, 2004. 292(14): p. 1724-37.
19. Van Itallie, T.B., *"Morbid" obesity: a hazardous disorder that resists conservative treatment*. Am J Clin Nutr, 1980. 33(2 Suppl): p. 358-63.
20. Manson, J.E., et al., *Body weight and mortality among women*. N Engl J Med, 1995. 333(11): p. 677-85.
21. Calle, E., et al., *Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults*. N Engl J Med, 1999. 341(15): p. 1097-105.
22. Suzuki, K., C.N. Jayasena, and S.R. Bloom, *Obesity and appetite control*. Exp Diabetes Res, 2012. 2012: p. 824305.
23. Schwartz, M.W., et al., *Central nervous system control of food intake*. Nature, 2000. 404(6778): p. 661-71.
24. Sims, E.A. and E. Danforth, Jr., *Expenditure and storage of energy in man*. J Clin Invest, 1987. 79(4): p. 1019-25.
25. Prentice, A.M., et al., *High levels of energy expenditure in obese women*. Br Med J (Clin Res Ed), 1986. 292(6526): p. 983-7.
26. Katzef, H.L. and E. Danforth, Jr., *Decreased thermic effect of a mixed meal during overnutrition in human obesity*. Am J Clin Nutr, 1989. 50(5): p. 915-21.

27. Berman, W.H., et al., *The effect of psychiatric disorders on weight loss in obesity clinic patients*. Behav Med, 1993. 18(4): p. 167-72.
28. Bjorntorp, P., S. Rossner, and J. Udden, [*"Consolatory eating" is not a myth. Stress-induced increased cortisol levels result in leptin-resistant obesity*]. Lakartidningen, 2001. 98(48): p. 5458-61.
29. Vague, J., *The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease*. Am J Clin Nutr, 1956. 4(1): p. 20-34.
30. Krotkiewski, M., et al., *Impact of obesity on metabolism in men and women. Importance of regional adipose tissue distribution*. J Clin Invest, 1983. 72(3): p. 1150-62.
31. Matsuzawa, Y., et al., *Pathophysiology and pathogenesis of visceral fat obesity*. Ann N Y Acad Sci, 1995. 748: p. 399-406.
32. Fujioka, S., et al., *Contribution of intra-abdominal fat accumulation to the impairment of glucose and lipid metabolism in human obesity*. Metabolism, 1987. 36(1): p. 54-9.
33. Jensen, M.D., *Health consequences of fat distribution*. Horm Res, 1997. 48 Suppl 5: p. 88-92.
34. Gillum, R.F., *The association of body fat distribution with hypertension, hypertensive heart disease, coronary heart disease, diabetes and cardiovascular risk factors in men and women aged 18-79 years*. J Chronic Dis, 1987. 40(5): p. 421-8.
35. Martin, M.L. and M.D. Jensen, *Effects of body fat distribution on regional lipolysis in obesity*. J Clin Invest, 1991. 88(2): p. 609-13.
36. Pietrobelli, A. and S.B. Heymsfield, *Establishing body composition in obesity*. J Endocrinol Invest, 2002. 25(10): p. 884-92.
37. Barnard, M.L., et al., *Development of a rapid and efficient magnetic resonance imaging technique for analysis of body fat distribution*. NMR Biomed, 1996. 9(4): p. 156-64.
38. Borkan, G.A., et al., *Assessment of abdominal fat content by computed tomography*. Am J Clin Nutr, 1982. 36(1): p. 172-7.
39. Kyle, U.G., et al., *Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods*. Clin Nutr, 2004. 23(5): p. 1226-43.
40. Kamel, E.G., G. McNeill, and M.C. Van Wijk, *Usefulness of anthropometry and DXA in predicting intra-abdominal fat in obese men and women*. Obes Res, 2000. 8(1): p. 36-42.
41. Despres, J.P., et al., *Estimation of deep abdominal adipose-tissue accumulation from simple anthropometric measurements in men*. Am J Clin Nutr, 1991. 54(3): p. 471-7.
42. Weits, T., et al., *Computed tomography measurement of abdominal fat deposition in relation to anthropometry*. Int J Obes, 1988. 12(3): p. 217-25.
43. Koester, R.S., et al., *Estimation of computerized tomography derived abdominal fat distribution*. Int J Obes Relat Metab Disord, 1992. 16(8): p. 543-54.
44. Kekes-Szabo, T., et al., *Anthropometric equations for estimating abdominal adipose tissue distribution in women*. Int J Obes Relat Metab Disord, 1996. 20(8): p. 753-8.
45. Bonora, E., et al., *Is it possible to derive a reliable estimate of human visceral and subcutaneous abdominal adipose tissue from simple anthropometric measurements?* Metabolism, 1995. 44(12): p. 1617-25.
46. Organization, W.H., *Obesity: preventing and managing the global epidemic*. . 1998.
47. *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) final report*. Circulation, 2002. 106(25): p. 3143-421.
48. Alberti, K.G., P. Zimmet, and J. Shaw, *The metabolic syndrome--a new worldwide definition*. Lancet, 2005. 366(9491): p. 1059-62.
49. Vague, J., *La differentiation sexuelle, facteur determinant des formes de l'obesity*. . Presse Med, 1947. 55(30): p. 339.
50. Despres, J.P., et al., *Evidence for a regional component of body fatness in the association with serum lipids in men and women*. Metabolism, 1985. 34(10): p. 967-73.
51. Bjorntorp, P., *Regional obesity and NIDDM*. Adv Exp Med Biol, 1993. 334: p. 279-85.

52. Kissebah, A.H., et al., *Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity*. J Clin Endocrinol Metab, 1982. 54(2): p. 254-60.
53. Hassan, M., N. Latif, and M. Yacoub, *Adipose tissue: friend or foe?* Nat Rev Cardiol, 2012. 9(12): p. 689-702.
54. Spalding, K.L., et al., *Dynamics of fat cell turnover in humans*. Nature, 2008. 453(7196): p. 783-7.
55. Arner, P. and K.L. Spalding, *Fat cell turnover in humans*. Biochem Biophys Res Commun, 2010. 396(1): p. 101-4.
56. Virtue, S. and A. Vidal-Puig, *Adipose tissue expandability, lipotoxicity and the Metabolic Syndrome--an allostatic perspective*. Biochim Biophys Acta, 2010. 1801(3): p. 338-49.
57. Cannon, B. and J. Nedergaard, *Brown adipose tissue: function and physiological significance*. Physiol Rev, 2004. 84(1): p. 277-359.
58. Goran, M.I., *Visceral fat in prepubertal children: Influence of obesity, anthropometry, ethnicity, gender, diet, and growth*. Am J Hum Biol, 1999. 11(2): p. 201-207.
59. Tchernof, A., *Visceral adipocytes and the metabolic syndrome*. Nutr Rev, 2007. 65(6 Pt 2): p. S24-9.
60. Nedergaard, J., et al., *Norepinephrine as a morphogen?: its unique interaction with brown adipose tissue*. Int J Dev Biol, 1995. 39(5): p. 827-37.
61. Nedergaard, J. and B. Cannon, *The changed metabolic world with human brown adipose tissue: therapeutic visions*. Cell Metab, 2010. 11(4): p. 268-72.
62. van Marken Lichtenbelt, W.D., et al., *Cold-activated brown adipose tissue in healthy men*. N Engl J Med, 2009. 360(15): p. 1500-8.
63. Ailhaud, G., P. Grimaldi, and R. Negrel, *Cellular and molecular aspects of adipose tissue development*. Annu Rev Nutr, 1992. 12: p. 207-33.
64. Lau, D.C., et al., *Paracrine interactions in adipose tissue development and growth*. Int J Obes Relat Metab Disord, 1996. 20 Suppl 3: p. S16-25.
65. Moreno-Aliaga, M.J. and F. Matsumura, *Endrin inhibits adipocyte differentiation by selectively altering expression pattern of CCAAT/enhancer binding protein-alpha in 3T3-L1 cells*. Mol Pharmacol, 1999. 56(1): p. 91-101.
66. Tontonoz, P., E. Hu, and B.M. Spiegelman, *Regulation of adipocyte gene expression and differentiation by peroxisome proliferator activated receptor gamma*. Curr Opin Genet Dev, 1995. 5(5): p. 571-6.
67. MacDougald, O.A. and M.D. Lane, *Transcriptional regulation of gene expression during adipocyte differentiation*. Annu Rev Biochem, 1995. 64: p. 345-73.
68. Gregoire, F.M., C.M. Smas, and H.S. Sul, *Understanding adipocyte differentiation*. Physiol Rev, 1998. 78(3): p. 783-809.
69. Gabrielsson, B.G., et al., *Depot-specific expression of fibroblast growth factors in human adipose tissue*. Obes Res, 2002. 10(7): p. 608-16.
70. Williams, K.J., *Some things just have to be done in vivo: GPIHBP1, caloric delivery, and the generation of remnant lipoproteins*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2009. 29(6): p. 792-5.
71. Davies, B.S., et al., *GPIHBP1 is responsible for the entry of lipoprotein lipase into capillaries*. Cell Metab, 2010. 12(1): p. 42-52.
72. Scow, R.O. and E.J. Blanchette-Mackie, *Why fatty acids flow in cell membranes*. Prog Lipid Res, 1985. 24(3): p. 197-241.
73. Abumrad, N., C. Harmon, and A. Ibrahimi, *Membrane transport of long-chain fatty acids: evidence for a facilitated process*. J Lipid Res, 1998. 39(12): p. 2309-18.
74. Vilaro, S., et al., *Lipoprotein lipase uptake by the liver: localization, turnover, and metabolic role*. Am J Physiol, 1988. 254(5 Pt 1): p. G711-22.
75. Hales, C.N., J.P. Luzio, and K. Siddle, *Hormonal control of adipose-tissue lipolysis*. Biochem Soc Symp, 1978(43): p. 97-135.
76. Bjorntorp, P. and J. Ostman, *Human adipose tissue dynamics and regulation*. Adv Metab Disord, 1971. 5: p. 277-327.
77. Elbers, J.M., et al., *Long-term testosterone administration increases visceral fat in female to male transsexuals*. J Clin Endocrinol Metab, 1997. 82(7): p. 2044-7.

78. Kissebah, A.H. and G.R. Krakower, *Regional adiposity and morbidity*. *Physiol Rev*, 1994. 74(4): p. 761-811.
79. Reynisdottir, S., et al., *Catecholamine resistance in fat cells of women with upper-body obesity due to decreased expression of beta 2-adrenoceptors*. *Diabetologia*, 1994. 37(4): p. 428-35.
80. Faloia, E., et al., *Adipose tissue as an endocrine organ? A review of some recent data*. *Eat Weight Disord*, 2000. 5(3): p. 116-23.
81. Lefebvre, A.M., et al., *Depot-specific differences in adipose tissue gene expression in lean and obese subjects*. *Diabetes*, 1998. 47(1): p. 98-103.
82. Fried, S.K., et al., *Lipoprotein lipase regulation by insulin and glucocorticoid in subcutaneous and omental adipose tissues of obese women and men*. *J Clin Invest*, 1993. 92(5): p. 2191-8.
83. Bujalska, I.J., S. Kumar, and P.M. Stewart, *Does central obesity reflect "Cushing's disease of the omentum"?* *Lancet*, 1997. 349(9060): p. 1210-3.
84. Rosmond, R., M.F. Dallman, and P. Bjorntorp, *Stress-related cortisol secretion in men: relationships with abdominal obesity and endocrine, metabolic and hemodynamic abnormalities*. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998. 83(6): p. 1853-9.
85. Bjorntorp, P., et al., *Hypertension and the metabolic syndrome: closely related central origin?* *Blood Press*, 2000. 9(2-3): p. 71-82.
86. Druet, C., et al., *Independent effect of visceral adipose tissue on metabolic syndrome in obese adolescents*. *Horm Res*, 2008. 70(1): p. 22-8.
87. Ayonrinde, O.T., et al., *Gender-specific differences in adipose distribution and adipocytokines influence adolescent nonalcoholic fatty liver disease*. *Hepatology*, 2011. 53(3): p. 800-9.
88. Fantuzzi, G., *Adipose tissue, adipokines, and inflammation*. *J Allergy Clin Immunol*, 2005. 115(5): p. 911-9; quiz 920.
89. Le, K.A., et al., *Ethnic differences in pancreatic fat accumulation and its relationship with other fat depots and inflammatory markers*. *Diabetes Care*, 2011. 34(2): p. 485-90.
90. Aguilera, C.M., et al., *Alterations in plasma and tissue lipids associated with obesity and metabolic syndrome*. *Clin Sci (Lond)*, 2008. 114(3): p. 183-93.
91. Park, Y.W., et al., *The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994*. *Arch Intern Med*, 2003. 163(4): p. 427-36.
92. Yudkin, J., et al., *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*, 1999. 19(4): p. 972-8.
93. Dahlman, I. and P. Arner, *Obesity and polymorphisms in genes regulating human adipose tissue*. *Int J Obes (Lond)*, 2007. 31(11): p. 1629-41.
94. Ostman, J., et al., *Regional differences in the control of lipolysis in human adipose tissue*. *Metabolism*, 1979. 28(12): p. 1198-205.
95. Reaven, G.M., *Pathophysiology of insulin resistance in human disease*. *Physiol Rev*, 1995. 75(3): p. 473-86.
96. Bessesen, D.H., A.D. Robertson, and R.H. Eckel, *Weight reduction increases adipose but decreases cardiac LPL in reduced-obese Zucker rats*. *Am J Physiol*, 1991. 261(2 Pt 1): p. E246-51.
97. Langin, D., et al., *Adipocyte lipases and defect of lipolysis in human obesity*. *Diabetes*, 2005. 54(11): p. 3190-7.
98. Wajchenberg, B., *Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome*. *Endocr Rev*, 2000. 21(6): p. 697-738.
99. Wang, H. and R.H. Eckel, *Lipoprotein lipase: from gene to obesity*. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2009. 297(2): p. E271-88.
100. Garg, A., *Adipose tissue dysfunction in obesity and lipodystrophy*. *Clin Cornerstone*, 2006. 8 Suppl 4: p. S7-S13.
101. Rosen, E.D. and O.A. MacDougald, *Adipocyte differentiation from the inside out*. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2006. 7(12): p. 885-96.

102. Qatanani, M. and M.A. Lazar, *Mechanisms of obesity-associated insulin resistance: many choices on the menu*. *Genes Dev*, 2007. 21(12): p. 1443-55.
103. Kwon, H. and J.E. Pessin, *Adipokines mediate inflammation and insulin resistance*. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2013. 4: p. 71.
104. Meier, U. and A.M. Gressner, *Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin*. *Clin Chem*, 2004. 50(9): p. 1511-25.
105. Saladin, R., et al., *Transient increase in obese gene expression after food intake or insulin administration*. *Nature*, 1995. 377(6549): p. 527-9.
106. Sinha, M.K., et al., *Nocturnal rise of leptin in lean, obese, and non-insulin-dependent diabetes mellitus subjects*. *J Clin Invest*, 1996. 97(5): p. 1344-7.
107. Andersson, U., et al., *AMP-activated protein kinase plays a role in the control of food intake*. *J Biol Chem*, 2004. 279(13): p. 12005-8.
108. Steinberg, G.R., et al., *Ciliary neurotrophic factor suppresses hypothalamic AMP-kinase signaling in leptin-resistant obese mice*. *Endocrinology*, 2006. 147(8): p. 3906-14.
109. Margetic, S., et al., *Leptin: a review of its peripheral actions and interactions*. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2002. 26(11): p. 1407-33.
110. Friedman, J.M., *Leptin, leptin receptors, and the control of body weight*. *Nutr Rev*, 1998. 56(2 Pt 2): p. s38-46; discussion s54-75.
111. Zhou, Y.T., et al., *Induction by leptin of uncoupling protein-2 and enzymes of fatty acid oxidation*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1997. 94(12): p. 6386-90.
112. Havel, P.J., et al., *Relationship of plasma leptin to plasma insulin and adiposity in normal weight and overweight women: effects of dietary fat content and sustained weight loss*. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996. 81(12): p. 4406-13.
113. Maffei, M., et al., *Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects*. *Nat Med*, 1995. 1(11): p. 1155-61.
114. El-Haschimi, K., et al., *Two defects contribute to hypothalamic leptin resistance in mice with diet-induced obesity*. *J Clin Invest*, 2000. 105(12): p. 1827-32.
115. Lonnqvist, F., et al., *Leptin secretion from adipose tissue in women. Relationship to plasma levels and gene expression*. *J Clin Invest*, 1997. 99(10): p. 2398-404.
116. Hu, E., P. Liang, and B.M. Spiegelman, *AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity*. *J Biol Chem*, 1996. 271(18): p. 10697-703.
117. Yamauchi, T., et al., *Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects*. *Nature*, 2003. 423(6941): p. 762-9.
118. Schraw, T., et al., *Plasma adiponectin complexes have distinct biochemical characteristics*. *Endocrinology*, 2008. 149(5): p. 2270-82.
119. Berg, A.H., et al., *The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action*. *Nat Med*, 2001. 7(8): p. 947-53.
120. Tomas, E., et al., *Enhanced muscle fat oxidation and glucose transport by ACRP30 globular domain: acetyl-CoA carboxylase inhibition and AMP-activated protein kinase activation*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002. 99(25): p. 16309-13.
121. Faraj, M., et al., *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*, 2003. 88(4): p. 1594-602.
122. Spranger, J., et al., *Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus*. *Lancet*, 2003. 361(9353): p. 226-8.
123. Saltiel, A.R., *You are what you secrete*. *Nat Med*, 2001. 7(8): p. 887-8.
124. Hotta, K., et al., *Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000. 20(6): p. 1595-9.
125. Kriegler, M., et al., *A novel form of TNF/cachectin is a cell surface cytotoxic transmembrane protein: ramifications for the complex physiology of TNF*. *Cell*, 1988. 53(1): p. 45-53.
126. Weisberg, S.P., et al., *Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue*. *J Clin Invest*, 2003. 112(12): p. 1796-808.

127. Stephens, J.M., J. Lee, and P.F. Pilch, *Tumor necrosis factor-alpha-induced insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes is accompanied by a loss of insulin receptor substrate-1 and GLUT4 expression without a loss of insulin receptor-mediated signal transduction*. J Biol Chem, 1997. 272(2): p. 971-6.
128. Ruan, H., et al., *Profiling gene transcription in vivo reveals adipose tissue as an immediate target of tumor necrosis factor-alpha: implications for insulin resistance*. Diabetes, 2002. 51(11): p. 3176-88.
129. Cai, D., et al., *Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK-beta and NF-kappaB*. Nat Med, 2005. 11(2): p. 183-90.
130. Nachiappan, V., et al., *Cytokines inhibit fatty acid oxidation in isolated rat hepatocytes: synergy among TNF, IL-6, and IL-1*. Shock, 1994. 1(2): p. 123-9.
131. Steinberg, G.R., et al., *Tumor necrosis factor alpha-induced skeletal muscle insulin resistance involves suppression of AMP-kinase signaling*. Cell Metab, 2006. 4(6): p. 465-74.
132. Yu, C., et al., *Mechanism by which fatty acids inhibit insulin activation of insulin receptor substrate-1 (IRS-1)-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity in muscle*. J Biol Chem, 2002. 277(52): p. 50230-6.
133. Lazar, M.A., *How obesity causes diabetes: not a tall tale*. Science, 2005. 307(5708): p. 373-5.
134. Senn, J.J., et al., *Interleukin-6 induces cellular insulin resistance in hepatocytes*. Diabetes, 2002. 51(12): p. 3391-9.
135. Rotter, V., I. Nagaev, and U. Smith, *Interleukin-6 (IL-6) induces insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes and is, like IL-8 and tumor necrosis factor-alpha, overexpressed in human fat cells from insulin-resistant subjects*. J Biol Chem, 2003. 278(46): p. 45777-84.
136. Glund, S., et al., *Interleukin-6 directly increases glucose metabolism in resting human skeletal muscle*. Diabetes, 2007. 56(6): p. 1630-7.
137. Carey, A.L., et al., *Interleukin-6 increases insulin-stimulated glucose disposal in humans and glucose uptake and fatty acid oxidation in vitro via AMP-activated protein kinase*. Diabetes, 2006. 55(10): p. 2688-97.
138. Rodriguez, A., et al., *Visceral and subcutaneous adiposity: are both potential therapeutic targets for tackling the metabolic syndrome?* Curr Pharm Des, 2007. 13(21): p. 2169-75.
139. Ronti, T., G. Lupattelli, and E. Mannarino, *The endocrine function of adipose tissue: an update*. Clin Endocrinol (Oxf), 2006. 64(4): p. 355-65.
140. Juhan-Vague, I., M.C. Alessi, and P. Vague, *Increased plasma plasminogen activator inhibitor 1 levels. A possible link between insulin resistance and atherothrombosis*. Diabetologia, 1991. 34(7): p. 457-62.
141. Isomaa, B., et al., *Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome*. Diabetes Care, 2001. 24(4): p. 683-9.
142. Kohler, H.P. and P.J. Grant, *Plasminogen-activator inhibitor type 1 and coronary artery disease*. N Engl J Med, 2000. 342(24): p. 1792-801.
143. Vague, P., et al., *Correlation between blood fibrinolytic activity, plasminogen activator inhibitor level, plasma insulin level, and relative body weight in normal and obese subjects*. Metabolism, 1986. 35(3): p. 250-3.
144. Gray, R.P., et al., *Proinsulin-like molecules and plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) activity in diabetic and non-diabetic subjects with and without myocardial infarction*. Atherosclerosis, 1997. 130(1-2): p. 171-8.
145. Nordt, T.K., et al., *Induction of plasminogen activator inhibitor type-1 (PAI-1) by proinsulin and insulin in vivo*. Circulation, 1995. 91(3): p. 764-70.
146. Shimomura, I., et al., *Enhanced expression of PAI-1 in visceral fat: possible contributor to vascular disease in obesity*. Nat Med, 1996. 2(7): p. 800-3.
147. Kietzmann, T., et al., *Hypoxia-inducible factor-1 and hypoxia response elements mediate the induction of plasminogen activator inhibitor-1 gene expression by insulin in primary rat hepatocytes*. Blood, 2003. 101(3): p. 907-14.
148. Morange, P.E., et al., *Glucocorticoids and insulin promote plasminogen activator inhibitor 1 production by human adipose tissue*. Diabetes, 1999. 48(4): p. 890-5.

149. Stiko-Rahm, A., et al., *Secretion of plasminogen activator inhibitor-1 from cultured human umbilical vein endothelial cells is induced by very low density lipoprotein*. *Arteriosclerosis*, 1990. 10(6): p. 1067-73.
150. Nilsson, L., et al., *Unsaturated fatty acids increase plasminogen activator inhibitor-1 expression in endothelial cells*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1998. 18(11): p. 1679-85.
151. Nordt, T.K., et al., *Augmentation of synthesis of plasminogen activator inhibitor type-1 in arterial endothelial cells by glucose and its implications for local fibrinolysis*. *Arterioscler Thromb*, 1993. 13(12): p. 1822-8.
152. Vaughan, D.E., *Angiotensin and vascular fibrinolytic balance*. *Am J Hypertens*, 2002. 15(1 Pt 2): p. 3S-8S.
153. Samad, F., et al., *Tumor necrosis factor alpha is a key component in the obesity-linked elevation of plasminogen activator inhibitor 1*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1999. 96(12): p. 6902-7.
154. Gruber, F., et al., *Direct binding of Nur77/NAK-1 to the plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) promoter regulates TNF alpha -induced PAI-1 expression*. *Blood*, 2003. 101(8): p. 3042-8.
155. Alessi, M.C., et al., *Production of plasminogen activator inhibitor 1 by human adipose tissue: possible link between visceral fat accumulation and vascular disease*. *Diabetes*, 1997. 46(5): p. 860-7.
156. Cigolini, M., et al., *Expression of plasminogen activator inhibitor-1 in human adipose tissue: a role for TNF-alpha?* *Atherosclerosis*, 1999. 143(1): p. 81-90.
157. Alessi, M., et al., *Plasma PAI-1 levels are more strongly related to liver steatosis than to adipose tissue accumulation*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003. 23(7): p. 1262-8.
158. Arvat, E., et al., *Endocrine activities of ghrelin, a natural growth hormone secretagogue (GHS), in humans: comparison and interactions with hexarelin, a nonnatural peptidyl GHS, and GH-releasing hormone*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001. 86(3): p. 1169-74.
159. Rodriguez, A., et al., *Acylated and desacyl ghrelin stimulate lipid accumulation in human visceral adipocytes*. *Int J Obes (Lond)*, 2009. 33(5): p. 541-52.
160. Nauck, M.A., et al., *Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses*. *J Clin Endocrinol Metab*, 1986. 63(2): p. 492-8.
161. Drucker, D.J., *The biology of incretin hormones*. *Cell Metab*, 2006. 3(3): p. 153-65.
162. Salehi, M. and D.A. D'Alessio, *New therapies for type 2 diabetes based on glucagon-like peptide 1*. *Cleve Clin J Med*, 2006. 73(4): p. 382-9.
163. Kim, S.J., C. Nian, and C.H. McIntosh, *GIP increases human adipocyte LPL expression through CREB and TORC2-mediated trans-activation of the LPL gene*. *J Lipid Res*, 2010. 51(11): p. 3145-57.
164. Ugleholdt, R., *Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide (GIP): From prohormone to actions in endocrine pancreas and adipose tissue*. *Dan Med Bull*, 2011. 58(12): p. B4368.
165. Pories, W.J., et al., *Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus*. *Ann Surg*, 1995. 222(3): p. 339-50; discussion 350-2.
166. Vidal, J., et al., *Type 2 diabetes mellitus and the metabolic syndrome following sleeve gastrectomy in severely obese subjects*. *Obes Surg*, 2008. 18(9): p. 1077-82.
167. Romero, F., et al., *Comparable early changes in gastrointestinal hormones after sleeve gastrectomy and Roux-En-Y gastric bypass surgery for morbidly obese type 2 diabetic subjects*. *Surg Endosc*, 2012. 26(8): p. 2231-9.
168. Brooks, G.C., M.J. Blaha, and R.S. Blumenthal, *Relation of C-reactive protein to abdominal adiposity*. *Am J Cardiol*, 2010. 106(1): p. 56-61.
169. Blaha, M.J., et al., *Association between obesity, high-sensitivity C-reactive protein ≥ 2 mg/L, and subclinical atherosclerosis: implications of JUPITER from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011. 31(6): p. 1430-8.
170. Caballero, A.E., *Endothelial dysfunction in obesity and insulin resistance: a road to diabetes and heart disease*. *Obes Res*, 2003. 11(11): p. 1278-89.
171. Berg, A.H. and P.E. Scherer, *Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease*. *Circ Res*, 2005. 96(9): p. 939-49.

172. Lau, D.C., et al., *Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2005. 288(5): p. H2031-41.
173. Yamagishi, S., et al., *Molecular mechanisms for vascular injury in the metabolic syndrome*. Drugs Exp Clin Res, 2005. 31(3): p. 123-9.
174. Luyendyk, J.P., et al., *Gene expression analysis points to hemostasis in livers of rats co-treated with lipopolysaccharide and ranitidine*. Toxicol Sci, 2004. 80(1): p. 203-13.
175. Rajala, M.W. and P.E. Scherer, *Minireview: The adipocyte--at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis*. Endocrinology, 2003. 144(9): p. 3765-73.
176. Faber, D.R., P.G. de Groot, and F.L. Visseren, *Role of adipose tissue in haemostasis, coagulation and fibrinolysis*. Obes Rev, 2009. 10(5): p. 554-63.
177. Neels, J.G. and J.M. Olefsky, *Inflamed fat: what starts the fire?* J Clin Invest, 2006. 116(1): p. 33-5.
178. Lumeng, C.N., J.L. Bodzin, and A.R. Saltiel, *Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization*. J Clin Invest, 2007. 117(1): p. 175-84.
179. Coenen, K.R., et al., *Diet-induced increases in adiposity, but not plasma lipids, promote macrophage infiltration into white adipose tissue*. Diabetes, 2007. 56(3): p. 564-73.
180. Weisberg, S.P., et al., *CCR2 modulates inflammatory and metabolic effects of high-fat feeding*. J Clin Invest, 2006. 116(1): p. 115-24.
181. Boden, G., et al., *Free fatty acids produce insulin resistance and activate the proinflammatory nuclear factor-kappaB pathway in rat liver*. Diabetes, 2005. 54(12): p. 3458-65.
182. Pi-Sunyer, F.X., *The obesity epidemic: pathophysiology and consequences of obesity*. Obes Res, 2002. 10 Suppl 2: p. 97S-104S.
183. Caterson, I.D., et al., *Prevention Conference VII: Obesity, a worldwide epidemic related to heart disease and stroke: Group III: worldwide comorbidities of obesity*. Circulation, 2004. 110(18): p. e476-83.
184. Haller, H., *[Epidemiology and associated risk factors of hyperlipoproteinemia]*. Z Gesamte Inn Med, 1977. 32(8): p. 124-8.
185. Must, A., et al., *The disease burden associated with overweight and obesity*. JAMA, 1999. 282(16): p. 1523-9.
186. Mokdad, A., et al., *Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001*. JAMA, 2003. 289(1): p. 76-9.
187. Calle, E.E., et al., *Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults*. N Engl J Med, 2003. 348(17): p. 1625-38.
188. Mokdad, A.H., et al., *Actual causes of death in the United States, 2000*. JAMA, 2004. 291(10): p. 1238-45.
189. Banegas, J.R., et al., *A simple estimate of mortality attributable to excess weight in the European Union*. Eur J Clin Nutr, 2003. 57(2): p. 201-8.
190. Manson, J.E., et al., *Body weight and longevity. A reassessment*. JAMA, 1987. 257(3): p. 353-8.
191. Sjostrom, C.D., et al., *Reduction in incidence of diabetes, hypertension and lipid disturbances after intentional weight loss induced by bariatric surgery: the SOS Intervention Study*. Obes Res, 1999. 7(5): p. 477-84.
192. Sjostrom, L., et al., *Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery*. N Engl J Med, 2004. 351(26): p. 2683-93.
193. Wilson, P.W., et al., *Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience*. Arch Intern Med, 2002. 162(16): p. 1867-72.
194. Rowe, J.W., et al., *Effect of insulin and glucose infusions on sympathetic nervous system activity in normal man*. Diabetes, 1981. 30(3): p. 219-25.
195. Levy, J., et al., *Ca²⁺-Mg²⁺-ATPase activity in kidney basolateral membrane in non-insulin-dependent diabetic rats. Effect of insulin*. Diabetes, 1986. 35(8): p. 899-905.
196. DeFronzo, R.A., *The effect of insulin on renal sodium metabolism. A review with clinical implications*. Diabetologia, 1981. 21(3): p. 165-71.
197. Van Gaal, L.F., I.L. Mertens, and C.E. De Block, *Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease*. Nature, 2006. 444(7121): p. 875-80.

198. Van Harmelen, V., et al., *Increased adipose angiotensinogen gene expression in human obesity*. *Obes Res*, 2000. 8(4): p. 337-41.
199. Himsworth, H.P., *Diabetes mellitus. Its differentiation into insulin-sensitive and insulin-insensitive types*. . *Lancet*, 1936. 1: p. 127-130.
200. Modan, M., et al., *Hyperinsulinemia. A link between hypertension obesity and glucose intolerance*. *J Clin Invest*, 1985. 75(3): p. 809-17.
201. Ferrannini, E., et al., *Insulin resistance in essential hypertension*. *N Engl J Med*, 1987. 317(6): p. 350-7.
202. Manolio, T.A., et al., *Association of fasting insulin with blood pressure and lipids in young adults. The CARDIA study*. *Arteriosclerosis*, 1990. 10(3): p. 430-6.
203. Montgomery R, C.T., Spector AA, Chappell D. , *Mecanismos celulares de la acción hormonal*, H. Brace, Editor. 1999. p. 537-546.
204. Fauci, *Harrison: principios de medicina interna*. , ed. Mcgraw-Hill-Interamerican. 2008.
205. Murray Rk, G.D., Mayes PA, Rodwell W. , *Hormonas del páncreas y del tracto gastrointestinal*. . 15 ed, ed. Harper. Vol. 51. 2001. 697-715.
206. Goberna R, C.J., Herrea E. , *Hormonas pancreáticas y gastrointestinales*. . 2 ed, ed. I.M. Graw-Hill. 1994.
207. Cline, G.W., et al., *Impaired glucose transport as a cause of decreased insulin-stimulated muscle glycogen synthesis in type 2 diabetes*. *N Engl J Med*, 1999. 341(4): p. 240-6.
208. Ahmad, F., et al., *Alterations in skeletal muscle protein-tyrosine phosphatase activity and expression in insulin-resistant human obesity and diabetes*. *J Clin Invest*, 1997. 100(2): p. 449-58.
209. Stephens, J.M. and P.H. Pekala, *Transcriptional repression of the GLUT4 and C/EBP genes in 3T3-L1 adipocytes by tumor necrosis factor-alpha*. *J Biol Chem*, 1991. 266(32): p. 21839-45.
210. Shepherd, P.R. and B.B. Kahn, *Glucose transporters and insulin action--implications for insulin resistance and diabetes mellitus*. *N Engl J Med*, 1999. 341(4): p. 248-57.
211. Hotamisligil, G.S., et al., *Tumor necrosis factor alpha inhibits signaling from the insulin receptor*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1994. 91(11): p. 4854-8.
212. Ruan, H., et al., *Tumor necrosis factor-alpha suppresses adipocyte-specific genes and activates expression of preadipocyte genes in 3T3-L1 adipocytes: nuclear factor-kappaB activation by TNF-alpha is obligatory*. *Diabetes*, 2002. 51(5): p. 1319-36.
213. Pittas, A.G., N.A. Joseph, and A.S. Greenberg, *Adipocytokines and insulin resistance*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004. 89(2): p. 447-52.
214. Yamauchi, T., et al., *Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase*. *Nat Med*, 2002. 8(11): p. 1288-95.
215. Nurjhan, N., A. Consoli, and J. Gerich, *Increased lipolysis and its consequences on gluconeogenesis in non-insulin-dependent diabetes mellitus*. *J Clin Invest*, 1992. 89(1): p. 169-75.
216. Foley, J.E., *Rationale and application of fatty acid oxidation inhibitors in treatment of diabetes mellitus*. *Diabetes Care*, 1992. 15(6): p. 773-84.
217. Boden, G., et al., *FFA cause hepatic insulin resistance by inhibiting insulin suppression of glycogenolysis*. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2002. 283(1): p. E12-9.
218. ADA, *Diagnosis and classification of diabetes mellitus*. *Diabetes Care*, 2013. 36 Suppl 1: p. S67-74.
219. DeFronzo, R.A., J.D. Tobin, and R. Andres, *Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance*. *Am J Physiol*, 1979. 237(3): p. E214-23.
220. Matthews, D.R., et al., *Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man*. *Diabetologia*, 1985. 28(7): p. 412-9.
221. Bonora, E., et al., *Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity*. *Diabetes Care*, 2000. 23(1): p. 57-63.
222. Radziuk, J., *Insulin sensitivity and its measurement: structural commonalities among the methods*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000. 85(12): p. 4426-33.

223. Katz, A., et al., *Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans*. J Clin Endocrinol Metab, 2000. 85(7): p. 2402-10.
224. Martínez, A., *Avances en diabetes mellitus, nefropatía diabética, síndrome metabólico y riesgo cardio-vásculo-renal*. Nefrología, 2008. 55: p. 79-84.
225. Martínez-Castelao, A., F. De Alvaro, and J.L. Gorriz, *Epidemiology of diabetic nephropathy in Spain*. Kidney Int Suppl, 2005(99): p. S20-4.
226. Goldberg, I.J., Y. Kako, and E.P. Lutz, *Responses to eating: lipoproteins, lipolytic products and atherosclerosis*. Curr Opin Lipidol, 2000. 11(3): p. 235-41.
227. Pardina, E., et al., *Lipoprotein lipase expression in livers of morbidly obese patients could be responsible for liver steatosis*. Obes Surg, 2009. 19(5): p. 608-16.
228. Large, V., et al., *Metabolism of lipids in human white adipocyte*. Diabetes Metab, 2004. 30(4): p. 294-309.
229. Goldberg, I.J., *Lipoprotein lipase and lipolysis: central roles in lipoprotein metabolism and atherogenesis*. J Lipid Res, 1996. 37(4): p. 693-707.
230. Merkel, M., R.H. Eckel, and I.J. Goldberg, *Lipoprotein lipase: genetics, lipid uptake, and regulation*. J Lipid Res, 2002. 43(12): p. 1997-2006.
231. Burtis CA, A.E., Burns DE., *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*. 4 ed, ed. E. Saunders. 2005.
232. Larsson K, Q.P., Sato K, Tiberg F. , *Lipids: structure, physical properties and functionality*. , ed. B.T.O.P.L. Library. 2006.
233. Karelis, A.D., M. Brochu, and R. Rabasa-Lhoret, *Can we identify metabolically healthy but obese individuals (MHO)?* Diabetes Metab, 2004. 30(6): p. 569-72.
234. Brochu, M., et al., *What are the physical characteristics associated with a normal metabolic profile despite a high level of obesity in postmenopausal women?* J Clin Endocrinol Metab, 2001. 86(3): p. 1020-5.
235. Bonora, E., et al., *Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study*. Diabetes, 1998. 47(10): p. 1643-9.
236. Tan, C.Y. and A. Vidal-Puig, *Adipose tissue expandability: the metabolic problems of obesity may arise from the inability to become more obese*. Biochem Soc Trans, 2008. 36(Pt 5): p. 935-40.
237. Ford, E.S., W.H. Giles, and W.H. Dietz, *Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey*. JAMA, 2002. 287(3): p. 356-9.
238. Grundy, S.M., et al., *Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines*. Circulation, 2004. 110(2): p. 227-39.
239. Yu, Y.H. and H.N. Ginsberg, *Adipocyte signaling and lipid homeostasis: sequelae of insulin-resistant adipose tissue*. Circ Res, 2005. 96(10): p. 1042-52.
240. Dhote, V., et al., *Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein improves insulin sensitivity and reduces atherogenic risk in Zucker fatty rats*. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2011. 38(5): p. 338-44.
241. Ashen, M.D. and R.S. Blumenthal, *Clinical practice. Low HDL cholesterol levels*. N Engl J Med, 2005. 353(12): p. 1252-60.
242. Rashid, S., et al., *Lipolytically modified triglyceride-enriched HDLs are rapidly cleared from the circulation*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2002. 22(3): p. 483-7.
243. Rashid, S., K.D. Uffelman, and G.F. Lewis, *The mechanism of HDL lowering in hypertriglyceridemic, insulin-resistant states*. J Diabetes Complications, 2002. 16(1): p. 24-8.
244. Radeau, T., et al., *Cholesteryl ester transfer protein (CETP) mRNA abundance in human adipose tissue: relationship to cell size and membrane cholesterol content*. J Lipid Res, 1995. 36(12): p. 2552-61.
245. Radeau, T., et al., *Preferential expression of cholesteryl ester transfer protein mRNA by stromal-vascular cells of human adipose tissue*. Biochim Biophys Acta, 1998. 1392(2-3): p. 245-53.
246. Dowman, J.K., J.W. Tomlinson, and P.N. Newsome, *Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease*. QJM, 2009. 103(2): p. 71-83.

247. Machado, M., P. Marques-Vidal, and H. Cortez-Pinto, *Hepatic histology in obese patients undergoing bariatric surgery*. *J Hepatol*, 2006. 45(4): p. 600-6.
248. Targher, G., et al., *Non-alcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased prevalence of chronic kidney disease and proliferative/laser-treated retinopathy in type 2 diabetic patients*. *Diabetologia*, 2008. 51(3): p. 444-50.
249. Wanless, I.R. and J.S. Lentz, *Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors*. *Hepatology*, 1990. 12(5): p. 1106-10.
250. Reid, A., *Nonalcoholic steatohepatitis*. *Gastroenterology*, 2001. 121(3): p. 710-23.
251. Chitturi, S., et al., *NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome*. *Hepatology*, 2002. 35(2): p. 373-9.
252. Buechler, C., J. Wanninger, and M. Neumeier, *Adiponectin, a key adipokine in obesity related liver diseases*. *World J Gastroenterol*, 2011. 17(23): p. 2801-11.
253. Chitturi, S., et al., *NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome*. *Hepatology*, 2002. 35(2): p. 373-9.
254. Pagano, G., et al., *Nonalcoholic steatohepatitis, insulin resistance, and metabolic syndrome: further evidence for an etiologic association*. *Hepatology*, 2002. 35(2): p. 367-72.
255. Musso, G., et al., *Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in nonalcoholic steatohepatitis*. *Hepatology*, 2003. 37(4): p. 909-16.
256. Marchesini, G., et al., *Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome*. *Diabetes*, 2001. 50(8): p. 1844-50.
257. Neuschwander-Tetri, B. and S. Caldwell, *Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference*. *Hepatology*, 2003. 37(5): p. 1202-19.
258. Brunt, E.M., et al., *Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions*. *Am J Gastroenterol*, 1999. 94(9): p. 2467-74.
259. Reid, A.E., *Nonalcoholic steatohepatitis*. *Gastroenterology*, 2001. 121(3): p. 710-23.
260. Angulo, P., et al., *Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis*. *Hepatology*, 1999. 30(6): p. 1356-62.
261. Medina, J., et al., *Approach to the pathogenesis and treatment of nonalcoholic steatohepatitis*. *Diabetes Care*, 2004. 27(8): p. 2057-66.
262. Del Gaudio, A., et al., *Liver damage in obese patients*. *Obes Surg*, 2002. 12(6): p. 802-4.
263. Medina, J., et al., *Approach to the pathogenesis and treatment of nonalcoholic steatohepatitis*. *Diabetes Care*, 2004. 27(8): p. 2057-66.
264. Lecube, A., et al., *Asymptomatic sleep-disordered breathing in premenopausal women awaiting bariatric surgery*. *Obes Surg*, 2010. 20(4): p. 454-61.
265. Wolk, R., A.S. Shamsuzzaman, and V.K. Somers, *Obesity, sleep apnea, and hypertension*. *Hypertension*, 2003. 42(6): p. 1067-74.
266. Redline, S. and K.P. Strohl, *Recognition and consequences of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome*. *Clin Chest Med*, 1998. 19(1): p. 1-19.
267. Strobel, R.J. and R.C. Rosen, *Obesity and weight loss in obstructive sleep apnea: a critical review*. *Sleep*, 1996. 19(2): p. 104-15.
268. AASM, *Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force*. *Sleep*, 1999. 22(5): p. 667-89.
269. Graling, P. and H. Elariny, *Perioperative care of the patient with morbid obesity*. *AORN J*, 2003. 77(4): p. 802-5; 808-19; quiz 820-1, 823-4.
270. Expert Panel on the Identification, E., and Treatment of Overweight in Adults, *Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: executive summary. Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight in Adults*. *Am J Clin Nutr*, 1998. 68(4): p. 899-917.
271. Mustajoki, P. and T. Pekkarinen, *Very low energy diets in the treatment of obesity*. *Obes Rev*, 2001. 2(1): p. 61-72.
272. National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity, N.I.o.H., *Very low-calorie diets. National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity, National Institutes of Health*. *JAMA*, 1993. 270(8): p. 967-74.

273. Saris, W.H., *Very-low-calorie diets and sustained weight loss*. *Obes Res*, 2001. 9 Suppl 4: p. 295S-301S.
274. Heymsfield, S.B., et al., *Weight management using a meal replacement strategy: meta and pooling analysis from six studies*. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2003. 27(5): p. 537-49.
275. Rubio, M.A.S.-S., J.; Barbany, M.; Moreno, B.; Araceta, J.; Bellido, D.; i col. , *Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervencion terapéutica*. . *Revista Española de Obesidad*, 2007.
276. James, W.P., et al., *Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial*. *STORM Study Group. Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance*. *Lancet*, 2000. 356(9248): p. 2119-25.
277. Padwal, R., S.K. Li, and D.C. Lau, *Long-term pharmacotherapy for overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2003. 27(12): p. 1437-46.
278. Hsieh, C.J., et al., *Orlistat for obesity: benefits beyond weight loss*. *Diabetes Res Clin Pract*, 2005. 67(1): p. 78-83.
279. Kelley, D.E., et al., *Effects of moderate weight loss and orlistat on insulin resistance, regional adiposity, and fatty acids in type 2 diabetes*. *Diabetes Care*, 2004. 27(1): p. 33-40.
280. Zelber-Sagi, S., et al., *A double-blind randomized placebo-controlled trial of orlistat for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease*. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006. 4(5): p. 639-44.
281. Kang, J.G. and C.Y. Park, *Anti-Obesity Drugs: A Review about Their Effects and Safety*. *Diabetes Metab J*, 2012. 36(1): p. 13-25.
282. Buchwald, H., et al., *Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis*. *JAMA*, 2004. 292(14): p. 1724-37.
283. Maggard, M.A., et al., *Meta-analysis: surgical treatment of obesity*. *Ann Intern Med*, 2005. 142(7): p. 547-59.
284. Rubio, M.M., C.; Vidal, O.; Larrad, A.; Salas-Salvadó, J.; Pujol, J.; Díez, I.; Moreno, B., *Documento de consenso sobre cirugía bariátrica*. *Rev Esp Obes*, 2004. 4: p. 223-249.
285. Mason, E.E., *Vertical banded gastroplasty for obesity*. *Arch Surg*, 1982. 117(5): p. 701-6.
286. Wittgrove, A.C., G.W. Clark, and L.J. Tremblay, *Laparoscopic Gastric Bypass, Roux-en-Y: Preliminary Report of Five Cases*. *Obes Surg*, 1994. 4(4): p. 353-357.
287. Buchwald, H. and D.M. Oien, *Metabolic/bariatric surgery Worldwide 2008*. *Obes Surg*, 2009. 19(12): p. 1605-11.
288. Scopinaro, N., et al., *Bilio-pancreatic bypass for obesity: II. Initial experience in man*. *Br J Surg*, 1979. 66(9): p. 618-20.
289. Scopinaro, N., *The IFSO and obesity surgery throughout the world*. *International Federation for the Surgery of Obesity*. *Obes Surg*, 1998. 8(1): p. 3-8.
290. Buchwald, H. and S.E. Williams, *Bariatric surgery worldwide 2003*. *Obes Surg*, 2004. 14(9): p. 1157-64.
291. Baltasar, A., et al., *Vertical banded gastroplasty at more than 5 years*. *Obes Surg*, 1998. 8(1): p. 29-34.
292. Chopra, A., et al., *Laparoscopic sleeve gastrectomy for obesity: can it be considered a definitive procedure?* *Surg Endosc*, 2012. 26(3): p. 831-7.
293. Scopinaro, N., et al., *Biliopancreatic diversion for obesity at eighteen years*. *Surgery*, 1996. 119(3): p. 261-8.
294. Broolin, R.E., *Gastric bypass*. *Surg Clin North Am*, 2001. 81(5): p. 1077-95.
295. Ascaso, J.F., et al., *[Insulin resistance quantification by fasting insulin plasma values and HOMA index in a non-diabetic population]*. *Med Clin (Barc)*, 2001. 117(14): p. 530-3.
296. Wittgrove, A. and G. Clark, *Laparoscopic gastric bypass, Roux-en-Y- 500 patients: technique and results, with 3-60 month follow-up*. *Obes Surg*, 2000. 10(3): p. 233-9.
297. Nguyen, N.T., et al., *Laparoscopic versus open gastric bypass: a randomized study of outcomes, quality of life, and costs*. *Ann Surg*, 2001. 234(3): p. 279-89; discussion 289-91.

298. Podnos, Y., et al., *Complications after laparoscopic gastric bypass: a review of 3464 cases*. Arch Surg, 2003. 138(9): p. 957-61.
299. Mason, E.E. and C. Ito, *Gastric bypass in obesity*. Surg Clin North Am, 1967. 47(6): p. 1345-51.
300. Alden, J.F., *Gastric and jejunoileal bypass. A comparison in the treatment of morbid obesity*. Arch Surg, 1977. 112(7): p. 799-806.
301. Griffen, W.O., Jr., V.L. Young, and C.C. Stevenson, *A prospective comparison of gastric and jejunoileal bypass procedures for morbid obesity*. Ann Surg, 1977. 186(4): p. 500-9.
302. Fobi, M.A., *Vertical Banded Gastroplasty vs Gastric Bypass: 10 years follow-up*. Obes Surg, 1993. 3(2): p. 161-164.
303. Capella, J.F. and R.F. Capella, *The weight reduction operation of choice: vertical banded gastroplasty or gastric bypass?* Am J Surg, 1996. 171(1): p. 74-9.
304. Benotti, P.N., et al., *Obesity*. Arch Surg, 2004. 139(4): p. 406-14.
305. Sugerman, H.J., et al., *Gastric bypass for treating severe obesity*. Am J Clin Nutr, 1992. 55(2 Suppl): p. 560S-566S.
306. Kellum, J.M., E.J. DeMaria, and H.J. Sugerman, *The surgical treatment of morbid obesity*. Curr Probl Surg, 1998. 35(9): p. 791-858.
307. Elrazek, A.E., A.E. Elbanna, and S.E. Bilasy, *Medical management of patients after bariatric surgery: Principles and guidelines*. World J Gastrointest Surg, 2014. 6(11): p. 220-8.
308. Christou, N., et al., *Surgery decreases long-term mortality, morbidity, and health care use in morbidly obese patients*. Ann Surg, 2004. 240(3): p. 416-23; discussion 423-4.
309. SAGES, A.a., *Guidelines for laparoscopic and open surgical treatment of morbid obesity*. American Society for Bariatric Surgery. Society of American Gastrointestinal Endoscopic Surgeons. Obes Surg, 2000. 10(4): p. 378-9.
310. Mason, E. and C. Ito, *Gastric bypass in obesity*. Surg Clin North Am, 1967. 47(6): p. 1345-51.
311. Wittgrove, A.C., G.W. Clark, and K.R. Schubert, *Laparoscopic Gastric Bypass, Roux-en-Y: Technique and Results in 75 Patients With 3-30 Months Follow-up*. Obes Surg, 1996. 6(6): p. 500-504.
312. Jones, D.B., et al., *Optimal management of the morbidly obese patient. SAGES appropriateness conference statement*. Surg Endosc, 2004. 18(7): p. 1029-37.
313. Fobi, M., et al., *Gastric bypass operation for obesity*. World J Surg, 1998. 22(9): p. 925-35.
314. Lohman, T., F. Roche, and M. Reynaldo, *Anthropometric Standardization Reference Manual*. 1988, Champaign, Illinois: Human Kinetics Books.
315. Rubio Herrera, M.Á., *Manual de Obesidad Mórbida*, ed. E.M.P. S.A. 2006, Madrid.
316. WHO, W.H.O., *Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity*. 1998: Geneve.
317. Keys, A., et al., *Indices of relative weight and obesity*. J Chronic Dis, 1972. 25(6): p. 329-43.
318. *Metropolitan Life Insurance Company: 1983 Metropolitan height and weight tables*. Stat. Bull., 1983(64): p. 2-9.
319. Himes, J.H. and C. Bouchard, *Do the new Metropolitan Life Insurance weight-height tables correctly assess body frame and body fat relationships?* Am J Public Health, 1985. 75(9): p. 1076-9.
320. Deurenberg, P., J.A. Weststrate, and J.C. Seidell, *Body mass index as a measure of body fatness: age- and sex-specific prediction formulas*. Br J Nutr, 1991. 65(2): p. 105-14.
321. Ascaso, J.F., et al., *Insulin resistance quantification by fasting insulin plasma values and HOMA index in a non-diabetic population*. Med Clin (Barc), 2001. 117(14): p. 530-3.
322. Matthews, D., et al., *Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man*. Diabetologia, 1985. 28(7): p. 412-9.
323. Doumas, B.T., W.A. Watson, and H.G. Biggs, *Albumin standards and the measurement of serum albumin with bromocresol green*. Clin Chim Acta, 1971. 31(1): p. 87-96.

324. Jendrassik, L. and P. Grof, Vereinfachte, Photometrische Methoden zur Bestimmung des Blubilirubins. *Biochem. A.*, 1938. 297: p. 81-89.
325. Ehrlich, P., Sulfadiazobenzol, ein Reagens auf Bilirubin. *Centr. Klin. Med.*, 1883. 4: p. 721-723.
326. BARTHELMAL, W. and R. CZOK, [Enzymatic determinations of glucose in the blood, cerebrospinal fluid and urine.]. *Klin Wochenschr*, 1962. 40: p. 585-9.
327. Jaffe, M., Ueber den Niederschlag, welchen Pikrinsäure in normalem Harn erzeugt und über eine neue Reaction des Kreatinins. *Z. Physiol. Chem.*, 1886. 10: p. 391-400.
328. Schumann, G., et al., IFCC primary reference procedures for the measurement of catalytic activity concentrations of enzymes at 37 degrees C. *International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Part 5. Reference procedure for the measurement of catalytic concentration of aspartate aminotransferase.* *Clin Chem Lab Med*, 2002. 40(7): p. 725-33.
329. Karmen, A., F. Wroblewski, and J.S. Ladue, Transaminase activity in human blood. *J Clin Invest*, 1955. 34(1): p. 126-31.
330. Gella, F.J., et al., A simple procedure for the routine determination of aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase with pyridoxal phosphate. *Clin Chim Acta*, 1985. 153(3): p. 241-7.
331. Schumann, G., et al., IFCC primary reference procedures for the measurement of catalytic activity concentrations of enzymes at 37 degrees C. *International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Part 4. Reference procedure for the measurement of catalytic concentration of alanine aminotransferase.* *Clin Chem Lab Med*, 2002. 40(7): p. 718-24.
332. Henley, K.S. and H.M. Pollard, A new method for the determination of glutamic oxalacetic and glutamic pyruvic transaminase in plasma. *J Lab Clin Med*, 1955. 46(5): p. 785-9.
333. WEICHSELBAUM, T., An accurate and rapid method for the determination of proteins in small amounts of blood serum and plasma. *Am J Clin Pathol*, 1946. 10: p. 40-9.
334. Kay, H.D., Plasma phosphatase: I. Method of determination. Some properties of the enzyme. *J. Biol. Chem.*, 1930. 89(1): p. 235-247.
335. Bessey, O.A., S.H. Lowry, and M.H. Brock, A method for the rapid determination of alkaline phosphatase with five cubic milliliters of serum, . *J. Biol. Chem.*, 1946. 164(1): p. 321-330.
336. Shaw M, S.H.L.L., Theodorsen L. and b. style="font-size: 1.2em;">>, IFCC method for γ -glutamyltransferase. *Clin Chem Clin Biochem* 1983;21(10):633-646. <b style="font-size: 1.2em;">>, *Clin Chem Clin Biochem* <b style="font-size: 1.2em;">>. p. 633-646.
337. Persijn, J.P. and W. van der Slik, A new method for the determination of gamma-glutamyltransferase in serum. *J Clin Chem Clin Biochem*, 1976. 14(9): p. 421-7.
338. Allain, C., et al., Enzymatic determination of total serum cholesterol. *Clin Chem*, 1974. 20(4): p. 470-5.
339. Friedewald, W.T., R.I. Levy, and D.S. Fredrickson, Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*, 1972. 18(6): p. 499-502.
340. Havel, R.J., H.A. Eder, and J.H. Bragdon, The distribution and chemical composition of ultracentrifugally separated lipoproteins in human serum. *J Clin Invest*, 1955. 34(9): p. 1345-53.
341. Rodriguez-Sureda, V., et al., Ultracentrifugation micromethod for preparation of small experimental animal lipoproteins. *Anal Biochem*, 2002. 303(1): p. 73-7.
342. Fossati, P. and L. Prencipe, Serum triglycerides determined colorimetrically with an enzyme that produces hydrogen peroxide. *Clin Chem*, 1982. 28(10): p. 2077-80.
343. Takayama, M., et al., A new enzymatic method for determination of serum choline-containing phospholipids. *Clin Chim Acta*, 1977. 79(1): p. 93-8.
344. Tietz, N.W., E.L. Pruden, and O. Siggaard-Anderson, *Fundamentals of clinical chemistry*. 1987, Philadelphia: W.B. Saunders Company.
345. Garland, P.B. and P.J. Randle, A rapid enzymatic assay for glycerol. *Nature*, 1962. 196: p. 987-8.

346. Shimizu, S., et al., *Enzymatic determination of serum-free fatty acids: a colorimetric method*. Anal Biochem, 1980. 107(1): p. 193-8.
347. Marcovina, S.M. and J.J. Albers, *Apolipoprotein assays: standardization and quality control*. Scand J Clin Lab Invest Suppl, 1990. 198: p. 58-65.
348. Nakano, Y., et al., *Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma*. J Biochem, 1996. 120(4): p. 803-12.
349. Hosoda, H., et al., *Ghrelin and des-acyl ghrelin: two major forms of rat ghrelin peptide in gastrointestinal tissue*. Biochem Biophys Res Commun, 2000. 279(3): p. 909-13.
350. Ma, Z., et al., *Radioimmunoassay of leptin in human plasma*. Clin Chem, 1996. 42(6 Pt 1): p. 942-6.
351. Declerck, P.J., et al., *Measurement of plasminogen activator inhibitor 1 in biologic fluids with a murine monoclonal antibody-based enzyme-linked immunosorbent assay*. Blood, 1988. 71(1): p. 220-5.
352. Price, C.P., et al., *Development and validation of a particle-enhanced turbidimetric immunoassay for C-reactive protein*. J Immunol Methods, 1987. 99(2): p. 205-11.
353. Vogeser, M., et al., *Evaluation of a luminescent enhanced immunoenzymometric assay for plasma corticotropin (ACTH) using the IMMULITE1 system*. Clin. Lab., 1999(45): p. 37-45.
354. Lindstrom, L., L. Meurling, and T. Lovgren, *The measurement of serum cortisol by a solid-phase chemiluminescence immunoassay*. J Steroid Biochem, 1982. 16(4): p. 577-80.
355. Elmlinger, M.W., M. Zwirner, and W. Kühnel, *Stability of Insulin-Like Growth Factor (IGF)-I and IGF Binding Protein (IGFBP)-3 measured by the IMMULITE® automated chemiluminescence assay system in different blood specimens*. Clin. Lab., 2005. 51(3-4): p. 145-152.
356. Ricart-Jane, D., M. Llobera, and M.D. Lopez-Tejero, *Anticoagulants and other preanalytical factors interfere in plasma nitrate/nitrite quantification by the Griess method*. Nitric Oxide, 2002. 6(2): p. 178-85.
357. Griess, P., *Bemerkungen zu der Abhandlung der HH. Weselky und Benedikt Ueber einige Azoverbindungen*. Berichte der Deutschen chemischen Gesellschaft, 1879(12): p. 426-428.
358. Julve, J., *Activitats LPL i HL en hepatòcits de nadó de rata: efectes hormonaals*. 1994, Memòria per optar al grau de Llicenciat en Cinències Biològiques. Departament de Bioquímica. Facultat de Biologia. Universitat de Barcelona: Barcelona.
359. Julve, J., et al., *Hormonal regulation of lipoprotein lipase activity from 5-day-old rat hepatocytes*. Mol Cell Endocrinol, 1996. 116(1): p. 97-104.
360. Ramirez, I., et al., *Characterization of triacylglycerol hydrolase activities in isolated myocardial cells from rat heart*. Biochem J, 1985. 232(1): p. 229-36.
361. Coulter, W.H., *High speed automatic bloodcell counter and cell size analyser*. Natl. Elec. Conf. Proc., 1956. 12: p. 1034-1042.
362. Howell, W.H., *The condition of the blood in hemophilia, thrombosis and purpura*. Arch. Intern. Med., 1914. XIII(1): p. 76-95.
363. Quick, A.J., *The prothrombin in hemophilia and in obstructive jaundice*. J Biol Chem, 1935. 109: p. 73-74.
364. Clauss, A., *Rapid physiological coagulation method in determination of fibrinogen*. Acta Haematol, 1957. 17(4): p. 237-46.
365. Hesse, R., et al., *[Antithrombin III: reference values found with a chromogenic substrate (chromozym TH) (author's transl)]*. Blut, 1981. 42(4): p. 227-34.
366. Tran, T. and F. Duckert, *Influence of heparin cofactor II (HCII) on the determination of antithrombin III (AT)*. Thromb Res, 1985. 40(4): p. 571-6.
367. Coupaye, M., et al., *Predictive factors of weight loss 1 year after laparoscopic gastric bypass in obese patients*. Obes Surg, 2010. 20(12): p. 1671-7.
368. Ortega, E., et al., *Predictive factors of excess body weight loss 1 year after laparoscopic bariatric surgery*. Surg Endosc, 2012. 26(6): p. 1744-50.
369. Campos, G.M., et al., *Factors associated with weight loss after gastric bypass*. Arch Surg, 2008. 143(9): p. 877-883; discussion 884.

370. Robert, M., et al., *Preoperative fat-free mass: a predictive factor of weight loss after gastric bypass*. *Obes Surg*, 2013. 23(4): p. 446-55.
371. *Diagnosis and classification of diabetes mellitus*. *Diabetes Care*, 2009. 32 Suppl 1: p. S62-7.
372. ALASTRUÉ, A., *Cirugía de la obesidad grave*. *Endocrinol Nutr.*, 1999. 46(1).
373. Weisell, R.C., *Body mass index as an indicator of obesity*. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2002. 11 Suppl 8: p. S681-4.
374. J, A., *Documento de Consenso: Obesidad y riesgo cardiovascular*. *Clin Invest Arterioscl* 2003, 2003. 15(5): p. 196-233
375. Cummings, D., J. Overduin, and K. Foster-Schubert, *Gastric bypass for obesity: mechanisms of weight loss and diabetes resolution*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004. 89(6): p. 2608-15.
376. Sjostrom, L., et al., *Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects*. *N Engl J Med*, 2007. 357(8): p. 741-52.
377. Garb, J., et al., *Bariatric surgery for the treatment of morbid obesity: a meta-analysis of weight loss outcomes for laparoscopic adjustable gastric banding and laparoscopic gastric bypass*. *Obes Surg*, 2009. 19(10): p. 1447-55.
378. Puziferri, N., et al., *Variations of weight loss following gastric bypass and gastric band*. *Ann Surg*, 2008. 248(2): p. 233-42.
379. Coupaye, M., et al., *Predictive factors of weight loss 1 year after laparoscopic gastric bypass in obese patients*. *Obes Surg*. 20(12): p. 1671-7.
380. Farrell, T.M., et al., *Clinical application of laparoscopic bariatric surgery: an evidence-based review*. *Surg Endosc*, 2009. 23(5): p. 930-49.
381. Melton, G.B., et al., *Suboptimal weight loss after gastric bypass surgery: correlation of demographics, comorbidities, and insurance status with outcomes*. *J Gastrointest Surg*, 2008. 12(2): p. 250-5.
382. Perugini, R.A., et al., *Predictors of complication and suboptimal weight loss after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass: a series of 188 patients*. *Arch Surg*, 2003. 138(5): p. 541-5; discussion 545-6.
383. Lutfi, R., et al., *Predictors of success after laparoscopic gastric bypass: a multivariate analysis of socioeconomic factors*. *Surg Endosc*, 2006. 20(6): p. 864-7.
384. Ma, Y., et al., *Predictors of weight status following laparoscopic gastric bypass*. *Obes Surg*, 2006. 16(9): p. 1227-31.
385. DeMaria, E., et al., *Results of 281 consecutive total laparoscopic Roux-en-Y gastric bypasses to treat morbid obesity*. *Ann Surg*, 2002. 235(5): p. 640-5; discussion 645-7.
386. Fobi, M., et al., *Gastric bypass operation for obesity*. *World J Surg*, 1998. 22(9): p. 925-35.
387. Higa, K., et al., *Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity: technique and preliminary results of our first 400 patients*. *Arch Surg*, 2000. 135(9): p. 1029-33; discussion 1033-4.
388. Higa, K., T. Ho, and K. Boone, *Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass: technique and 3-year follow-up*. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*, 2001. 11(6): p. 377-82.
389. Sosa, J., et al., *Laparoscopic gastric bypass beyond age 60*. *Obes Surg*, 2004. 14(10): p. 1398-401.
390. Czupryniak, L., et al., *Predicting maximum Roux-en-Y gastric bypass-induced weight reduction--preoperative plasma leptin or body weight?* *Obes Surg*, 2007. 17(2): p. 162-7.
391. Bobbioni-Harsch, E., et al., *Factors influencing energy intake and body weight loss after gastric bypass*. *Eur J Clin Nutr*, 2002. 56(6): p. 551-6.
392. Chen, E.Y., et al., *Body mass index as a predictor of 1-year outcome in gastric bypass surgery*. *Obes Surg*, 2009. 19(9): p. 1240-2.
393. Rubino, F., et al., *The early effect of the Roux-en-Y gastric bypass on hormones involved in body weight regulation and glucose metabolism*. *Ann Surg*, 2004. 240(2): p. 236-42.
394. Kashyap, S., et al., *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)*, 2010. 34(3): p. 462-71.

395. Carbonell, A.M., et al., *Does diabetes affect weight loss after gastric bypass?* Surg Obes Relat Dis, 2008. 4(3): p. 441-4.
396. Olmos, M., *Métodos de valoración de la distribución de la grasa corporal en el paciente obeso.* Rev Esp Obes, 2004. 2(1): p. 42-49.
397. Deurenberg, P., et al., *The impact of body build on the relationship between body mass index and percent body fat.* Int J Obes Relat Metab Disord, 1999. 23(5): p. 537-42.
398. Deurenberg, P., M. Yap, and W.A. van Staveren, *Body mass index and percent body fat: a meta analysis among different ethnic groups.* Int J Obes Relat Metab Disord, 1998. 22(12): p. 1164-71.
399. Das, S.K., et al., *Long-term changes in energy expenditure and body composition after massive weight loss induced by gastric bypass surgery.* Am J Clin Nutr, 2003. 78(1): p. 22-30.
400. Albu, J.B., A.J. Kovera, and J.A. Johnson, *Fat distribution and health in obesity.* Ann N Y Acad Sci, 2000. 904: p. 491-501.
401. Coppini, L.Z., D.L. Waitzberg, and A.C. Campos, *Limitations and validation of bioelectrical impedance analysis in morbidly obese patients.* Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2005. 8(3): p. 329-32.
402. Pietrobelli, A., et al., *Dual-energy X-ray absorptiometry: fat estimation errors due to variation in soft tissue hydration.* Am J Physiol, 1998. 274(5 Pt 1): p. E808-16.
403. van der Kooy, K. and J. Seidell, *Techniques for the measurement of visceral fat: a practical guide.* Int J Obes Relat Metab Disord, 1993. 17(4): p. 187-96.
404. Lean, M.E., T.S. Han, and P. Deurenberg, *Predicting body composition by densitometry from simple anthropometric measurements.* Am J Clin Nutr, 1996. 63(1): p. 4-14.
405. Martín-Moreno, V., *Body fat estimated by bioelectrical impedance, skinfold thickness and anthropometric equations. A comparative analysis.* Rev Esp Salud Pública, 2001. 3(75): p. 221-236.
406. Siri, W.E., *Body composition from fluid spaces and density: analysis of methods.* 1961. Nutrition, 1993. 9(5): p. 480-91; discussion 480, 492.
407. Brozek, J., et al., *Densitometric Analysis of Body Composition: Revision of Some Quantitative Assumptions.* Ann N Y Acad Sci, 1963. 110: p. 113-40.
408. Durnin, J.V. and J. Womersley, *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, 1974. 32(1): p. 77-97.
409. Gallagher, D., et al., *Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index.* Am J Clin Nutr, 2000. 72(3): p. 694-701.
410. Kamel, E.G., G. McNeill, and M.C. Van Wijk, *Change in intra-abdominal adipose tissue volume during weight loss in obese men and women: correlation between magnetic resonance imaging and anthropometric measurements.* Int J Obes Relat Metab Disord, 2000. 24(5): p. 607-13.
411. Lloret Linares, C., et al., *Validity of leg-to-leg bioelectrical impedance analysis to estimate body fat in obesity.* Obes Surg. 21(7): p. 917-23.
412. Curry, T.B., et al., *Gastric bypass surgery is associated with near-normal insulin suppression of lipolysis in nondiabetic individuals.* Am J Physiol Endocrinol Metab. 300(4): p. E746-51.
413. Levitt, D.G., et al., *Comparison of DXA and water measurements of body fat following gastric bypass surgery and a physiological model of body water, fat, and muscle composition.* J Appl Physiol. 109(3): p. 786-95.
414. Trakhtenbroit, M.A., et al., *Body weight, insulin resistance, and serum adipokine levels 2 years after 2 types of bariatric surgery.* Am J Med, 2009. 122(5): p. 435-42.
415. Doll, S., et al., *Body mass index, abdominal adiposity and blood pressure: consistency of their association across developing and developed countries.* Int J Obes Relat Metab Disord, 2002. 26(1): p. 48-57.
416. Klein, S., et al., *Waist Circumference and Cardiometabolic Risk: a Consensus Statement from Shaping America's Health: Association for Weight Management and Obesity*

- Prevention; NAASO, the Obesity Society; the American Society for Nutrition; and the American Diabetes Association. *Obesity* (Silver Spring), 2007. 15(5): p. 1061-7.
417. Bergman, R.N., et al., *Abdominal obesity: role in the pathophysiology of metabolic disease and cardiovascular risk*. *Am J Med*, 2007. 120(2 Suppl 1): p. S3-8; discussion S29-32.
 418. Eckel, R.H., S.M. Grundy, and P.Z. Zimmet, *The metabolic syndrome*. *Lancet*, 2005. 365(9468): p. 1415-28.
 419. Pouliot, M.C., et al., *Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women*. *Am J Cardiol*, 1994. 73(7): p. 460-8.
 420. Bouza, A., *Estimation of visceral and subcutaneous abdominal fat in obese patients from anthropometric regression models*. *Rev Esp de Obesidad*, 2008. 6(3): p. 153-162.
 421. Olbers, T., et al., *Body composition, dietary intake, and energy expenditure after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and laparoscopic vertical banded gastroplasty: a randomized clinical trial*. *Ann Surg*, 2006. 244(5): p. 715-22.
 422. Chaston, T.B. and J.B. Dixon, *Factors associated with percent change in visceral versus subcutaneous abdominal fat during weight loss: findings from a systematic review*. *Int J Obes (Lond)*, 2008. 32(4): p. 619-28.
 423. Korner, J., et al., *Sex differences in visceral adipose tissue post-bariatric surgery compared to matched non-surgical controls*. *Int J Body Compos Res*, 2008. 6(3): p. 93-99.
 424. Tschoner, A., et al., *Retinol-binding protein 4, visceral fat, and the metabolic syndrome: effects of weight loss*. *Obesity (Silver Spring)*, 2008. 16(11): p. 2439-44.
 425. Organization, W.H., *Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycemia. Report of a WHO/IDF Consultation*. 2006: Geneve, Switzerland.
 426. Association, A.D., *Diagnosis and classification of diabetes mellitus*. *Diabetes Care*, 2012. 35 Suppl 1: p. S64-71.
 427. Tripathy, D., et al., *Contribution of insulin-stimulated glucose uptake and basal hepatic insulin sensitivity to surrogate measures of insulin sensitivity*. *Diabetes Care*, 2004. 27(9): p. 2204-10.
 428. Buchwald, H., et al., *Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis*. *Am J Med*, 2009. 122(3): p. 248-256 e5.
 429. Rubino, F., et al., *The early effect of the Roux-en-Y gastric bypass on hormones involved in body weight regulation and glucose metabolism*. *Ann Surg*, 2004. 240(2): p. 236-42.
 430. Isbell, J.M., et al., *The importance of caloric restriction in the early improvements in insulin sensitivity after Roux-en-Y gastric bypass surgery*. *Diabetes Care*. 33(7): p. 1438-42.
 431. Laferrere, B., et al., *Effect of weight loss by gastric bypass surgery versus hypocaloric diet on glucose and incretin levels in patients with type 2 diabetes*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008. 93(7): p. 2479-85.
 432. Kashyap, S., et al., *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)*, 2010. 34(3): p. 462-71.
 433. Campos, G.M., et al., *Improvement in peripheral glucose uptake after gastric bypass surgery is observed only after substantial weight loss has occurred and correlates with the magnitude of weight lost*. *J Gastrointest Surg*. 14(1): p. 15-23.
 434. Gletsu, N., et al., *Changes in C-reactive protein predict insulin sensitivity in severely obese individuals after weight loss surgery*. *J Gastrointest Surg*, 2005. 9(8): p. 1119-26; discussion 1127-8.
 435. Korner, J., et al., *Prospective study of gut hormone and metabolic changes after adjustable gastric banding and Roux-en-Y gastric bypass*. *Int J Obes (Lond)*, 2009. 33(7): p. 786-95.
 436. Pournaras, D.J., et al., *Remission of type 2 diabetes after gastric bypass and banding: mechanisms and 2 year outcomes*. *Ann Surg*. 252(6): p. 966-71.
 437. Foo, J., et al., *Studies in insulin resistance following very low calorie diet and/or gastric bypass surgery*. *Obes Surg*. 21(12): p. 1914-20.
 438. Rao, R.S., R. Yanagisawa, and S. Kini, *Insulin resistance and bariatric surgery*. *Obes Rev*. 13(4): p. 316-28.

439. Camastra, S., et al., *Early and longer term effects of gastric bypass surgery on tissue-specific insulin sensitivity and beta cell function in morbidly obese patients with and without type 2 diabetes*. *Diabetologia*. 54(8): p. 2093-102.
440. Wickremesekera, K., et al., *Loss of insulin resistance after Roux-en-Y gastric bypass surgery: a time course study*. *Obes Surg*, 2005. 15(4): p. 474-81.
441. Lee, W.J., et al., *Gastric bypass vs sleeve gastrectomy for type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial*. *Arch Surg*. 146(2): p. 143-8.
442. Schauer, P.R., et al., *Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes*. *N Engl J Med*. 366(17): p. 1567-76.
443. Schauer, P., et al., *Effect of laparoscopic Roux-en Y gastric bypass on type 2 diabetes mellitus*. *Ann Surg*, 2003. 238(4): p. 467-84; discussion 84-5.
444. DeFronzo, R.A. and E. Ferrannini, *Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease*. *Diabetes Care*, 1991. 14(3): p. 173-94.
445. Olefsky, J., G.M. Reaven, and J.W. Farquhar, *Effects of weight reduction on obesity. Studies of lipid and carbohydrate metabolism in normal and hyperlipoproteinemic subjects*. *J Clin Invest*, 1974. 53(1): p. 64-76.
446. Tiikkainen, M., et al., *Effects of equal weight loss with orlistat and placebo on body fat and serum fatty acid composition and insulin resistance in obese women*. *Am J Clin Nutr*, 2004. 79(1): p. 22-30.
447. Schauer, P.R., et al., *Effect of laparoscopic Roux-en Y gastric bypass on type 2 diabetes mellitus*. *Ann Surg*, 2003. 238(4): p. 467-84; discussion 84-5.
448. Rubino, F., et al., *Metabolic surgery: the role of the gastrointestinal tract in diabetes mellitus*. *Nat Rev Endocrinol*. 6(2): p. 102-9.
449. Korner, J., et al., *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. 3(6): p. 597-601.
450. Garcia-Fuentes, E., et al., *Morbidly obese individuals with impaired fasting glucose have a specific pattern of insulin secretion and sensitivity: effect of weight loss after bariatric surgery*. *Obes Surg*, 2006. 16(9): p. 1179-88.
451. Hofso, D., et al., *Beta cell function after weight loss: a clinical trial comparing gastric bypass surgery and intensive lifestyle intervention*. *Eur J Endocrinol*. 164(2): p. 231-8.
452. Nannipieri, M., et al., *The role of beta-cell function and insulin sensitivity in the remission of type 2 diabetes after gastric bypass surgery*. *J Clin Endocrinol Metab*. 96(9): p. E1372-9.
453. Chambers, A.P., et al., *Weight-independent changes in blood glucose homeostasis after gastric bypass or vertical sleeve gastrectomy in rats*. *Gastroenterology*. 141(3): p. 950-8.
454. Peterli, R., 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(2): p. 234-41.
455. Korner, J., et al., *Effects of Roux-en-Y gastric bypass surgery on fasting and postprandial concentrations of plasma ghrelin, peptide YY, and insulin*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005. 90(1): p. 359-65.
456. Shin, A.C., et al., *Meal-induced hormone responses in a rat model of Roux-en-Y gastric bypass surgery*. *Endocrinology*. 151(4): p. 1588-97.
457. Ahren, B., H. Larsson, and J.J. Holst, *Effects of glucagon-like peptide-1 on islet function and insulin sensitivity in noninsulin-dependent diabetes mellitus*. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997. 82(2): p. 473-8.
458. Vrang, N., et al., *PYY(3-36) reduces food intake and body weight and improves insulin sensitivity in rodent models of diet-induced obesity*. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2006. 291(2): p. R367-75.
459. Rubino, F. and J. Marescaux, *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): p. 1-11.

460. Noya, G., et al., *Biliopancreatic diversion preserving the stomach and pylorus in the treatment of hypercholesterolemia and diabetes type II: results in the first 10 cases*. *Obes Surg*, 1998. 8(1): p. 67-72.
461. Rubino, F. and M. Gagner, *Potential of surgery for curing type 2 diabetes mellitus*. *Ann Surg*, 2002. 236(5): p. 554-9.
462. Cohen, R.V., et al., *Duodenal-jejunal bypass for the treatment of type 2 diabetes in patients with body mass index of 22-34 kg/m²: a report of 2 cases*. *Surg Obes Relat Dis*, 2007. 3(2): p. 195-7.
463. Gianos, M., et al., *Outcomes of bariatric surgery in patients with body mass index <35 kg/m²*. *Surg Obes Relat Dis*. 8(1): p. 25-30.
464. Fried, M., et al., *Metabolic surgery for the treatment of type 2 diabetes in patients with BMI <35 kg/m²: an integrative review of early studies*. *Obes Surg*, 2010. 20(6): p. 776-90.
465. Rubio, M.A., et al., *[Joint Position Statement of the SEEN-SECO-SEEDO-SED Societies on metabolic surgery for type 2 diabetes mellitus]*. *Endocrinol Nutr*, 2013. 60(10): p. 547-8.
466. ADA, A.d.a., *Standards of medical care in diabetes--2013*. *Diabetes Care*, 2013. 36 Suppl 1: p. S11-66.
467. Kolovou, G., K. Anagnostopoulou, and D. Cokkinos, *Pathophysiology of dyslipidaemia in the metabolic syndrome*. *Postgrad Med J*, 2005. 81(956): p. 358-66.
468. Yoshida, A., et al., *Usefulness of serum total cholesterol/triglyceride ratio for predicting the presence of small, dense LDL*. *J Atheroscler Thromb*, 2004. 11(4): p. 215-9.
469. Millan, J., et al., *Lipoprotein ratios: Physiological significance and clinical usefulness in cardiovascular prevention*. *Vasc Health Risk Manag*, 2009. 5: p. 757-65.
470. Ascaso, J.F., et al., *Significance of high density lipoprotein-cholesterol in cardiovascular risk prevention: recommendations of the HDL Forum*. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2004. 4(5): p. 299-314.
471. Rimm, E.B., et al., *Body size and fat distribution as predictors of coronary heart disease among middle-aged and older US men*. *Am J Epidemiol*, 1995. 141(12): p. 1117-27.
472. Karathanasis, S.K., I. Yunis, and V.I. Zannis, *Structure, evolution, and tissue-specific synthesis of human apolipoprotein AIV*. *Biochemistry*, 1986. 25(13): p. 3962-70.
473. Culnan, D.M., et al., *Apolipoprotein A-IV, a putative satiety/antiatherogenic factor, rises after gastric bypass*. *Obesity (Silver Spring)*, 2009. 17(1): p. 46-52.
474. Imrie, H., A. Abbas, and M. Kearney, *Insulin resistance, lipotoxicity and endothelial dysfunction*. *Biochim Biophys Acta*, 2010. 1801(3): p. 320-6.
475. Watson, T.D., et al., *Measurement and physiological significance of lipoprotein and hepatic lipase activities in preheparin plasma*. *Clin Chem*, 1995. 41(3): p. 405-12.
476. Watanabe, H., et al., *Preheparin serum lipoprotein lipase mass level: the effects of age, gender, and types of hyperlipidemias*. *Atherosclerosis*, 1999. 145(1): p. 45-50.
477. Whitlock, G., et al., *Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies*. *Lancet*, 2009. 373(9669): p. 1083-96.
478. Tirosh, A., et al., *Adolescent BMI trajectory and risk of diabetes versus coronary disease*. *N Engl J Med*, 2011. 364(14): p. 1315-25.
479. Sjostrom, L., et al., *Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients*. *European Multicentre Orlistat Study Group*. *Lancet*, 1998. 352(9123): p. 167-72.
480. Despres, J.P., A. Golay, and L. Sjostrom, *Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia*. *N Engl J Med*, 2005. 353(20): p. 2121-34.
481. Torgerson, J.S., et al., *XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients*. *Diabetes Care*, 2004. 27(1): p. 155-61.
482. Heron, M., et al., *Deaths: final data for 2006*. *Natl Vital Stat Rep*, 2009. 57(14): p. 1-134.
483. Howard, B.V., G. Ruotolo, and D.C. Robbins, *Obesity and dyslipidemia*. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2003. 32(4): p. 855-67.

484. Haffner, S.M., et al., *Do upper-body and centralized adiposity measure different aspects of regional body-fat distribution? Relationship to non-insulin-dependent diabetes mellitus, lipids, and lipoproteins.* Diabetes, 1987. 36(1): p. 43-51.
485. Williams, P.T. and R.M. Krauss, *Associations of age, adiposity, menopause, and alcohol intake with low-density lipoprotein subclasses.* Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1997. 17(6): p. 1082-90.
486. Despres, J.P., et al., *Regional distribution of body fat, plasma lipoproteins, and cardiovascular disease.* Arteriosclerosis, 1990. 10(4): p. 497-511.
487. Seidell, J.C., et al., *Body fat distribution in relation to serum lipids and blood pressure in 38-year-old European men: the European fat distribution study.* Atherosclerosis, 1991. 86(2-3): p. 251-60.
488. Abate, N., et al., *Relationships of generalized and regional adiposity to insulin sensitivity in men.* J Clin Invest, 1995. 96(1): p. 88-98.
489. Abate, N., et al., *Relationship of generalized and regional adiposity to insulin sensitivity in men with NIDDM.* Diabetes, 1996. 45(12): p. 1684-93.
490. Grover, S.A., C.S. Palmer, and L. Coupal, *Serum lipid screening to identify high-risk individuals for coronary death. The results of the Lipid Research Clinics prevalence cohort.* Arch Intern Med, 1994. 154(6): p. 679-84.
491. Castelli, W.P., et al., *Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study.* JAMA, 1986. 256(20): p. 2835-8.
492. Assmann, G., P. Cullen, and H. Schulte, *The Munster Heart Study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years.* Eur Heart J, 1998. 19 Suppl A: p. A2-11.
493. Genest, J., et al., *Recommendations for the management of dyslipidemia and the prevention of cardiovascular disease: summary of the 2003 update.* CMAJ, 2003. 169(9): p. 921-4.
494. Brolin, R.E., et al., *Lipid risk profile and weight stability after gastric restrictive operations for morbid obesity.* J Gastrointest Surg, 2000. 4(5): p. 464-9.
495. Aron-Wisnewsky, J., et al., *Effect of bariatric surgery-induced weight loss on SR-BI-, ABCG1-, and ABCA1-mediated cellular cholesterol efflux in obese women.* J Clin Endocrinol Metab, 2011. 96(4): p. 1151-9.
496. Ebenbichler, C.F., et al., *Relationship between cholesteryl ester transfer protein and atherogenic lipoprotein profile in morbidly obese women.* Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2002. 22(9): p. 1465-9.
497. Laimer, M.W., et al., *Effects of weight loss on lipid transfer proteins in morbidly obese women.* Lipids, 2009. 44(12): p. 1125-30.
498. Nguyen, N.T., et al., *Resolution of hyperlipidemia after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass.* J Am Coll Surg, 2006. 203(1): p. 24-9.
499. Julve, J., et al., *Bariatric surgery in morbidly obese patients improves the atherogenic qualitative properties of the plasma lipoproteins.* Atherosclerosis, 2014. 234(1): p. 200-5.
500. Weisweiler, P., *Plasma lipoproteins and lipase and lecithin:cholesterol acyltransferase activities in obese subjects before and after weight reduction.* J Clin Endocrinol Metab, 1987. 65(5): p. 969-73.
501. Harper, C.R. and T.A. Jacobson, *Using apolipoprotein B to manage dyslipidemic patients: time for a change?* Mayo Clin Proc. 85(5): p. 440-5.
502. Brunzell, J.D., et al., *Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: consensus statement from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation.* Diabetes Care, 2008. 31(4): p. 811-22.
503. Sherman, J.R. and R.B. Weinberg, *Serum apolipoprotein A-IV and lipoprotein cholesterol in patients undergoing total parenteral nutrition.* Gastroenterology, 1988. 95(2): p. 394-401.
504. Schaefer, E.J., et al., *Plasma apolipoprotein A-1 absence associated with a marked reduction of high density lipoproteins and premature coronary artery disease.* Arteriosclerosis, 1982. 2(1): p. 16-26.

505. Traves, C., et al., *Clinical approach to intestinal maturation in neonates prenatally exposed to alcohol*. Alcohol Alcohol, 2007. 42(5): p. 407-12.
506. Traves, C., *Concomitant apolipoprotein A-IV and citrulline plasma changes during short-term parenteral nutrition in surgical patients*. . European e-journal of clinical nutrition and metabolism, 2010. 5: p. 219-224.
507. Perseghin, G., et al., *Metabolic defects in lean nondiabetic offspring of NIDDM parents: a cross-sectional study*. Diabetes, 1997. 46(6): p. 1001-9.
508. Shulman, G.I., *Cellular mechanisms of insulin resistance*. J Clin Invest, 2000. 106(2): p. 171-6.
509. White, M.F., *IRS proteins and the common path to diabetes*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2002. 283(3): p. E413-22.
510. Hotamisligil, G.S., et al., *Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance*. J Clin Invest, 1995. 95(5): p. 2409-15.
511. Miyashita, Y., et al., *Low lipoprotein lipase mass in preheparin serum of type 2 diabetes mellitus patients and its recovery with insulin therapy*. Diabetes Res Clin Pract, 2002. 56(3): p. 181-7.
512. Taskinen, M.R., *Lipoprotein lipase in diabetes*. Diabetes Metab Rev, 1987. 3(2): p. 551-70.
513. Streicher, R., et al., *SREBP-1 mediates activation of the low density lipoprotein receptor promoter by insulin and insulin-like growth factor-I*. J Biol Chem, 1996. 271(12): p. 7128-33.
514. Deedwania, P.C., D.B. Hunninghake, and H. Bays, *Effects of lipid-altering treatment in diabetes mellitus and the metabolic syndrome*. Am J Cardiol, 2004. 93(11A): p. 18C-26C.
515. Kwiterovich, P.O., Jr., *Clinical relevance of the biochemical, metabolic, and genetic factors that influence low-density lipoprotein heterogeneity*. Am J Cardiol, 2002. 90(8A): p. 30i-47i.
516. Lund-Katz, S., et al., *Apolipoprotein B-100 conformation and particle surface charge in human LDL subspecies: implication for LDL receptor interaction*. Biochemistry, 1998. 37(37): p. 12867-74.
517. Kendrick, J.S., et al., *Regulation of the assembly and secretion of very low density lipoproteins by the liver*. Biol Chem, 1998. 379(8-9): p. 1033-40.
518. Frenais, R., et al., *In vivo evidence for the role of lipoprotein lipase activity in the regulation of apolipoprotein AI metabolism: a kinetic study in control subjects and patients with type II diabetes mellitus*. J Clin Endocrinol Metab, 2001. 86(5): p. 1962-7.
519. Semenkovich, C.F., *Insulin resistance and atherosclerosis*. J Clin Invest, 2006. 116(7): p. 1813-22.
520. Mooradian, A.D., M.J. Haas, and N.C. Wong, *Transcriptional control of apolipoprotein A-I gene expression in diabetes*. Diabetes, 2004. 53(3): p. 513-20.
521. Murao, K., et al., *Effects of glucose and insulin on rat apolipoprotein A-I gene expression*. J Biol Chem, 1998. 273(30): p. 18959-65.
522. Lam, J.K., et al., *Insulin induction of apolipoprotein AI, role of Sp1*. Biochemistry, 2003. 42(9): p. 2680-90.
523. Wilding, J.P., *The importance of free fatty acids in the development of Type 2 diabetes*. Diabet Med, 2007. 24(9): p. 934-45.
524. Ibrahim, M.M., *Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences*. Obes Rev, 2010. 11(1): p. 11-8.
525. Wajchenberg, B.L., *beta-cell failure in diabetes and preservation by clinical treatment*. Endocr Rev, 2007. 28(2): p. 187-218.
526. Jensen, M.D., *Adipose tissue and fatty acid metabolism in humans*. J R Soc Med, 2002. 95 Suppl 42: p. 3-7.
527. Nielsen, S., et al., *Splanchnic lipolysis in human obesity*. J Clin Invest, 2004. 113(11): p. 1582-8.
528. Johansson, L., et al., *Lipid mobilization following Roux-en-Y gastric bypass examined by magnetic resonance imaging and spectroscopy*. Obes Surg, 2008. 18(10): p. 1297-304.
529. Hodson, L., et al., *The contribution of splanchnic fat to VLDL triglyceride is greater in insulin-resistant than insulin-sensitive men and women: studies in the postprandial state*. Diabetes, 2007. 56(10): p. 2433-41.

530. Friedberg, S.J., et al., *The incorporation of plasma free fatty acids into plasma triglycerides in man*. J Clin Invest, 1961. 40: p. 1846-55.
531. McQuaid, S.E., et al., *Downregulation of adipose tissue fatty acid trafficking in obesity: a driver for ectopic fat deposition?* Diabetes, 2011. 60(1): p. 47-55.
532. Boden, G., et al., *Mechanisms of fatty acid-induced inhibition of glucose uptake*. J Clin Invest, 1994. 93(6): p. 2438-46.
533. Shah, P., et al., *Effects of free fatty acids and glycerol on splanchnic glucose metabolism and insulin extraction in nondiabetic humans*. Diabetes, 2002. 51(2): p. 301-10.
534. Kruszynska, Y.T., et al., *Effects of nonesterified fatty acids on glucose metabolism after glucose ingestion*. Diabetes, 1997. 46(10): p. 1586-93.
535. Kelley, D.E., *Skeletal muscle fat oxidation: timing and flexibility are everything*. J Clin Invest, 2005. 115(7): p. 1699-702.
536. Opie, L.H. and P.G. Walfish, *Plasma free fatty acid concentrations in obesity*. N Engl J Med, 1963. 268: p. 757-60.
537. Karpe, F., J.R. Dickmann, and K.N. Frayn, *Fatty acids, obesity, and insulin resistance: time for a reevaluation*. Diabetes, 2011. 60(10): p. 2441-9.
538. Saiki, A., et al., *Preheparin serum lipoprotein lipase mass might be a biomarker of metabolic syndrome*. Diabetes Res Clin Pract, 2007. 76(1): p. 93-101.
539. Despres, J.P., et al., *Role of hepatic-triglyceride lipase activity in the association between intra-abdominal fat and plasma HDL cholesterol in obese women*. Arteriosclerosis, 1989. 9(4): p. 485-92.
540. Borggreve, S.E., R. De Vries, and R.P. Dullaart, *Alterations in high-density lipoprotein metabolism and reverse cholesterol transport in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus: role of lipolytic enzymes, lecithin:cholesterol acyltransferase and lipid transfer proteins*. Eur J Clin Invest, 2003. 33(12): p. 1051-69.
541. Zlabek, J.A., et al., *The effect of laparoscopic gastric bypass surgery on dyslipidemia in severely obese patients*. Surg Obes Relat Dis, 2005. 1(6): p. 537-42.
542. Woodard, G.A., et al., *One year improvements in cardiovascular risk factors: a comparative trial of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass vs. adjustable gastric banding*. Obes Surg, 2010. 20(5): p. 578-82.
543. Benaiges, D., et al., *Laparoscopic sleeve gastrectomy and laparoscopic gastric bypass are equally effective for reduction of cardiovascular risk in severely obese patients at one year of follow-up*. Surg Obes Relat Dis, 2011. 7(5): p. 575-80.
544. Kumar, R., et al., *Fat malabsorption and increased intestinal oxalate absorption are common after Roux-en-Y gastric bypass surgery*. Surgery, 2011. 149(5): p. 654-61.
545. Odstrcil, E.A., et al., *The contribution of malabsorption to the reduction in net energy absorption after long-limb Roux-en-Y gastric bypass*. Am J Clin Nutr, 2010. 92(4): p. 704-13.
546. Stefater, M.A., et al., *Sleeve gastrectomy in rats improves postprandial lipid clearance by reducing intestinal triglyceride secretion*. Gastroenterology, 2011. 141(3): p. 939-949 e1-4.
547. Benaiges, D., et al., *Impact of restrictive (sleeve gastrectomy) vs hybrid bariatric surgery (Roux-en-Y gastric bypass) on lipid profile*. Obes Surg, 2012. 22(8): p. 1268-75.
548. Brethauer, S.A., et al., *Early effects of gastric bypass on endothelial function, inflammation, and cardiovascular risk in obese patients*. Surg Endosc, 2011. 25(8): p. 2650-9.
549. Bullen, J.W., Jr., et al., *Regulation of adiponectin and its receptors in response to development of diet-induced obesity in mice*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2007. 292(4): p. E1079-86.
550. Nair, K.S., *Aging muscle*. Am J Clin Nutr, 2005. 81(5): p. 953-63.
551. Slawik, M. and A.J. Vidal-Puig, *Lipotoxicity, overnutrition and energy metabolism in aging*. Ageing Res Rev, 2006. 5(2): p. 144-64.
552. Ferrannini, E., et al., *Insulin resistance and hypersecretion in obesity. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR)*. J Clin Invest, 1997. 100(5): p. 1166-73.
553. Karelis, A.D., et al., *The metabolically healthy but obese individual presents a favorable inflammation profile*. J Clin Endocrinol Metab, 2005. 90(7): p. 4145-50.

554. Pataky, Z., E. Bobbioni-Harsch, and A. Golay, *Open questions about metabolically normal obesity*. *Int J Obes (Lond)*, 2010. **34 Suppl 2**: p. S18-23.
555. Lee, I.M. and R.S. Paffenbarger, Jr., *Change in body weight and longevity*. *JAMA*, 1992. **268**(15): p. 2045-9.
556. Walker, M., et al., *Weight change and risk of heart attack in middle-aged British men*. *Int J Epidemiol*, 1995. **24**(4): p. 694-703.
557. Nilsson, P.M., et al., *The enigma of increased non-cancer mortality after weight loss in healthy men who are overweight or obese*. *J Intern Med*, 2002. **252**(1): p. 70-8.
558. Pamuk, E.R., et al., *Weight loss and subsequent death in a cohort of U.S. adults*. *Ann Intern Med*, 1993. **119**(7 Pt 2): p. 744-8.
559. Williamson, D.F., et al., *Intentional weight loss and mortality among overweight individuals with diabetes*. *Diabetes Care*, 2000. **23**(10): p. 1499-504.
560. Yaari, S. and U. Goldbourt, *Voluntary and involuntary weight loss: associations with long term mortality in 9,228 middle-aged and elderly men*. *Am J Epidemiol*, 1998. **148**(6): p. 546-55.
561. Wannamethee, S.G., et al., *Characteristics of older men who lose weight intentionally or unintentionally*. *Am J Epidemiol*, 2000. **151**(7): p. 667-75.
562. Adams, T.D., et al., *Long-term mortality after gastric bypass surgery*. *N Engl J Med*, 2007. **357**(8): p. 753-61.
563. Sjostrom, L., et al., *Bariatric surgery and long-term cardiovascular events*. *JAMA*, 2012. **307**(1): p. 56-65.
564. Brolin, R.E., et al., *Malabsorptive gastric bypass in patients with superobesity*. *J Gastrointest Surg*, 2002. **6**(2): p. 195-203; discussion 204-5.
565. Bloomberg, R.D., et al., *Nutritional deficiencies following bariatric surgery: what have we learned?* *Obes Surg*, 2005. **15**(2): p. 145-54.
566. Kaplan, L.M., *Gastrointestinal management of the bariatric surgery patient*. *Gastroenterol Clin North Am*, 2005. **34**(1): p. 105-25.
567. Alvarez-Leite, J.I., *Nutrient deficiencies secondary to bariatric surgery*. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2004. **7**(5): p. 569-75.
568. Aarts, E.O., et al., *Prevalence of Anemia and Related Deficiencies in the First Year following Laparoscopic Gastric Bypass for Morbid Obesity*. *J Obes*, 2012. 2012: p. 193705.
569. Amaral, J.F., et al., *Prospective hematologic evaluation of gastric exclusion surgery for morbid obesity*. *Ann Surg*, 1985. **201**(2): p. 186-93.
570. Brolin, R.E., et al., *Prophylactic iron supplementation after Roux-en-Y gastric bypass: a prospective, double-blind, randomized study*. *Arch Surg*, 1998. **133**(7): p. 740-4.
571. Vargas-Ruiz, A.G., G. Hernandez-Rivera, and M.F. Herrera, *Prevalence of iron, folate, and vitamin B12 deficiency anemia after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass*. *Obes Surg*, 2008. **18**(3): p. 288-93.
572. Halverson, J.D., et al., *Gastric bypass for morbid obesity: a medical--surgical assessment*. *Ann Surg*, 1981. **194**(2): p. 152-60.
573. Skroubis, G., et al., *Comparison of nutritional deficiencies after Roux-en-Y gastric bypass and after biliopancreatic diversion with Roux-en-Y gastric bypass*. *Obes Surg*, 2002. **12**(4): p. 551-8.
574. Lin, L.Y., et al., *Nitric oxide production is paradoxically decreased after weight reduction surgery in morbid obesity patients*. *Atherosclerosis*, 2007. **190**(2): p. 436-42.
575. Jobgen, W.S., et al., *Regulatory role for the arginine-nitric oxide pathway in metabolism of energy substrates*. *J Nutr Biochem*, 2006. **17**(9): p. 571-88.
576. Herishanu, Y., et al., *Leukocytosis in obese individuals: possible link in patients with unexplained persistent neutrophilia*. *Eur J Haematol*, 2006. **76**(6): p. 516-20.
577. Ulich, T.R., J. del Castillo, and K.Z. Guo, *In vivo hematologic effects of recombinant interleukin-6 on hematopoiesis and circulating numbers of RBCs and WBCs*. *Blood*, 1989. **73**(1): p. 108-10.
578. Suwa, T., et al., *Interleukin-6 induces demargination of intravascular neutrophils and shortens their transit in marrow*. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2000. **279**(6): p. H2954-60.

579. Rusten, L.S., et al., *Bifunctional effects of tumor necrosis factor alpha (TNF alpha) on the growth of mature and primitive human hematopoietic progenitor cells: involvement of p55 and p75 TNF receptors*. Blood, 1994. 83(11): p. 3152-9.
580. Sieff, C.A., et al., *Interleukin-1, tumor necrosis factor, and the production of colony-stimulating factors by cultured mesenchymal cells*. Blood, 1988. 72(4): p. 1316-23.
581. Mikhail, A.A., et al., *Leptin stimulates fetal and adult erythroid and myeloid development*. Blood, 1997. 89(5): p. 1507-12.
582. Laharrague, P., et al., *High concentration of leptin stimulates myeloid differentiation from human bone marrow CD34+ progenitors: potential involvement in leukocytosis of obese subjects*. Int J Obes Relat Metab Disord, 2000. 24(9): p. 1212-6.
583. Chen, S.B., et al., *Serum C-reactive protein and white blood cell count in morbidly obese surgical patients*. Obes Surg, 2009. 19(4): p. 461-6.
584. Nakanishi, N., K. Suzuki, and K. Tatara, *White blood cell count and clustered features of metabolic syndrome in Japanese male office workers*. Occup Med (Lond), 2002. 52(4): p. 213-8.
585. Yarnell, J.W., et al., *Fibrinogen, viscosity, and white blood cell count are major risk factors for ischemic heart disease. The Caerphilly and Speedwell collaborative heart disease studies*. Circulation, 1991. 83(3): p. 836-44.
586. Hansen, L.K., R.H. Grimm, Jr., and J.D. Neaton, *The relationship of white blood cell count to other cardiovascular risk factors*. Int J Epidemiol, 1990. 19(4): p. 881-8.
587. Dixon, J.B. and P.E. O'Brien, *Obesity and the white blood cell count: changes with sustained weight loss*. Obes Surg, 2006. 16(3): p. 251-7.
588. Greisenegger, S., et al., *Is elevated mean platelet volume associated with a worse outcome in patients with acute ischemic cerebrovascular events?* Stroke, 2004. 35(7): p. 1688-91.
589. Endler, G., et al., *Mean platelet volume is an independent risk factor for myocardial infarction but not for coronary artery disease*. Br J Haematol, 2002. 117(2): p. 399-404.
590. Martin, J.F., P.M. Bath, and M.L. Burr, *Influence of platelet size on outcome after myocardial infarction*. Lancet, 1991. 338(8780): p. 1409-11.
591. Tschoepe, D., et al., *Large platelets circulate in an activated state in diabetes mellitus*. Semin Thromb Hemost, 1991. 17(4): p. 433-8.
592. Bath, P.M. and R.J. Butterworth, *Platelet size: measurement, physiology and vascular disease*. Blood Coagul Fibrinolysis, 1996. 7(2): p. 157-61.
593. Coban, E., et al., *The mean platelet volume in patients with obesity*. Int J Clin Pract, 2005. 59(8): p. 981-2.
594. Senaran, H., et al., *Thrombopoietin and mean platelet volume in coronary artery disease*. Clin Cardiol, 2001. 24(5): p. 405-8.
595. Rao, A.K., R.E. Goldberg, and P.N. Walsh, *Platelet coagulant activities in diabetes mellitus. Evidence for relationship between platelet coagulant hyperactivity and platelet volume*. J Lab Clin Med, 1984. 103(1): p. 82-92.
596. Kilicli-Camur, N., et al., *Could mean platelet volume be a predictive marker for acute myocardial infarction?* Med Sci Monit, 2005. 11(8): p. CR387-92.
597. Jakubowski, J.A., et al., *Influence of platelet volume on the ability of prostacyclin to inhibit platelet aggregation and the release reaction*. J Lab Clin Med, 1985. 105(2): p. 271-6.
598. Toplak, H. and T.C. Wascher, *Influence of weight reduction on platelet volume: different effects of a hypocaloric diet and a very low calorie diet*. Eur J Clin Invest, 1994. 24(11): p. 778-80.
599. Kopp, H.P., et al., *Effects of marked weight loss on plasma levels of adiponectin, markers of chronic subclinical inflammation and insulin resistance in morbidly obese women*. Int J Obes (Lond), 2005. 29(7): p. 766-71.
600. Falcon, C., et al., *The platelet insulin receptor: detection, partial characterization, and search for a function*. Biochem Biophys Res Commun, 1988. 157(3): p. 1190-6.
601. Trovati, M., et al., *Impaired insulin-induced platelet antiaggregating effect in obesity and in obese NIDDM patients*. Diabetes, 1995. 44(11): p. 1318-22.

602. Ferrannini, E., et al., *Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome*. *Diabetologia*, 1991. **34**(6): p. 416-22.
603. Konstantinides, S., et al., *Leptin-dependent platelet aggregation and arterial thrombosis suggests a mechanism for atherothrombotic disease in obesity*. *J Clin Invest*, 2001. **108**(10): p. 1533-40.
604. Kamal, A.H., A. Tefferi, and R.K. Pruthi, *How to interpret and pursue an abnormal prothrombin time, activated partial thromboplastin time, and bleeding time in adults*. *Mayo Clin Proc*, 2007. **82**(7): p. 864-73.
605. Hood, J.L. and C.S. Eby, *Evaluation of a prolonged prothrombin time*. *Clin Chem*, 2008. **54**(4): p. 765-8; discussion 768-9.
606. Koch, T.R. and F.C. Finelli, *Postoperative metabolic and nutritional complications of bariatric surgery*. *Gastroenterol Clin North Am*, 2010. **39**(1): p. 109-24.
607. Kozek, E., et al., *Visceral obesity and hemostatic profile in patients with type 2 diabetes: the effect of gender and metabolic compensation*. *Rev Diabet Stud*, 2004. **1**(3): p. 122-8.
608. Ceriello, A., et al., *Induced hyperglycemia alters antithrombin III activity but not its plasma concentration in healthy normal subjects*. *Diabetes*, 1987. **36**(3): p. 320-3.
609. Gleysteen, J.J., C.V. Hussey, and J.G. Caya, *Preoperative coagulation indices in patients with morbid obesity*. *Int J Obes*, 1989. **13**(2): p. 195-201.
610. Avellone, G., et al., *Blood coagulation and fibrinolysis in obese NIDDM patients*. *Diabetes Res*, 1994. **25**(2): p. 85-92.
611. De Pergola, G. and N. Pannacciulli, *Coagulation and fibrinolysis abnormalities in obesity*. *J Endocrinol Invest*, 2002. **25**(10): p. 899-904.
612. Tzotzas, T., P. Evangelou, and D.N. Kiorstis, *Obesity, weight loss and conditional cardiovascular risk factors*. *Obes Rev*, 2010. **12**(5): p. e282-9.
613. Ditschuneit, H.H., M. Flechtner-Mors, and G. Adler, *Fibrinogen in obesity before and after weight reduction*. *Obes Res*, 1995. **3**(1): p. 43-8.
614. Sola, E., et al., *Fibrinogen, plasma viscosity and blood viscosity in obesity. Relationship with insulin resistance*. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2007. **37**(4): p. 309-18.
615. Juhan-Vague, I., S. Thompson, and J. Jespersen, *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*, 1993. **13**(12): p. 1865-73.
616. Loskutoff, D.J. and F. Samad, *The adipocyte and hemostatic balance in obesity: studies of PAI-1*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1998. **18**(1): p. 1-6.
617. Schneider, D.J. and B.E. Sobel, *Augmentation of synthesis of plasminogen activator inhibitor type 1 by insulin and insulin-like growth factor type I: implications for vascular disease in hyperinsulinemic states*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1991. **88**(22): p. 9959-63.
618. Alessi, M.C., et al., *Insulin stimulates the synthesis of plasminogen activator inhibitor 1 by the human hepatocellular cell line Hep G2*. *Thromb Haemost*, 1988. **60**(3): p. 491-4.
619. Kooistra, T., et al., *Plasminogen activator inhibitor 1: biosynthesis and mRNA level are increased by insulin in cultured human hepatocytes*. *Thromb Haemost*, 1989. **62**(2): p. 723-8.
620. Lindeman, J.H., et al., *Human visceral adipose tissue and the plasminogen activator inhibitor type 1*. *Int J Obes (Lond)*, 2007. **31**(11): p. 1671-9.
621. Visser, M., et al., *Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults*. *JAMA*, 1999. **282**(22): p. 2131-5.
622. Kullo, I.J. and C.M. Ballantyne, *Conditional risk factors for atherosclerosis*. *Mayo Clin Proc*, 2005. **80**(2): p. 219-30.
623. Devaraj, S., U. Singh, and I. Jialal, *Human C-reactive protein and the metabolic syndrome*. *Curr Opin Lipidol*, 2009. **20**(3): p. 182-9.
624. Ridker, P.M. and D.A. Morrow, *C-reactive protein, inflammation, and coronary risk*. *Cardiol Clin*, 2003. **21**(3): p. 315-25.
625. Lee, D.E., et al., *Getting the message across: mechanisms of physiological cross talk by adipose tissue*. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2009. **296**(6): p. E1210-29.

626. Yudkin, J.S., et al., *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*, 1999. 19(4): p. 972-8.
627. Madsen, E.L., et al., *Weight loss larger than 10% is needed for general improvement of levels of circulating adiponectin and markers of inflammation in obese subjects: a 3-year weight loss study.* *Eur J Endocrinol*, 2008. 158(2): p. 179-87.
628. Raitakari, M., et al., *Weight reduction with very-low-caloric diet and endothelial function in overweight adults: role of plasma glucose.* *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004. 24(1): p. 124-8.
629. Due, A., et al., *The effect of diets high in protein or carbohydrate on inflammatory markers in overweight subjects.* *Diabetes Obes Metab*, 2005. 7(3): p. 223-9.
630. Seshadri, P., et al., *A randomized study comparing the effects of a low-carbohydrate diet and a conventional diet on lipoprotein subfractions and C-reactive protein levels in patients with severe obesity.* *Am J Med*, 2004. 117(6): p. 398-405.
631. Esposito, K., et al., *Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial.* *JAMA*, 2003. 289(14): p. 1799-804.
632. Joao Cabrera, E., et al., *Reduction in plasma levels of inflammatory and oxidative stress indicators after Roux-en-Y gastric bypass.* *Obes Surg*, 2010. 20(1): p. 42-9.
633. Vazquez, L.A., et al., *Effects of changes in body weight and insulin resistance on inflammation and endothelial function in morbid obesity after bariatric surgery.* *J Clin Endocrinol Metab*, 2005. 90(1): p. 316-22.
634. Swarbrick, M.M., et al., *Longitudinal changes in pancreatic and adipocyte hormones following Roux-en-Y gastric bypass surgery.* *Diabetologia*, 2008. 51(10): p. 1901-11.
635. Sun, X., et al., *High free fatty acids level related with cardiac dysfunction in obese rats.* *Diabetes Res Clin Pract*, 2011. 95(2): p. 251-9.
636. Pardina, E., *Comorbiditats associades a l'Obesitat Mòrbida i la seva evolució amb la cirurgia bariàtrica: Diabetis, Dislipèmia i Esteatosi Hepàtica*, in *Bioquímica i Biologia Molecular*. 2012, Facultat de Biologia: Barcelona.
637. Moreno A, G.L., Mendoza J, García L, Moreno R. , *Utilidad de los parámetros analíticos en el diagnóstico de las enfermedades hepáticas.* *An. Med. Interna* 2007. 24(1): p. 38-46.
638. Ekstedt, M., et al., *Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes.* *Hepatology*, 2006. 44(4): p. 865-73.
639. Matteoni, C.A., et al., *Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity.* *Gastroenterology*, 1999. 116(6): p. 1413-9.
640. Clark, J.M., *The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in adults.* *J Clin Gastroenterol*, 2006. 40 Suppl 1: p. S5-10.
641. Guajardo-Salinas, G.E. and A. Hilmy, *Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and utility of FIBROspect II to detect liver fibrosis in morbidly obese Hispano-American patients undergoing gastric bypass.* *Obes Surg*, 2010. 20(12): p. 1647-53.
642. Vozarova, B., et al., *High alanine aminotransferase is associated with decreased hepatic insulin sensitivity and predicts the development of type 2 diabetes.* *Diabetes*, 2002. 51(6): p. 1889-95.
643. Bloomgarden, Z.T., *Nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance in youth.* *Diabetes Care*, 2007. 30(6): p. 1663-9.
644. Chen, P.H., J.D. Chen, and Y.C. Lin, *A better parameter in predicting insulin resistance: obesity plus elevated alanine aminotransferase.* *World J Gastroenterol*, 2009. 15(44): p. 5598-603.
645. Musso, G., R. Gambino, and M. Cassader, *Non-alcoholic fatty liver disease from pathogenesis to management: an update.* *Obes Rev*, 2010. 11(6): p. 430-45.
646. Day, C.P. and O.F. James, *Steatohepatitis: a tale of two "hits"?* *Gastroenterology*, 1998. 114(4): p. 842-5.
647. Yamaguchi, K., et al., *Inhibiting triglyceride synthesis improves hepatic steatosis but exacerbates liver damage and fibrosis in obese mice with nonalcoholic steatohepatitis.* *Hepatology*, 2007. 45(6): p. 1366-74.

648. Farrell, G.C. and C.Z. Larter, *Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis*. Hepatology, 2006. 43(2 Suppl 1): p. S99-S112.
649. Larter, C.Z., et al., *A fresh look at NASH pathogenesis. Part 1: the metabolic movers*. J Gastroenterol Hepatol, 2010. 25(4): p. 672-90.
650. Abdelmalek, M.F., et al., *Increased fructose consumption is associated with fibrosis severity in patients with nonalcoholic fatty liver disease*. Hepatology, 2010. 51(6): p. 1961-71.
651. Ouyang, X., et al., *Fructose consumption as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease*. J Hepatol, 2008. 48(6): p. 993-9.
652. Abid, A., et al., *Soft drink consumption is associated with fatty liver disease independent of metabolic syndrome*. J Hepatol, 2009. 51(5): p. 918-24.
653. Assy, N., et al., *Soft drink consumption linked with fatty liver in the absence of traditional risk factors*. Can J Gastroenterol, 2008. 22(10): p. 811-6.
654. Sathiaraj, E., et al., *A case-control study on nutritional risk factors in non-alcoholic fatty liver disease in Indian population*. Eur J Clin Nutr, 2011. 65(4): p. 533-7.
655. Kim, C.H., et al., *Nutritional assessments of patients with non-alcoholic fatty liver disease*. Obes Surg, 2010. 20(2): p. 154-60.
656. Molendi-Coste, O., V. Legry, and I.A. Leclercq, *Dietary lipids and NAFLD: suggestions for improved nutrition*. Acta Gastroenterol Belg, 2010. 73(4): p. 431-6.
657. Toshimitsu, K., et al., *Dietary habits and nutrient intake in non-alcoholic steatohepatitis*. Nutrition, 2007. 23(1): p. 46-52.
658. Diamant, M., E.E. Blaak, and W.M. de Vos, *Do nutrient-gut-microbiota interactions play a role in human obesity, insulin resistance and type 2 diabetes?* Obes Rev, 2011. 12(4): p. 272-81.
659. Andersson, A.F., et al., *Comparative analysis of human gut microbiota by barcoded pyrosequencing*. PLoS One, 2008. 3(7): p. e2836.
660. Greiner, T. and F. Backhed, *Effects of the gut microbiota on obesity and glucose homeostasis*. Trends Endocrinol Metab, 2011. 22(4): p. 117-23.
661. Frazier, T.H., J.K. DiBaise, and C.J. McClain, *Gut microbiota, intestinal permeability, obesity-induced inflammation, and liver injury*. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2011. 35(5 Suppl): p. 14S-20S.
662. Cardinelli, C.S., et al., *Influence of intestinal microbiota on body weight gain: a narrative review of the literature*. Obes Surg, 2015. 25(2): p. 346-53.
663. Graessler, J., et al., *Metagenomic sequencing of the human gut microbiome before and after bariatric surgery in obese patients with type 2 diabetes: correlation with inflammatory and metabolic parameters*. Pharmacogenomics J, 2013. 13(6): p. 514-22.
664. Jou, J., S.S. Choi, and A.M. Diehl, *Mechanisms of disease progression in nonalcoholic fatty liver disease*. Semin Liver Dis, 2008. 28(4): p. 370-9.
665. Diraison, F., P. Moulin, and M. Beylot, *Contribution of hepatic de novo lipogenesis and reesterification of plasma non esterified fatty acids to plasma triglyceride synthesis during non-alcoholic fatty liver disease*. Diabetes Metab, 2003. 29(5): p. 478-85.
666. Donnelly, K.L., et al., *Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease*. J Clin Invest, 2005. 115(5): p. 1343-51.
667. Qureshi, K. and G. Abrams, *Metabolic liver disease of obesity and role of adipose tissue in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease*. World J Gastroenterol, 2007. 13(26): p. 3540-53.
668. Choi, S.S. and A.M. Diehl, *Hepatic triglyceride synthesis and nonalcoholic fatty liver disease*. Curr Opin Lipidol, 2008. 19(3): p. 295-300.
669. Pettinelli, P., A.M. Obregon, and L.A. Videla, *Molecular mechanisms of steatosis in nonalcoholic fatty liver disease*. Nutr Hosp, 2011. 26(3): p. 441-50.
670. Bugianesi, E., et al., *Insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease*. Curr Pharm Des, 2010. 16(17): p. 1941-51.
671. Lafontan, M. and M. Berlan, *Do regional differences in adipocyte biology provide new pathophysiological insights?* Trends Pharmacol Sci, 2003. 24(6): p. 276-83.

672. Hickman, I.J., et al., *Modest weight loss and physical activity in overweight patients with chronic liver disease results in sustained improvements in alanine aminotransferase, fasting insulin, and quality of life.* Gut, 2004. 53(3): p. 413-9.
673. Luyckx, F.H., P.J. Lefebvre, and A.J. Scheen, *Non-alcoholic steatohepatitis: association with obesity and insulin resistance, and influence of weight loss.* Diabetes Metab, 2000. 26(2): p. 98-106.
674. Dixon, J.B., et al., *Nonalcoholic fatty liver disease: Improvement in liver histological analysis with weight loss.* Hepatology, 2004. 39(6): p. 1647-54.
675. Cusi, K., *Role of insulin resistance and lipotoxicity in non-alcoholic steatohepatitis.* Clin Liver Dis, 2009. 13(4): p. 545-63.
676. Listenberger, L.L., et al., *Triglyceride accumulation protects against fatty acid-induced lipotoxicity.* Proc Natl Acad Sci U S A, 2003. 100(6): p. 3077-82.
677. Mantzaris, M.D., E.V. Tsianos, and D. Galaris, *Interruption of triacylglycerol synthesis in the endoplasmic reticulum is the initiating event for saturated fatty acid-induced lipotoxicity in liver cells.* FEBS J, 2011. 278(3): p. 519-30.
678. Puri, P., et al., *A lipidomic analysis of nonalcoholic fatty liver disease.* Hepatology, 2007. 46(4): p. 1081-90.
679. de Almeida, I.T., et al., *Plasma total and free fatty acids composition in human non-alcoholic steatohepatitis.* Clin Nutr, 2002. 21(3): p. 219-23.
680. Delarue, J., et al., *N-3 long chain polyunsaturated fatty acids: a nutritional tool to prevent insulin resistance associated to type 2 diabetes and obesity?* Reprod Nutr Dev, 2004. 44(3): p. 289-99.
681. McClain, C.J., S. Barve, and I. Deaciuc, *Good fat/bad fat.* Hepatology, 2007. 45(6): p. 1343-6.
682. Ibrahim, S.H., R. Kohli, and G.J. Gores, *Mechanisms of lipotoxicity in NAFLD and clinical implications.* J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2011. 53(2): p. 131-40.
683. Delhalle, S., et al., *An introduction to the molecular mechanisms of apoptosis.* Ann N Y Acad Sci, 2003. 1010: p. 1-8.
684. Klok, M.D., S. Jakobsdottir, and M.L. Drent, *The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review.* Obes Rev, 2007. 8(1): p. 21-34.
685. Veldhuis, J.D. and C.Y. Bowers, *Integrating GHS into the Ghrelin System.* Int J Pept, 2010. 2010.
686. Lall, S., et al., *Physiological studies of transgenic mice overexpressing growth hormone (GH) secretagogue receptor 1A in GH-releasing hormone neurons.* Endocrinology, 2004. 145(4): p. 1602-11.
687. Pantel, J., et al., *Loss of constitutive activity of the growth hormone secretagogue receptor in familial short stature.* J Clin Invest, 2006. 116(3): p. 760-8.
688. Frederich, R.C., et al., *Expression of ob mRNA and its encoded protein in rodents. Impact of nutrition and obesity.* J Clin Invest, 1995. 96(3): p. 1658-63.
689. Pralong, F.P. and R.C. Gaillard, *Neuroendocrine effects of leptin.* Pituitary, 2001. 4(1-2): p. 25-32.
690. Sahu, A., *Minireview: A hypothalamic role in energy balance with special emphasis on leptin.* Endocrinology, 2004. 145(6): p. 2613-20.
691. Schwartz, M.W., *Brain pathways controlling food intake and body weight.* Exp Biol Med (Maywood), 2001. 226(11): p. 978-81.
692. Lonqvist, F., et al., *Overexpression of the obese (ob) gene in adipose tissue of human obese subjects.* Nat Med, 1995. 1(9): p. 950-3.
693. Considine, R.V., et al., *Evidence against either a premature stop codon or the absence of obese gene mRNA in human obesity.* J Clin Invest, 1995. 95(6): p. 2986-8.
694. Caro, J.F., et al., *Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance.* Lancet, 1996. 348(9021): p. 159-61.
695. Yildiz, B.O., et al., *Alterations in the dynamics of circulating ghrelin, adiponectin, and leptin in human obesity.* Proc Natl Acad Sci U S A, 2004. 101(28): p. 10434-9.
696. Considine, R.V., et al., *The hypothalamic leptin receptor in humans: identification of incidental sequence polymorphisms and absence of the db/db mouse and fa/fa rat mutations.* Diabetes, 1996. 45(7): p. 992-4.

697. Ukkola, O., et al., *Mutations in the preproghrelin/ghrelin gene associated with obesity in humans*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001. 86(8): p. 3996-9.
698. Strobel, A., et al., *A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity*. *Nat Genet*, 1998. 18(3): p. 213-5.
699. Clement, K., et al., *A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction*. *Nature*, 1998. 392(6674): p. 398-401.
700. Baessler, A., et al., *Genetic linkage and association of the growth hormone secretagogue receptor (ghrelin receptor) gene in human obesity*. *Diabetes*, 2005. 54(1): p. 259-67.
701. Carlsson, B., et al., *Obese (ob) gene defects are rare in human obesity*. *Obes Res*, 1997. 5(1): p. 30-5.
702. Schwartz, M.W., et al., *Cerebrospinal fluid leptin levels: relationship to plasma levels and to adiposity in humans*. *Nat Med*, 1996. 2(5): p. 589-93.
703. Heymsfield, S.B., et al., *Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults: a randomized, controlled, dose-escalation trial*. *JAMA*, 1999. 282(16): p. 1568-75.
704. Kolaczynski, J.W., et al., *Response of leptin to short-term and prolonged overfeeding in humans*. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996. 81(11): p. 4162-5.
705. Levine, J.A., N.L. Eberhardt, and M.D. Jensen, *Leptin responses to overfeeding: relationship with body fat and nonexercise activity thermogenesis*. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999. 84(8): p. 2751-4.
706. Sahu, A., *Resistance to the satiety action of leptin following chronic central leptin infusion is associated with the development of leptin resistance in neuropeptide Y neurones*. *J Neuroendocrinol*, 2002. 14(10): p. 796-804.
707. Van Heek, M., et al., *Diet-induced obese mice develop peripheral, but not central, resistance to leptin*. *J Clin Invest*, 1997. 99(3): p. 385-90.
708. Levin, B.E., A.A. Dunn-Meynell, and W.A. Banks, *Obesity-prone rats have normal blood-brain barrier transport but defective central leptin signaling before obesity onset*. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2004. 286(1): p. R143-50.
709. Baskin, D.G., et al., *Increased expression of mRNA for the long form of the leptin receptor in the hypothalamus is associated with leptin hypersensitivity and fasting*. *Diabetes*, 1998. 47(4): p. 538-43.
710. Bjorbaek, C., et al., *Identification of SOCS-3 as a potential mediator of central leptin resistance*. *Mol Cell*, 1998. 1(4): p. 619-25.
711. Carpenter, L.R., et al., *Enhancing leptin response by preventing SH2-containing phosphatase 2 interaction with Ob receptor*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1998. 95(11): p. 6061-6.
712. Korner, J., et al., *Differential effects of gastric bypass and banding on circulating gut hormone and leptin levels*. *Obesity (Silver Spring)*, 2006. 14(9): p. 1553-61.
713. Woelnerhanssen, B., et al., *Effects of postbariatric surgery weight loss on adipokines and metabolic parameters: comparison of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and laparoscopic sleeve gastrectomy--a prospective randomized trial*. *Surg Obes Relat Dis*, 2011. 7(5): p. 561-8.
714. Bado, A., et al., *The stomach is a source of leptin*. *Nature*, 1998. 394(6695): p. 790-3.
715. Cases, J.A., et al., *Physiological increase in plasma leptin markedly inhibits insulin secretion in vivo*. *Diabetes*, 2001. 50(2): p. 348-52.
716. Hickey, M.S., et al., *A new paradigm for type 2 diabetes mellitus: could it be a disease of the foregut?* *Ann Surg*, 1998. 227(5): p. 637-43; discussion 643-4.
717. Schols, A.M., et al., *Plasma leptin is related to proinflammatory status and dietary intake in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999. 160(4): p. 1220-6.
718. Delin, C.R., et al., *Eating behavior and the experience of hunger following gastric bypass surgery for morbid obesity*. *Obes Surg*, 1997. 7(5): p. 405-13.
719. Schultes, B., et al., *Hedonic hunger is increased in severely obese patients and is reduced after gastric bypass surgery*. *Am J Clin Nutr*, 2010. 92(2): p. 277-83.
720. Stefater, M.A., et al., *Sleeve gastrectomy induces loss of weight and fat mass in obese rats, but does not affect leptin sensitivity*. *Gastroenterology*, 2010. 138(7): p. 2426-36, 2436 e1-3.

721. Kojima, M., et al., *Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach*. *Nature*, 1999. 402(6762): p. 656-60.
722. Lai, K.C., C.H. Cheng, and P.S. Leung, *The ghrelin system in acinar cells: localization, expression, and regulation in the exocrine pancreas*. *Pancreas*, 2007. 35(3): p. e1-8.
723. Wren, A.M., et al., *Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001. 86(12): p. 5992.
724. Wren, A., et al., *Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001. 86(12): p. 5992.
725. Lee, H., et al., *Does ghrelin really matter after bariatric surgery?* *Surg Obes Relat Dis*, 2006. 2(5): p. 538-48.
726. Pournaras, D.J. and C.W. le Roux, *Obesity, gut hormones, and bariatric surgery*. *World J Surg*, 2009. 33(10): p. 1983-8.
727. Tymitz, K., et al., *Changes in ghrelin levels following bariatric surgery: review of the literature*. *Obes Surg*, 2011. 21(1): p. 125-30.
728. Tschöp, M., et al., *Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity*. *Diabetes*, 2001. 50(4): p. 707-9.
729. Hansen, T.K., et al., *Weight loss increases circulating levels of ghrelin in human obesity*. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2002. 56(2): p. 203-6.
730. Druce, M.R., et al., *Ghrelin increases food intake in obese as well as lean subjects*. *Int J Obes (Lond)*, 2005. 29(9): p. 1130-6.
731. Cummings, D.E., et al., *Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery*. *N Engl J Med*, 2002. 346(21): p. 1623-30.
732. Liu, J., et al., *Novel ghrelin assays provide evidence for independent regulation of ghrelin acylation and secretion in healthy young men*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008. 93(5): p. 1980-7.
733. Kirchner, H., et al., *GOAT links dietary lipids with the endocrine control of energy balance*. *Nat Med*, 2009. 15(7): p. 741-5.
734. Lin, E., et al., *The effects of gastric surgery on systemic ghrelin levels in the morbidly obese*. *Arch Surg*, 2004. 139(7): p. 780-4.
735. Morinigo, R., et al., *Short-term effects of gastric bypass surgery on circulating ghrelin levels*. *Obes Res*, 2004. 12(7): p. 1108-16.
736. Fruhbeck, G., et al., *Fasting plasma ghrelin concentrations 6 months after gastric bypass are not determined by weight loss or changes in insulinemia*. *Obes Surg*, 2004. 14(9): p. 1208-15.
737. Sundbom, M., et al., *Early changes in ghrelin following Roux-en-Y gastric bypass: influence of vagal nerve functionality?* *Obes Surg*, 2007. 17(3): p. 304-10.
738. Whitson, B.A., et al., *Entero-endocrine changes after gastric bypass in diabetic and non-diabetic patients: a preliminary study*. *J Surg Res*, 2007. 141(1): p. 31-9.
739. Couce, M.E., et al., *Is ghrelin the culprit for weight loss after gastric bypass surgery? A negative answer*. *Obes Surg*, 2006. 16(7): p. 870-8.
740. Mancini, M.C., et al., *Effect of gastric bypass on spontaneous growth hormone and ghrelin release profiles*. *Obesity (Silver Spring)*, 2006. 14(3): p. 383-7.
741. Karamanakos, S.N., et al., *Weight loss, appetite suppression, and changes in fasting and postprandial ghrelin and peptide-YY levels after Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: a prospective, double blind study*. *Ann Surg*, 2008. 247(3): p. 401-7.
742. Faraj, M., et al., *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*, 2003. 88(4): p. 1594-602.
743. Chambers, A.P., et al., *Weight-independent changes in blood glucose homeostasis after gastric bypass or vertical sleeve gastrectomy in rats*. *Gastroenterology*, 2011. 141(3): p. 950-8.
744. Hunter, W.M. and F.C. Greenwood, *Studies on the Secretion of Human-Pituitary-Growth Hormone*. *Br Med J*, 1964. 1(5386): p. 804-7.
745. Jansz, A., H. Doorenbos, and W.D. Reitsma, *Effect of food intake on growth-hormone level*. *Lancet*, 1963. 1(7275): p. 250-1.

746. Nakagawa, E., et al., *Hyperglycaemia suppresses the secretion of ghrelin, a novel growth-hormone-releasing peptide: responses to the intravenous and oral administration of glucose*. Clin Sci (Lond), 2002. 103(3): p. 325-8.
747. Patel, A.D., et al., *Ghrelin stimulates insulin-induced glucose uptake in adipocytes*. Regul Pept, 2006. 134(1): p. 17-22.
748. Gauna, C., et al., *Ghrelin stimulates, whereas des-octanoyl ghrelin inhibits, glucose output by primary hepatocytes*. J Clin Endocrinol Metab, 2005. 90(2): p. 1055-60.
749. Muccioli, G., et al., *Ghrelin and des-acyl ghrelin both inhibit isoproterenol-induced lipolysis in rat adipocytes via a non-type 1a growth hormone secretagogue receptor*. Eur J Pharmacol, 2004. 498(1-3): p. 27-35.
750. Gauna, C., et al., *Administration of acylated ghrelin reduces insulin sensitivity, whereas the combination of acylated plus unacylated ghrelin strongly improves insulin sensitivity*. J Clin Endocrinol Metab, 2004. 89(10): p. 5035-42.
751. Asakawa, A., et al., *Stomach regulates energy balance via acylated ghrelin and desacyl ghrelin*. Gut, 2005. 54(1): p. 18-24.
752. Akamizu, T., et al., *Pharmacokinetics, safety, and endocrine and appetite effects of ghrelin administration in young healthy subjects*. Eur J Endocrinol, 2004. 150(4): p. 447-55.
753. Davies, J.S., et al., *Ghrelin induces abdominal obesity via GHS-R-dependent lipid retention*. Mol Endocrinol, 2009. 23(6): p. 914-24.
754. Garcia, E.A., et al., *The role of ghrelin and ghrelin-receptor gene variants and promoter activity in type 2 diabetes*. Eur J Endocrinol, 2009. 161(2): p. 307-15.
755. Veldhuis, J.D., et al., *Somatotropic and gonadotropic axes linkages in infancy, childhood, and the puberty-adult transition*. Endocr Rev, 2006. 27(2): p. 101-40.
756. Andrews, Z.B., et al., *UCP2 mediates ghrelin's action on NPY/AgRP neurons by lowering free radicals*. Nature, 2008. 454(7206): p. 846-51.
757. Andrews, Z.B., et al., *Uncoupling protein-2 decreases the lipogenic actions of ghrelin*. Endocrinology, 2010. 151(5): p. 2078-86.
758. Sangiao-Alvarellos, S., et al., *Central ghrelin regulates peripheral lipid metabolism in a growth hormone-independent fashion*. Endocrinology, 2009. 150(10): p. 4562-74.
759. Nogueiras, R., M. Lopez, and C. Dieguez, *Regulation of lipid metabolism by energy availability: a role for the central nervous system*. Obes Rev, 2010. 11(3): p. 185-201.
760. Wortley, K.E., et al., *Absence of ghrelin protects against early-onset obesity*. J Clin Invest, 2005. 115(12): p. 3573-8.
761. Zigman, J.M., et al., *Mice lacking ghrelin receptors resist the development of diet-induced obesity*. J Clin Invest, 2005. 115(12): p. 3564-72.
762. Forsythe, L.K., J.M. Wallace, and M.B. Livingstone, *Obesity and inflammation: the effects of weight loss*. Nutr Res Rev, 2008. 21(2): p. 117-33.
763. Whitson, B.A., et al., *Adipokine response in diabetics and nondiabetics following the Roux-en-Y gastric bypass: a preliminary study*. J Surg Res, 2007. 142(2): p. 295-300.
764. Butner, K.L., et al., *A review of weight loss following Roux-en-Y gastric bypass vs restrictive bariatric surgery: impact on adiponectin and insulin*. Obes Surg, 2010. 20(5): p. 559-68.
765. Kern, P.A., et al., *Adiponectin expression from human adipose tissue: relation to obesity, insulin resistance, and tumor necrosis factor-alpha expression*. Diabetes, 2003. 52(7): p. 1779-85.
766. Bacha, F., et al., *Adiponectin in youth: relationship to visceral adiposity, insulin sensitivity, and beta-cell function*. Diabetes Care, 2004. 27(2): p. 547-52.
767. Swarbrick, M.M., et al., *Circulating concentrations of high-molecular-weight adiponectin are increased following Roux-en-Y gastric bypass surgery*. Diabetologia, 2006. 49(11): p. 2552-8.
768. Serra, A., et al., *The effect of bariatric surgery on adipocytokines, renal parameters and other cardiovascular risk factors in severe and very severe obesity: 1-year follow-up*. Clin Nutr, 2006. 25(3): p. 400-8.
769. Coughlin, C.C., et al., *Effect of marked weight loss on adiponectin gene expression and plasma concentrations*. Obesity (Silver Spring), 2007. 15(3): p. 640-5.

770. de Carvalho, C.P., et al., *GLP-1 and adiponectin: effect of weight loss after dietary restriction and gastric bypass in morbidly obese patients with normal and abnormal glucose metabolism*. *Obes Surg*, 2009. 19(3): p. 313-20.
771. Lara-Castro, C., et al., *Adiponectin and the metabolic syndrome: mechanisms mediating risk for metabolic and cardiovascular disease*. *Curr Opin Lipidol*, 2007. 18(3): p. 263-70.
772. Maruyama, C., K. Imamura, and T. Teramoto, *Assessment of LDL particle size by triglyceride/HDL-cholesterol ratio in non-diabetic, healthy subjects without prominent hyperlipidemia*. *J Atheroscler Thromb*, 2003. 10(3): p. 186-91.
773. Ballerini, M.G., et al., *Differential impact of simple childhood obesity on the components of the growth hormone-insulin-like growth factor (IGF)-IGF binding proteins axis*. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2004. 17(5): p. 749-57.
774. Attia, N., et al., *The metabolic syndrome and insulin-like growth factor I regulation in adolescent obesity*. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998. 83(5): p. 1467-71.
775. l'Allemand, D., et al., *Associations between body mass, leptin, IGF-I and circulating adrenal androgens in children with obesity and premature adrenarche*. *Eur J Endocrinol*, 2002. 146(4): p. 537-43.
776. Eden Engstrom, B., et al., *Effects of gastric bypass on the GH/IGF-I axis in severe obesity-and a comparison with GH deficiency*. *Eur J Endocrinol*, 2006. 154(1): p. 53-9.
777. Noguchi, T., *Protein nutrition and insulin-like growth factor system*. *Br J Nutr*, 2000. 84 Suppl 2: p. S241-4.
778. Juul, A., et al., *Low serum insulin-like growth factor I is associated with increased risk of ischemic heart disease: a population-based case-control study*. *Circulation*, 2002. 106(8): p. 939-44.
779. Vasan, R.S., et al., *Serum insulin-like growth factor I and risk for heart failure in elderly individuals without a previous myocardial infarction: the Framingham Heart Study*. *Ann Intern Med*, 2003. 139(8): p. 642-8.
780. Laughlin, G.A., et al., *The prospective association of serum insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein-1 levels with all cause and cardiovascular disease mortality in older adults: the Rancho Bernardo Study*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004. 89(1): p. 114-20.
781. Sandhu, M.S., et al., *Circulating concentrations of insulin-like growth factor-I and development of glucose intolerance: a prospective observational study*. *Lancet*, 2002. 359(9319): p. 1740-5.
782. Bonert, V.S., et al., *Body mass index determines evoked growth hormone (GH) responsiveness in normal healthy male subjects: diagnostic caveat for adult GH deficiency*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004. 89(7): p. 3397-401.
783. Maccario, M., et al., *Assessment of GH/IGF-I axis in obesity by evaluation of IGF-I levels and the GH response to GHRH+arginine test*. *J Endocrinol Invest*, 1999. 22(6): p. 424-9.
784. Jones, J.I. and D.R. Clemmons, *Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions*. *Endocr Rev*, 1995. 16(1): p. 3-34.
785. Yakar, S., et al., *Liver-specific igf-1 gene deletion leads to muscle insulin insensitivity*. *Diabetes*, 2001. 50(5): p. 1110-8.
786. Rajwani, A., et al., *Increasing circulating IGF1 levels improves insulin sensitivity, promotes nitric oxide production, lowers blood pressure, and protects against atherosclerosis*. *Diabetes*, 2012. 61(4): p. 915-24.
787. Savontaus, E., I.M. Conwell, and S.L. Wardlaw, *Effects of adrenalectomy on AGRP, POMC, NPY and CART gene expression in the basal hypothalamus of fed and fasted rats*. *Brain Res*, 2002. 958(1): p. 130-8.
788. Konno, J., et al., *Upregulated expression of neuropeptide Y in hypothalamic-pituitary system of rats by chronic dexamethasone administration*. *Neurosci Res*, 2008. 60(3): p. 259-65.
789. Jéquier, E., *Leptin signaling, adiposity, and energy balance*. *Ann N Y Acad Sci*, 2002. 967: p. 379-88.
790. Strack, A.M., et al., *Glucocorticoids and insulin: reciprocal signals for energy balance*. *Am J Physiol*, 1995. 268(1 Pt 2): p. R142-9.

791. Richard, D., Q. Lin, and E. Timofeeva, *The corticotropin-releasing factor family of peptides and CRF receptors: their roles in the regulation of energy balance*. Eur J Pharmacol, 2002. 440(2-3): p. 189-97.
792. Dallman, M.F., *Stress-induced obesity and the emotional nervous system*. Trends Endocrinol Metab, 2010. 21(3): p. 159-65.
793. Bjorntorp, P., *Do stress reactions cause abdominal obesity and comorbidities?* Obes Rev, 2001. 2(2): p. 73-86.
794. Rebuffe-Scrive, M., et al., *Steroid hormone receptors in human adipose tissues*. J Clin Endocrinol Metab, 1990. 71(5): p. 1215-9.
795. Rask, E., et al., *Tissue-specific dysregulation of cortisol metabolism in human obesity*. J Clin Endocrinol Metab, 2001. 86(3): p. 1418-21.
796. Rask, E., et al., *Tissue-specific changes in peripheral cortisol metabolism in obese women: increased adipose 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity*. J Clin Endocrinol Metab, 2002. 87(7): p. 3330-6.
797. Valsamakis, G., et al., *11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity in lean and obese males with type 2 diabetes mellitus*. J Clin Endocrinol Metab, 2004. 89(9): p. 4755-61.
798. Westerbacka, J., et al., *Body fat distribution and cortisol metabolism in healthy men: enhanced 5beta-reductase and lower cortisol/cortisone metabolite ratios in men with fatty liver*. J Clin Endocrinol Metab, 2003. 88(10): p. 4924-31.
799. Sandeep, T.C., et al., *Increased in vivo regeneration of cortisol in adipose tissue in human obesity and effects of the 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitor carbenoxolone*. Diabetes, 2005. 54(3): p. 872-9.
800. Tomlinson, J.W., et al., *Weight loss increases 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 expression in human adipose tissue*. J Clin Endocrinol Metab, 2004. 89(6): p. 2711-6.
801. Stewart, P.M., et al., *Cortisol metabolism in human obesity: impaired cortisone-->cortisol conversion in subjects with central adiposity*. J Clin Endocrinol Metab, 1999. 84(3): p. 1022-7.
802. Strain, G.W., et al., *Sex difference in the influence of obesity on the 24 hr mean plasma concentration of cortisol*. Metabolism, 1982. 31(3): p. 209-12.
803. Torrecilla, E., et al., *Liver upregulation of genes involved in cortisol production and action is associated with metabolic syndrome in morbidly obese patients*. Obes Surg, 2012. 22(3): p. 478-86.
804. Veilleux, A., et al., *Omental adipose tissue type 1 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase oxoreductase activity, body fat distribution, and metabolic alterations in women*. J Clin Endocrinol Metab, 2009. 94(9): p. 3550-7.
805. Desbriere, R., et al., *11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 mRNA is increased in both visceral and subcutaneous adipose tissue of obese patients*. Obesity (Silver Spring), 2006. 14(5): p. 794-8.
806. Wittgrove, A.C. and G.W. Clark, *Laparoscopic gastric bypass, Roux-en-Y- 500 patients: technique and results, with 3-60 month follow-up*. Obes Surg, 2000. 10(3): p. 233-9.
807. Yale, C.E., *Gastric surgery for morbid obesity. Complications and long-term weight control*. Arch Surg, 1989. 124(8): p. 941-6.
808. Hatoum, I.J., et al., *Capacity for physical activity predicts weight loss after Roux-en-Y gastric bypass*. Obesity (Silver Spring), 2009. 17(1): p. 92-9.
809. Lee, Y.C., et al., *Prediction of successful weight reduction after bariatric surgery by data mining technologies*. Obes Surg, 2007. 17(9): p. 1235-41.
810. Weyer, C., et al., *Energy expenditure, fat oxidation, and body weight regulation: a study of metabolic adaptation to long-term weight change*. J Clin Endocrinol Metab, 2000. 85(3): p. 1087-94.
811. Faria, S.L., E. Kelly, and O.P. Faria, *Energy expenditure and weight regain in patients submitted to Roux-en-Y gastric bypass*. Obes Surg, 2009. 19(7): p. 856-9.
812. Stegen, S., et al., *Physical fitness in morbidly obese patients: effect of gastric bypass surgery and exercise training*. Obes Surg, 2011. 21(1): p. 61-70.

813. Halaas, J.L., et al., *Physiological response to long-term peripheral and central leptin infusion in lean and obese mice*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1997. 94(16): p. 8878-83.
814. Menenakos, E., et al., *Laparoscopic sleeve gastrectomy performed with intent to treat morbid obesity: a prospective single-center study of 261 patients with a median follow-up of 1 year*. Obes Surg, 2010. 20(3): p. 276-82.
815. Dallal, R.M., et al., *Analysis of weight loss after bariatric surgery using mixed-effects linear modeling*. Obes Surg, 2009. 19(6): p. 732-7.
816. Bueter, M., et al., *Who benefits from gastric banding?* Obes Surg, 2007. 17(12): p. 1608-13.
817. Chevallier, J.M., et al., *Predictive factors of outcome after gastric banding: a nationwide survey on the role of center activity and patients' behavior*. Ann Surg, 2007. 246(6): p. 1034-9.
818. Lecube, A., B. Burguera, and M.A. Rubio, *Breaking therapeutic inertia: should metabolic surgery be considered one more option for the treatment of type 2 diabetes mellitus?* Endocrinol Nutr, 2012. 59(5): p. 281-3.
819. Dixon, J.B., et al., *Bariatric surgery: an IDF statement for obese Type 2 diabetes*. Surg Obes Relat Dis, 2011. 7(4): p. 433-47.
820. Czupryniak, L., et al., *Long-term results of gastric bypass surgery in morbidly obese type 1 diabetes patients*. Obes Surg, 2010. 20(4): p. 506-8.
821. Mendez, C.E., R.J. Tanenberg, and W. Pories, *Outcomes of Roux-en-Y gastric bypass surgery for severely obese patients with type 1 diabetes: a case series report*. Diabetes Metab Syndr Obes, 2010. 3: p. 281-3.
822. Elahi, D., et al., *Mechanisms of type 2 diabetes resolution after Roux-en-Y gastric bypass*. Surg Obes Relat Dis, 2014. 10(6): p. 1028-39.
823. Bojsen-Moller, K.N., et al., *Early enhancements of hepatic and later of peripheral insulin sensitivity combined with increased postprandial insulin secretion contribute to improved glycemic control after Roux-en-Y gastric bypass*. Diabetes, 2014. 63(5): p. 1725-37.
824. Saeidi, N., et al., *Sleeve gastrectomy and Roux-en-Y gastric bypass exhibit differential effects on food preferences, nutrient absorption and energy expenditure in obese rats*. Int J Obes (Lond), 2012. 36(11): p. 1396-402.
825. Pardina, E., et al., *Lipoprotein lipase but not hormone-sensitive lipase activities achieve normality after surgically induced weight loss in morbidly obese patients*. Obes Surg, 2009. 19(8): p. 1150-8.

7. ANNEX

A. Dieta líquida hipocalòrica (Very Low Caloric Diet)

614,5 Kcal / dia.

Conté: 75,5g Hidrats de carboni (49%)

50 g Prot. (33%)

12,5g Gr. (18%)

Es complementa amb un preparat polivitamínic i mineral (p.e. Dayamineral® o Hidropolivit mineral® 1c/d).

Esmorzar	<ul style="list-style-type: none">• 1 batut o sobre de VegeFast Diet o Optifast® o Optisource®• 1 sobre de Plantaben®
Dinar	<ul style="list-style-type: none">• 1 batut o sobre de VegeFast Diet o VegeStart Complet o Optifast® Optisource®• 1 sobre de Plantaben®
Sopar	<ul style="list-style-type: none">• 1 batut o sobre de VegeFast Diet o VegeStart Complet o Optifast® Optisource®• 1 sobre de Plantaben®

Nota : Aquesta dieta és molt rigorosa. Sempre s'ha de realitzar sota estricte control mèdic i complementar amb vitamines i minerals.

Pot prendre lliurement aigua, brou poc gras, infusions sense sucre.

B. Dieta triturada

DIETA TRITURADA DESPRÉS DE LA INTERVENCIÓ QUIRÚRGICA PRACTICADA PER A REDUIR L'OBESITAT

Després de passar uns dies amb una alimentació líquida, passarà a prendre aliments preparats en forma i consistència de puré (puré de verdures, puré de pollastre, puré de ou, puré de poma al forn, iogurt, formatge fresc molt tou). Els preparats han de quedar molt fins, sense grumolls, ni molt líquids ni molt espessos.

Continuar prenent molts aliments líquids.

S'ha de prendre 4 cullerades soperes en cada menjar (uns 40 cc), durant un temps suficient, uns 30 minuts (o més). Si presenta molta sensació de plenitud, descansi el temps que sigui necessari. Després de prendre els purés no begui, esperi com a mínim 1 hora. Unes hores més tard podrà repetir 4 cullerades del puré.

Entre els menjars principals pot prendre lliurement aigua, brou poc gras, infusions sense sucre. Aproximadament uns 2 litres al dia.

El iogurt descremat es pot prendre 2 o 3 vegades al dia; es pot afegir una culleradeta de sucre o unes gotes de sacarina líquida. Dins de la llet pot desfer una galeta de tipus "María".

DIETA TRITURADA POSCIRURGIA BARIÀTRICA

Exemple de repartició dels aliments:

855,5 Kcal / dia.

Conté: 89g Hidrats de carboni (42%)

81 g Proteïnes (38%)

19,5g Greixos (20%)

Esmorzar 8:30-9h	Llet desnatada o iogurt desnatat (100 cc) + una culleradeta de proteïnes en pols (10g), pot afegir cafè fluix.
Mig matí 11h	1 tallat o iogurt desnatat (100 cc) una culleradeta de proteïnes en pols (10g), pot afegir cafè fluix.
Dinar I 12:30h	Triturar: patata (25g), pastanaga o carbassó o mongeta verda (20g) i pollastre o peix blanc bullit (30g) + una culleradeta de proteïnes en pols. Afegir caldo.
Dinar II 14:30h	Triturar: patata (25g), pastanaga o carbassó o mongeta verda (20g) i pollastre o peix blanc bullit (30g). Afegir caldo.
Berenar 17:30h	Llet desnatada (100 cc) + 2 galetes tipus "María". Pot afegir cafè fluix.
Sopar 20:30-21h	Triturar: patata (25g), pastanaga o carbassó o mongeta verda (20g) i pollastre o peix blanc bullit (30g) + una culleradeta de proteïnes en pols. Afegir caldo.
Abans d'anar a dormir	Llet desnatada o iogurt desnatat (100 cc) + una culleradeta de proteïnes en pols (10g).

Nota :

-La quantitat total diària d'oli que s'ha d'utilitzar en aquesta dieta és de 1/2 cullerada. El més recomanable és el d'oliva però també pot utilitzar el de girasol.

-Pot utilitzar sucre amb moderació.

-Pot utilitzar sal sempre que el metge no li indiqui el contrari.

-Entre hores pot prendre aigua i/o infusions, tallats, suc de fruita (sense polpa), gaspatxo, suc de tomàquet (100 cc).

-Els aliments líquids indicats s'aniran prenent a cullerades o a petits volums, segons la sensació de plenitud gàstrica.

C. Dieta tova

Es poden començar a menjar alguns aliments sòlids, com pollastre i peix blanc bullit. Aquests aliments s'hauran de prendre en molt petites quantitats i els haurà de mastegar molt bé abans d'empassar.

Haurà d'aprendre a menjar lentament, mastegar molt cuidadosament i no sobrepassar la quantitat d'aliment que té indicada a la dieta. Els primers dies podria tenir pesadesa d'estómac durant uns minuts (10 o 20) després de menjar. A mesura que vagi mastegant millor, la molèstia anirà desapareixent.

Junt amb el pollastre o el peix, es podrà introduir a la boca una petita quantitat de líquid (caldo o aigua) o de puré. Això farà que l'aliment que empassi no sigui massa espès.

Durant el mes que seguirà aquesta dieta, continuarà prenent aliments líquids i purés. No s'ha d'oblidar de beure (aigua, infusions, caldo, sucs) en quantitat suficient.

Si en la seva dieta hi ha llet, iogurt i formatge fresc, no deixi de prendre'l, aquests aliments proporcionen substàncies nutritives (calci, proteïnes) molt necessàries.

Recordar que no ha de beure després de prendre aliments sòlids o purés, li podrien fer mal. Ho ha de fer entre menjars, o abans de començar a menjar. I sempre molt lentament.

DIETA TOVA POSCIRURGIA BARIÀTRICA

Exemple de repartició dels aliments:

821 Kcal / dia.

Conté: 95 g Hidrats de carboni (46%)

67,5 g Proteïnes (33%)

19 g Greixos (21%)

Esmorzar	Llet desnatada o iogurt desnatat (100 cc) + una culleradeta de proteïnes en pols (10g).
Mig matí	1 tallat + 1 culleradeta de proteïnes en pols Pa (1 llesca petita) amb tomàquet (sense llavors), amb formatge baix en greixos (20g) i 1 tall de pernil dolç o gall d'indi (20g) + 1 culleradeta de proteïnes en pols.
Dinar I	Sèmola o fideus de cabell d'àngel (2 cullerades soperes) amb 30g de pollastre o peix blanc (bullit) o 1 llesca de pernil dolç o gall d'indi (20g) + 1 culleradeta de proteïnes en pols.
Berenar	Fruita triturada: pera o poma (50g) amb suc de fruita (25 cc)
Sopar	Puré de verdura amb patata (2 cullerades) amb 30g de peix blanc bullit o 1/2 truita a la francesa + culleradeta de proteïnes en pols.
Abans d'anar a dormir	Llet desnatada o iogurt desnatat (100 cc) + una culleradeta de proteïnes en pols (10g).

Nota :

- La quantitat total diària d'oli que s'ha d'utilitzar en aquesta dieta és de 1/2 cullerada. El més recomanable és el d'oliva però també pot utilitzar el de girasol.
- Pot utilitzar sucre amb moderació.
- Pot utilitzar sal sempre que el metge no li indiqui el contrari.
- Entre hores pot prendre aigua i/o infusions, tallats, suc de fruita (sense polpa), gaspatxo, suc de tomàquet (100 cc).
- Els aliments líquids indicats s'aniran prenent a cullerades o a petits volums, segons la sensació de plenitud gàstrica.

