

Investigación (Comunicaciones orales y posters)

SECO 2015

O-007

MEJORÍA DEL PERFIL GLUCÉDICO TRAS EXCLUSIÓN DUODENAL EXPERIMENTAL DE UNA ANASTOMOSIS EN UN MODELO ANIMAL DE DMT2

R. Abad Alonso (1), L. Zubiaga Toro (2), P. Enriquez Valens (3)

(1) Hospital Marina Baixa de Villajoyosa, Villajoyosa, Alicante; (2) Hospital General Elche, Alicante; (3) Hospital General Universitario, Alicante

INTRODUCCIÓN

La diabetes se define como una enfermedad crónica caracterizada por una hiperglucemia que con el tiempo daña gravemente muchos órganos y sistemas. Para su diagnóstico se utilizan las mediciones de glucemia en sangre o el porcentaje de hemoglobina glicosidada.

Presentamos las cifras de glucemia tras una exclusión duodenal experimental (ED) con una anastomosis y sin alterar el volumen gástrico para la mejoría de la DMT2 sobre un modelo animal de diabetes normopeso.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se emplearon 18 ratas Goto-Kakizaki (GK) intervenidas en diferentes tiempos de evolución de la DMT2 (12, 16 y 20 semanas de vida) mediante una ED, y otras 18 ratas GK a las que se realizó intervención simulada control en las mismas condiciones. Posteriormente se mantuvieron 8 semanas de vida en mismas condiciones y se realizó curva de glucemia tras sobrecarga oral de glucosa 2 gr/kg de peso, midiendo glucemias a los minutos 0,10, 30, 60 y 120.

RESULTADOS

Se exponen en las siguientes tablas a las 20, 24 y 28 semanas de vida respectivamente los valores de glucemias en gr/dl tras ED y las controles, marcando la significación estadística $p < 0,005$.

	ED	Control	$p < 0,005$
Basal	106,5±6,7	104±22,3	
min 10	161,8±19,8	187,8±39,8	
min 30	255±33,6	332,5±48,1	si
min 60	317,7±34,9	473,2±60,8	si
min 120	245,2±30,8	413,5±50,3	si

	ED	Control	$p < 0,005$
Basal	133,7±29,5	119±20,9	
min 10	213,3±58,4	226,6±36,1	
min 30	327,5±2,1	340,8±51,9	
min 60	346,7±49,8	443,3±47,3	si
min 120	252±63,1	405,5±68,8	si

	ED	Control	$p < 0,005$
Basal	127,2±20,2	124,5±27,1	
min 10	255,2±31,9	328,3±42,4	si
min 30	331±28,4	403,8±49,5	si
min 60	338,2±27,5	528,8±96,4	si
min 120	315,5±38,4	420,5±77,9	si

CONCLUSIÓN

Se observa una mejoría en el perfil glucídico tras ED con significación estadística, presentado una mayor área bajo la curva cuando más evolucionada es la DMT2.

O-030

CIRUGÍA EXPERIMENTAL DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2 NO ASOCIADA A OBESIDAD. TÉCNICA DE EXCLUSIÓN DUODENAL EN RATA GOTO KAKIZAKI. REPERCUSIÓN DEL TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LA DIABETES EN LA CAPACIDAD DE REMISIÓN DE LA ENFERMEDAD

L. Zubiaga Toro (1), R. Abad Alonso (1), P. Enríquez Valens (1), J. Ruiz Tovar Polo (2), J.A. Vílchez Aguilera (3), E. De Puelles Martínez De La Torre (1), F. Sánchez Del Campo (1)

(1) *Universidad Miguel Hernández de Elche, Elche;* (2) *Universidad Rey Juan Carlos I, Madrid;* (3) *Hospital General Universitario Santa Lucía, Cartagena*

ANTECEDENTES

La Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) representa el 90-95% de todos los casos de diabetes y es una epidemia creciente en el mundo occidental. Tanto su etiología como su fisiopatología no están totalmente dilucidadas y ello hace que su tratamiento sea difícil. De hecho las modalidades terapéuticas convencionales sólo logran controlar los niveles glucémicos y ralentizar su progresión, pero la enfermedad sigue su curso, generando con ello, daño a órganos diana. Está bien documentado que la resistencia a la insulina y la disfunción de las células beta son fenómenos característicos de la DM2. Se ha descrito que la funcionalidad de las células β tiende a disminuir progresivamente en el tiempo, incluso con el tratamiento médico adecuado, las medidas higiénico-dietéticas correctas y la actividad física recomendada.

OBJETIVO

Evaluar el efecto de la Exclusión Duodenal (ED) sobre la evolución de la DM2 comparando diferentes tiempos de intervención. Se busca dilucidar cuáles factores se ven más afectados según el tiempo de evolución de la enfermedad.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se intervinieron 36 ratas Goto-Kakizaki (18 con ED y 18 Sham) a diferentes tiempos quirúrgicos (precoz, intermedio y tardío) y se evaluaron los efectos en la capacidad de recuperación de la enfermedad en cada momento.

RESULTADOS

Se observa reducción de glucemia sin afectar el peso corporal en los sujetos intervenidos con ED. La glucemia postoperatoria de las ratas operadas con ED de forma precoz, se redujo a niveles normales en comparación con las ratas intervenidas de forma tardía con una significancia estadística de $p \geq 0,04$. Hormonalmente se produjo mayor aumento de GLP-1 sólo en las intervenidas de forma precoz, así como reducción del estado de hiperinsulinismo. Histológicamente se evidenció un aumento de la regeneración de células beta pancreáticas de mayor significado en las ratas intervenidas de forma precoz que en el resto.

CONCLUSIÓN

Una intervención precoz permite la recuperación del metabolismo glucídico y evita los daños prolongados a nivel del tejido pancreático. Este efecto parece relacionarse con varios factores: 1) Disminución de los efectos de glucotoxicidad en los tejidos 2) Mejoría en la funcionalidad de las células pancreáticas, con mayor respuesta al GLP-1 y menor hiperinsulinismo en las ratas con ED. 3) La regeneración de las células beta se observa en todos los grupos con ED, siendo mayor en las operadas de forma precoz. Sin embargo, la menor plasticidad celular con el tiempo no parece depender de la capacidad regenerativa células betas sino del grado de inflamación y fibrosis del páncreas.

O-031

VALORES DE INSULINA Y GLUCAGÓN COMO REFLEJO DE LA FUNCIÓN PANCREÁTICA DESPUÉS DE CIRUGÍA METABÓLICA. CIRUGÍA EXPERIMENTAL DE LA DIABETES TIPO 2 EN UN MODELO ANIMAL SIN OBESIDAD

L. Zubiaga Toro (1), R. Abad Alonso (1), P. Enríquez Valens (1), J. Ruiz Tovar Polo (2), F. Sánchez Del Campo (1)

(1) *Universidad Miguel Hernández de Elche, Elche;* (2) *Universidad Rey Juan Carlos, Madrid*

ANTECEDENTES

En las primeras etapas de la Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) la enfermedad se acompaña de resistencia a la insulina (RI). Este fenómeno implica un estado de hiperinsulinismo, previo a estados de hiperglucemia y glucotoxicidad. Se considera que cualquier intervención médica o quirúrgica que mejore la RI previene el agotamiento de las células β pancreáticas y por tanto el desarrollo de la DM2. La RI parece clave en la patogénesis de la DM2 en los pacientes diabéticos obesos. En estos pacientes la RI viene dada por el estado proinflamatorio permanente que genera la hipertrofia de los adipocitos, con liberación en estas células de citoquinas inflamatorias (tipo: TNF α , IL-6, MCP-1) No obstante, esta situación no explica la RI en sujetos sin obesidad. Así mismo, en pacientes diabéticos también está aumentado el glucagón, probablemente porque la insulinoresistencia también puede alterar los mecanismos de retroalimentación sobre la célula alfa y eludir la acción contrarreguladora de la hormona.

OBJETIVO

Evaluar el efecto Exclusión Duodenal (ED) sobre la producción de insulina en un modelo animal diabético tipo 2 sin obesidad para precisar el efecto de esta cirugía sobre el desarrollo de la DM2 y sobre los valores de glucagón.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se intervino a 36 ratas Goto-Kakizaki: 18 con ED y 18 con intervención falsa (sham). Se valoró este efecto, midiendo los valores de insulina y glucagón pre y postquirúrgicos. Se realizan las cirugías en tres tiempos diferentes: precoz, intermedia y tardía.

RESULTADOS

Disminución de los valores de insulina plasmáticos en el grupo con ED. Se corrigió el hiperinsulinismo, siendo la disminución es más acusada en las ratas operadas de forma precoz. Persistencia de hiperglucagonemia en ratas sham y en ratas con ED.

DISCUSIÓN

Tras ED mejora la capacidad funcional de la célula β para generar insulina pero no la de célula α en la producción de glucagón. Es un efecto paradójico. Por lo tanto, se plantea la posibilidad de que en la DM2 exista una célula α fuera del control de la retroalimentación. En el páncreas endocrino el receptor de glucagón, se expresa fundamentalmente en la célula β pancreática. La RI en la DM2 afecta a la célula β e induce el hiperinsulinismo y se asume un fenómeno similar ocurre en las células α , lo cual llevaría a una incapacidad para controlar la secreción de glucagón mediada por insulina, traducándose en hiperglucagonemia. Sin embargo, hemos observado que este aumento del glucagón persiste aún después de cirugía de ED, un tipo de intervención que logra controlar el hiperinsulinismo y que además produce aumento de GLP-1, hormona contrarreguladora del glucagón. Esto sugiere que existe una fuerte interacción paracrina bidireccional entre la célula α y la célula β , que aún queda fuera del efecto beneficioso de la cirugía.

CONCLUSIÓN

Tras ED se normalizan los niveles de insulina pero no los de glucagón. Si bien se puede hablar de un efecto beneficioso sobre la DM2 y la RI, no se descarta que existan otros mecanismos que este estudio no ha podido dilucidar.

O-043

LA CIRUGÍA BARIÁTRICA EVOCA CAMBIOS EN LOS GENES INFLAMATORIOS Y LIPOGÉNICOS EN EL TEJIDO ADIPOSOSO DEL PACIENTE OBESO

R. Vilallonga Puy (1), F.J. Ortega (2), G. Xifra (2), M. Sabater (2), J.M. Moreno-Navarrete (2), M. Moreno (2), W. Ricart (2), R. Simo (3), J.M. Fort López Barajas (4), J.M. Fernández-Real (2)

(1) Hospital Universitari Vall d'Hebrón, Barcelona; (2) Department of Diabetes, Endocrinology and Nutrition (UDEN), Institut d'Investigació Biomèdica de Girona (IdIBGi), CIBER de la Fisiopatología de la Obesidad y la Nutrición (CIBERObn) and Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Girona; (3) Diabetes and Metabolism Research Unit, Vall d'Hebron Research Institute, Universitat Autònoma de Barcelona, Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERdem) and Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Barcelona; (4) Servicio de Cirugía General, Unidad de Cirugía Endocrina, Bariátrica y Metabólica, Hospital Universitario Vall d'Hebron, European Center of Excellence (EAC-BS), Barcelona

ANTECEDENTES

Los sujetos obesos presentan en su tejido adiposo un aumento de la actividad inflamatoria que muestra una expresión alterada de factores que intervienen en la glucosa y el metabolismo de los lípidos. El procedimiento quirúrgico constituye una lesión per se, evocando una respuesta inflamatoria sistémica.

MÉTODOS

Muestras apareadas de grasas subcutáneas (GS) y viscerales (GV) muestras de 33 pacientes sometidos a derivación laparoscópica Roux-en-Y gástrico (BPG) o gastrectomía vertical laparoscópica (GVL) se recogieron al inicio y al final de la cirugía. Se evaluó la expresión de los genes comunes implicados en la inflamación, la glucosa y el metabolismo lipídico.

RESULTADOS

El procedimiento quirúrgico a llevado a una mayor expresión de la interleukina-6, interleukina-8 ($p < 0,0001$ en ambos depósitos), factor de necrosis tumoral alfa ($p = 0,001$ en GS) y proteína de unión a lipopolisacárido ($p = 0,0004$ en GV). La cirugía también lleva a una concomitante disminución de la expresión de los marcadores de GLUT4, IRS1 ($p = 0,046$ en GV) y la adiponectina, mientras que el ARNm de los genes lipogénicos (sintasa de ácidos grasos ($p = 0,024$), factor de transcripción de la unión de los elemento de esteroides 1 ($p = 0,011$) y aquaporina 9 ($p < 0,0001$) en el GS, y PPAR γ ($p = 0,018$) y la familia 27 transportadora de solutos (transportador de ácidos grasos), miembro 2 ($p = 0,028$) en el GV) aumentó en paralelo con el aumento de la inflamación. La inducción de cambios genómicos durante la cirugía fue mayor en los sujetos siguientes BPG vs. GVL.

CONCLUSIÓN

Actuales resultados indican un componente inflamatorio agudo local en paralelo al cambio de expresión de genes relacionados con la glucosa y el metabolismo de los lípidos en el tejido adiposo obeso durante la cirugía bariátrica. Esta información debe ser considerada para evaluar e interpretar la expresión génica en los depósitos de grasa.

P-005

CAMBIOS EN LA EXPRESIÓN DE LOS GENES LIPOGÉNICOS Y INFLAMATORIOS A EN LOS PACIENTES INTERVENIDOS DE OBESIDAD MÓRBIDA Y SU ASOCIACIÓN CON LA MEJORÍA EN LA SENSIBILIDAD A LA INSULINA

J. Gironès Vilà, G. Xifra Villarroya, M. Puig Costa, F. Ortega, J. Rodríguez Hermosa, J. Moreno Navarrete, E. García Moriana, J. Roig García, A. Codina Cazador, J. Fernández Real

Hospital Universitari Doctor Josep Trueta, Girona

OBJETIVO

Estudiar los cambios en la expresión génica a nivel del tejido adiposo subcutáneo (SAT) de factores implicados en el metabolismo lipídico, inflamación y sensibilidad a la insulina promovidos por la cirugía bariátrica (CB) y su relación con al mejoría de la sensibilidad a la insulina.

MATERIAL Y MÉTODO

Se analizaron 25 muestras apareadas de SAT de una cohorte de 25 mujeres con obesidad grado 4 (9 de ellas diabéticas tipo 2) operadas de CB mediante bypass gástrico en Y de Roux. La primera muestra fue obtenida durante la cirugía, la segunda 20 meses después de esta. La sensibilidad a la insulina fue determinada mediante CLAMP euglicémico hiperinsulinémico antes y después de la cirugía en las pacientes no diabéticas. Se analizó mediante real-time PCR la expresión de genes clave en la sensibilidad insulínica (adiponectina (ADIPOQ), transportador de glucosa tipo 4 (GLUT4), receptor por la insulina (IRS1)) y el metabolismo lipídico (Acetil Coenzima-A carboxilasa (ACC), Esteroil coenzima-A desaturasa (SCD)), junto con marcadores de inflamación e hipertrofia en el tejido adiposo (leptina (LEP), interleuquina 6 (IL-6), el factor de necrosis tumoral alpha (TNF α) en las muestras de SAT.

RESULTADOS

La diabetes se resolvió en todas las pacientes afectas. Las no diabéticas, presentaron un aumento significativo de la sensibilidad a la insulina determinada por CLAMP. De forma paralela a la pérdida de peso se observó una marcada mejora en muchos de los parámetros clínicos estudiados, incluida una reducción en la glucosa basal (-17%, $p = 12:02$), triglicéridos (-28%, $p = 0.001$) y proteína C reactiva (-90%, $p < 0.0001$) y un aumento de los HDL (29%, $p < 0.0001$). De forma concordante con los cambios en parámetros clínicos, se detectó un aumento significativo en la expresión de los factores vinculados a la sensibilidad insulina y la síntesis de lípidos, y un descenso en la expresión de los marcadores de inflamación e hipertrofia del tejido adiposo. Se comprobó la correlación negativa entre porcentaje de peso perdido y cambios en la expresión de IL-6, LEP y TNF α , y positiva con el ADIPOQ, la ACC, la SCD, GLUT4 y IRS1.

CONCLUSIÓN

Los cambios en la expresión génica observados sugieren que la cirugía bariátrica puede contribuir a mejorar las disfunciones derivadas de la hipertrofia del tejido adiposo asociada a obesidad, incluidas pérdidas en la capacidad lipogénica, almacenamiento de lípidos, sensibilidad a la insulina y estado proinflamatorio.

P-007

REDUCCIÓN DE LOS FENÓMENOS INFLAMATORIOS DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2 TRAS EXCLUSIÓN DUODENAL EXPERIMENTAL

R. Abad Alonso (1), L. Zubiaga Toro (2), P. Enríquez Valens (3), J.A. Vilchez Aguilera (4), S. García (5)

(1) Hospital Marina Baixa de Villajoyosa, Villajoyosa, Alicante; (2) Hospital General Elche, Alicante; (3) Hospital General Alicante, Alicante; (4) Hospital Cartagena, Murcia; (5) Universidad Rey Juan Carlos, Madrid

INTRODUCCIÓN

Actualmente la comprensión de la patogénesis de la diabetes mellitas tipo 2 (DMT2) está muy avanzada, no obstante no está establecida completamente el mecanismo por el que existe una disminución en la secreción de insulina junto con menor volumen de células beta. Se han propuesto varios mecanismos para explicar este fracaso como es el proceso inflamatorio. Inicialmente la respuesta inflamatoria se activa para inducir la regeneración y reparación de las células beta, sin embargo, a medida que la respuesta se cronifica los procesos inflamatorios inducen fenómenos de fibrosis que impiden una correcta reparación.

OBJETIVO

Demostrar disminución en los procesos inflamatorios tras exclusión duodenal experimental (ED) en un modelo animal de DMT2.

MATERIAL Y MÉTODOS

36 ratas Goto Kakizaki randomizadas en dos grupos (ED y control). Se realiza a las 12, 16 y 20 semanas de vida ED y cirugía simulada control, manteniéndose en las mismas condiciones 8 semanas para posteriormente ser sacrificadas para extracción de órganos y sangre. Se midieron niveles de FNT alfa (en pg/ml) preoperatorios y al momento del sacrificio, así como presencia de infiltrado inflamatorio en órganos diana, medido mediante tinción con hematoxilina-eosina.

RESULTADOS

Los animales con 12 semanas de vida presentaban niveles de FNT de 4 ± 0 preoperatorio, las ratas con ED tuvieron niveles de 4 ± 0 al sacrificio, frente a las control que pasaron a $4,78 \pm 1,25$. A las 16 semanas los niveles preoperatorios fueron de $9,56 \pm 4,89$, a las 8 semanas las ratas con ED presentaron niveles de $5,25 \pm 1,61$ y las control de $10,22 \pm 3^*$. A las 20 semanas de vida los niveles fueron de $6,84 \pm 1,1$, a las 8 semanas las ratas con ED presentaron niveles de $4,9 \pm 1,2$ frente a las control de $10,1 \pm 3,2^*$.

*: $p < 0,05$.

Así mismo las ratas con ED presentaban todas un menor infiltrado inflamatorio en tejido pancreático, hígado, arteria aorta y mucosa intestinal frente a las ratas control.

CONCLUSIÓN

La exclusión duodenal modifica los fenómenos inflamatorios presentes en la patogénesis de la DMT2 impidiendo una progresión de la misma a nivel analítico y anatomopatológico.

P-008

AUMENTO DE CÉLULAS BETA PANCREÁTICAS EN LA DMT₂ TRAS EXCLUSIÓN DUODENAL EXPERIMENTAL

R. Abad Alonso (1), L. Zubiaga Toro (2), P. Enriquez Valens (3)

(1) *Hospital Marina Baixa de Villajoyosa, Villajoyosa, Alicante;* (2) *Hospital General Elche, Alicante;* (3) *Hospital General Alicante, Alicante*

La diabetes mellitas tipo 2 es una enfermedad evolutiva que se desarrolla en etapas. Su historia natural comienza probablemente 20 años antes de sus primeras manifestaciones clínicas, mediante un aumento de la secreción de insulina. Posteriormente la capacidad secretora de las células beta comienzan a declinar así como su masa en los islotes, con un aumento de las glucemias e iniciándose las manifestaciones clínicas debidas a las glucotoxicidad.

OBJETIVO

Demostrar un aumento de islotes pancreáticos y células beta en páncreas de ratas Goto Kakizaki tras exclusión duodenal experimental (ED).

MATERIAL Y MÉTODOS

36 ratas goto Kakizaki randomizadas en dos grupos (ED y control). Se realiza a las 12, 16 y 20 semanas de vida ED y cirugía simulada control, manteniéndose en las mismas condiciones 8 semanas para posteriormente ser sacrificadas con la obtención de páncreas. Se tiñe con hematoxilina eosina y se toman 5 fotografías a 10X de cada caso al azar midiendo el área de islotes con respecto el tejido pancreático. Además se marca con inmunomarcador el factor Nkx6.1 específico de las células beta.

RESULTADOS

Las ratas con ED a las 12 semanas presentaron al sacrificio un porcentaje de islotes de $14,47 \pm 9,4\%$ frente al control de $6,1 \pm 5,9$. El grupo a las 16 semanas presentó con ED $14,46 \pm 12,98$ frente al control de $1,8 \pm 1,9$. El grupo a las 20 semanas presentó con ED $10,2 \pm 6,7$ frente al control $1,8 \pm 3,14$. En todos los grupos la $p < 0,05$. La expresión del factor Nkx6.1 fue mayor en todos los grupos con ED con respecto su control, mayor su expresión cuanto menor era la evolución de la DMT₂.

CONCLUSIÓN

La exclusión duodenal experimental induce una regeneración de las células beta pancreáticas, con mayor efecto cuanto menor es la evolución de la DMT₂.

P-014

EXPRESIÓN GÉNICA DE LA DE INTERLEUQUINA-17A EN MUJERES OBESAS MÓRBIDAS: RELACIÓN CON LA IL-6

T. Auguet (1), G. Aragonés (1), A. Muñoz (2), E. Guiu-Jurado (1), F. Sabench (3), A. Berlanga (1), M. Hernández (2), C. Aguilar (1), D. Del Castillo Déjardin (2), C. Richart (1)

(1) Hospital Universitari Joan xxIII, Tarragona; (2) Hospital Universitari Sant Joan, Reus; (3) Universitat Rovira i Virgili. Facultat de Medicina, Reus

INTRODUCCIÓN

Recientemente, diversos estudios realizados con modelos de roedores han indicado que la interleucina 17A (IL-17 A) puede jugar un papel en la inducción de la inflamación en el tejido adiposo en la obesidad. El objetivo del estudio es investigar el papel de la IL-17A en la inflamación crónica de bajo grado debido a la obesidad en el tejido adiposo humano.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se evalúa la expresión de IL-17A y de interleucina 6 (IL-6) en el tejido adiposo visceral (VAT) y el tejido adiposo subcutáneo (SAT) mediante PCR-RT en 10 mujeres con normopeso (IMC <25 kg/m²) y 30 mujeres con obesidad mórbida (MO, IMC ≥ 40 kg/m²) sometidas a intervención quirúrgica programada de su obesidad. También se midieron los niveles séricos de IL-17A en ambos grupos.

RESULTADOS

La expresión de IL-17A fue significativamente mayor en el VAT que en SAT en pacientes MO ($p = 0,0127$). Dicha expresión es muy baja en los controles con normopeso, tanto en el VAT y en los tejidos del SAT. Se encontró una correlación positiva entre la IL-17A e IL-6 expresión en el VAT de los pacientes MO ($r = 0,375$, $p = 0,017$). En cuanto a los niveles circulantes, IL-17A fue mayor en el grupo normopeso que los pacientes MO ($p = 0,032$).

CONCLUSIONES

La expresión de IL-17A en el tejido adiposo visceral aumenta en las mujeres con obesidad mórbida, proponiéndose que hay un posible vínculo entre la obesidad y la inmunidad innata en la inflamación crónica de bajo grado en pacientes con obesidad mórbida. Se necesitan estudios adicionales con el fin de confirmar dichos datos.

P-015

ESTUDIO DE LA EXPRESIÓN GÉNICA DE LA FRACCIÓN ESTROMAL VASCULAR Y DE LOS ADIPOCITOS MADUROS EN PACIENTES OBESOS MÓRBIDOS

E. Guiu-Jurado (1), T. Auguet (1), F. Sabench (2), A. Berlanga (1), E. Raga (3), G. Aragonés (1), M. Hernández (3), C. Aguilar (1), C. Richart (1), D. Del Castillo (3)

(1) Hospital Universitari Joan xxIII, Tarragona; (2) Universitat Rovira i Virgili. Facultat de Medicina, Reus; (3) Hospital Universitari Sant Joan, Reus

INTRODUCCIÓN

El objetivo del presente estudio es investigar si las alteraciones encontradas en el metabolismo de los ácidos grasos en el tejido adiposo visceral (TAV) de mujeres con obesidad mórbida (Auguet *et al.* 2014) se deben a la actividad de los adipocitos maduros o a su fracción estromal vascular.

DISEÑO Y METODOLOGÍA

Comparamos la expresión de los genes clave implicados en la síntesis *de novo* de los ácidos grasos, adipogénesis e inflamación en adipocitos maduros (AM) y en la fracción estromovascular (FSV) de 20 muestras de tejido adiposo visceral de mujeres con obesidad mórbida (OM, BMI>40 Kg/m²) mediante técnicas de RT-PCR.

RESULTADOS

La expresión de ARNm de las principales enzimas implicadas en la síntesis *de novo* de ácidos grasos se encontró aumentada en AM cuando ésta se comparó con FSV (ACC1: AM=0.44±0.08, FSV=0.06±0.005, p=0.001; FAS: AM=3.37±0.87, FSV=0.05±0.01, p=0.002). Además, la expresión de genes clave relacionados con la adipogénesis también fue significativamente mayor en AM respecto a FSV (PPARγ, AM=2.26±0.22, FSV=0.29±0.04, p=<0.001; Adiponectina, AM=0.46±0.06, FSV=0.08±0.02, p=<0.001). Sin embargo, el gen pro inflamatorio IL6 se encontró aumentado en la FSV (FSV=7.09±1.65, AM=2.07±0.42, p=0.011), y TNF no mostró diferencias entre ambas fracciones (FSV=0.09±10.03, AM=0.02±0.01, p=0.066).

CONCLUSIONES

Nuestros hallazgos indican que la desregulación encontrada en la síntesis *de novo* de los ácidos grasos en el tejido adiposo visceral de mujeres con obesidad mórbida, es debida a la actividad directa de los adipocitos maduros. Además, la comprensión de las funciones de los adipocitos maduros y la fracción estromovascular en el metabolismo de los ácidos grasos, nos puede ayudar a entender la desregulación del equilibrio de la grasa que caracteriza la obesidad y sus trastornos metabólicos asociados.

P-030

EFFECTOS METABÓLICOS Y HORMONALES DE LA NEUROESTIMULACIÓN DEL DERMATOMA T6

L. Giner Bernal (1), J. Ruiz-Tovar (2), A. Arroyo (1), L. Zubiaga (1), M. Díez (1), M. Bellón (1), M. Mercader (1), J. Miralles (1), J. Violeta (1), R. Calpena (1)

(1) Hospital General Universitario, Elche; (2) Universidad Rey Juan Carlos, Móstoles

INTRODUCCIÓN

La neuroestimulación del dermatoma T6 (NEPT6) está emergiendo como un tratamiento prometedor para el exceso de peso, reduciendo el apetito para un mejor cumplimiento de la dieta.

Entre las variables estudiadas se incluye:

- La grelina plasmática: péptido producido en fundus gástrico implicada en el efecto anorexígeno de la NEPT6, existiendo estudios que han confirmado su efecto orexígeno y su acción inhibitoria sobre la utilización de la grasa. Además, es ligando de receptores de GH en la hipófisis, aumentando su secreción.
- Los valores de GH. Existen estudios que postulan que valores aumentados de GH están correlacionados con el aumento de la IR, y su efecto en la secreción de grelina mediante feedback.
- El HOMA-IR, el cual es un procedimiento simple, poco invasivo, y que permite mediante una fórmula validada y bien establecida, precisar un valor numérico expresivo de la insulinoresistencia (RI), ya que la mayoría de estos pacientes asocian a su obesidad, diversos factores componentes del síndrome metabólico, como la diabetes mellitus o hiperglucemias mantenidas.

OBJETIVO

Comparar los valores de HOMA antes y después de la NEPT6 del dermatoma T6. Establecer correlaciones con las variaciones de grelina plasmática y GH.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional prospectivo sobre 20 pacientes con obesidad mórbida sometidos a NEPT6 durante 12 semanas consecutivas. Se realizaron analíticas al inicio del tratamiento (Muestra 1 y 2), al finalizarlo (Muestra 3 y 4) y un mes después de haber terminado la neuroestimulación (Muestra 5). Se analizaron los valores de grelina, GH, glucosa, insulina y se calculó el HOMA-IR, para cada una de las muestras.

RESULTADOS

Se observó una disminución en los valores de grelina plasmáticos entre las Muestras 1 y 2 ($p < 0,001$), así como entre las Muestras 1 y 3 ($p = 0,004$).

La NEPT6 produce, a su vez, un descenso significativo de la resistencia insulínica (HOMA) en la Muestra Valle ($p = 0,042$) y en el efecto residual ($p = 0,047$).

El descenso de la Grelina entre las Muestras 1 y 3 se correlaciona directamente con un descenso en la resistencia insulínica (HOMA) (Pearson 0,660; $p = 0,003$), así como en las muestras 1 (preestimulación) y 5 (1 mes tras finalizar tratamiento) (Pearson 0,540; $p = 0,021$).

El descenso de la Grelina se correlaciona con el descenso del HOMA tanto en la Muestra 3 ($p = 0,003$) como en la Muestra 5 ($p = 0,021$).

Se objetivó inhibición en la secreción de GH de forma precoz (Muestra 2 postestimulación ($p = 0,013$)) que se mantiene durante el tratamiento (Muestra 3, nivel valle ($p = 0,022$)) y una vez finalizado el mismo (Muestra 5, efecto residual ($p = 0,040$)).

CONCLUSIONES

La neuroestimulación del dermatoma T6 provoca un descenso en la grelina y el HOMA, así como una inhibición precoz y mantenida de la GH. Dado que la disminución de la grelina plasmática se correlaciona con un efecto anorexígeno, disminuyendo el apetito, facilitando en estos pacientes el cumplimiento dietético, así como la pérdida de peso (8,4%), tras 12 semanas de tratamiento, lográndose así reducir el riesgo quirúrgico.

P-031

CIRUGÍA BARIÁTRICA DE LA DIABETES TIPO 1 VERSUS DIABETES TIPO 2. VALOR DEL PÉPTIDO C ANTES Y DESPUÉS DE CIRUGÍA

L. Zubiaga, C. Díaz Lara, M. Diez Tabernilla, L. Giner Bernal, M. Bellón López De Antón Bueno, M.D.M. Aguilar Martínez, I. Galindo Benito, A. Arroyo Sebastián, R. Calpena Rico

Hospital General Universitario, Elche

ANTECEDENTES

El péptido C se utiliza como indicador de la producción de insulina y de la función pancreática en el organismo. De hecho, una forma de diferenciar a un individuo con diabetes tipo 1 del tipo 2 es que el primero suele cursar con niveles de péptido C normales o disminuidos y el tipo 2 con niveles elevados (>3,75 ng/mL). Se acepta que valores anormales de péptido C traducen alteración de la célula β pancreática. Sin embargo, no son pocos los grupos que ponen en duda el valor del péptido C para evaluar la evolución de la diabetes. Se considera que individuos con valores de péptido C muy bajos no deberían someterse a cirugía pues el poco beneficio no justifica el riesgo quirúrgico. Esto es debido a que se considera esta situación como insuficiencia pancreática. En este grupo se incluye a pacientes con DM1, a los que se supone insuficiencia pancreática de base.

OBJETIVO

Evaluar la decisión de realizar cirugía metabólica a pacientes obesas con diabetes de diferente etiología.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se describe 2 casos, ambas mujeres sometidas a Gastrectomía Vertical (GV) como procedimiento bariátrico. Primer caso: mujer 34 años con IMC de 46 Kg/m² y antecedentes: HTA, DM2, DLP y SAOS. Se encontraba en tratamiento con anti-hipertensivos, CPAP e insulino-terapia durante los últimos 3 años. Segundo caso: mujer de 26 años con IMC de 44 Kg/m² y Diabetes tipo 1. Además SAOS y artropatía en miembros inferiores. Insulino-terapia desde hace 6 años.

RESULTADOS

Tras GV ambas pacientes logran una importante reducción de peso. Sin embargo, a la paciente con DM2 no es posible retirar insulino-terapia. En cambio a la paciente con DM1 no sólo se logra disminuir las dosis de insulina sino que ha logrado buen control glucémico con farmacoterapia y una mejor calidad de vida en general. (Ver tabla 1)

DISCUSIÓN

Al parecer los sujetos diabéticos que muestran niveles elevados de péptido C suelen ser aquellos con obesidad. Por lo tanto, la hipersecreción de péptido C en pacientes diabéticos y obesos es un reflejo de la insulino-resistencia más que un reflejo de la disfunción de las células β pancreáticas. Se hace evidente que en ambos casos el IMC por sí mismo es indicativo para plantear cirugía, pero el beneficio metabólico se esperaba fuera mayor en la paciente con DM2 que en la paciente con DM1.

CONCLUSIÓN

El péptido C no ha resultado útil para evaluar efectividad tras cirugía en pacientes con obesidad y diabetes. La decisión de indicar cirugía en pacientes obesos con DM1 debe estar consensuada por un comité bariátrico.

Tabla 1. Valores comparativos antes y después de cirugía.

Caso	IMC		GBA		HbA1c		Péptido C		Evolución
	Preop	Postop	Preop	Postop	Preop	Postop	Preop	Postop	
DM2	46	36	136	128	7.4	9.1	1,75	2,00	Igual tratamiento.
DM1	44	30	125	120	7.6	7.0	1.20	1,25	Reduce insulino-terapia.

IMC: kg/m². / GBA: Glucosa Basal en Ayunas (mg/dl) / Hb1Ac: hemoglobina glicosilada/ Péptido C (ng/mL) Preop: preoperatorio. – Postop:postoperatorio.

P-033

LÍMITES DE LAS INCRETINAS COMO RESPONSABLES DE LA MEJORÍA DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2 DESPUÉS DE CIRUGÍA METABÓLICA. ESTUDIO DEL EFECTO DE LA EXCLUSIÓN DUODENAL EN CIRUGÍA EXPERIMENTAL DE UN MODELO ANIMAL DIABÉTICO NO OBESO

L. Zubiaga Toro (1), R. Abad Alonso (1), J.A. Vilchez Aguilera (2), J. Ruiz Tovar Polo (3), P. Enríquez Valens (1), F. Sánchez Del Campo (1)

(1) *Universidad Miguel Hernández de Elche, Elche;* (2) *Hospital General Universitario Santa Lucía, Cartagena;* (3) *Universidad Rey Juan Carlos, Madrid*

ANTECEDENTES

Una gran cantidad de estudios describen a las hormonas incretinas como las principales responsables de la mejora del metabolismo glucídico posterior a cirugía metabólica. Las incretinas favorecen la secreción de insulina y mejoran la sensibilidad periférica a la hormona; disminuyen la glucosa plasmática en ayunas y después de ingestas; favorecen la regeneración de las células beta pancreáticas; suprimen la secreción de glucagón y retrasan el vaciado gástrico por lo que aumenta la sensación de saciedad y se reduce la ingesta alimentaria. Se establece que el llamado “efecto incretínico” después de cirugía depende de la proliferación de células K y L intestinales, que ocurre después del reordenamiento intestinal posterior a la cirugía.

OBJETIVO

Evaluar el efecto de la Exclusión Duodenal (ED) sobre las principales hormonas incretínicas envueltas en el metabolismo glucídico: GLP-1, GIP y PYY. Analizar este efecto según el tiempo de evolución de la enfermedad.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se intervinieron 36 ratas Goto-Kakizaki (18 con ED y 18 Sham) y se midieron valores de GLP-1, GIP y PYY pre y postquirúrgicos, en momentos diferentes de la evolución de la DM2 (precoz, intermedia y tardía).

RESULTADOS

En el grupo con ED la glucemia mejora y el hiperinsulinismo se corrige, siendo estos resultados más evidentes en el grupo intervenido de forma precoz. Se observa un aumento de niveles de GLP-1 tras ED, pero con valores estadísticamente significativos ($p \geq 0,009$) sólo en el grupo de cirugía precoz. En los grupos operados de forma intermedia y tardía, el aumento es menos evidente y sin significado estadístico. El GIP no modifica valores con significado estadístico, antes y después de cirugía en ninguno de los grupos. El PYY no muestra cambios en la cirugía precoz, se eleva en las ratas sham en cirugía intermedia y se eleva en las ratas con ED en el grupo tardío.

DISCUSIÓN

Los niveles elevados de GLP-1 no explican en su totalidad la mejoría de los niveles de glucosa e insulina que ocurre en las ratas diabéticas, tras ED. Se postula que el efecto beneficiosos del GLP-1 ocurre siempre y cuando exista reserva pancreática, ya que en caso contrario, el efecto de mejorar el metabolismo glucídico no sucede (situación que ya se conoce en el tratamiento con análogos del GLP-1 a pacientes sin reserva pancreática. En estos pacientes no se logra mejora metabólica de la glucemia). Estos hallazgos están en consonancia con los nuevos postulados actuales que descartan al GLP-1 como “único” responsable de la mejoría de la glucemia, tras cirugía metabólica. El GLP-1 empieza a perder protagonismo y se abre camino a la investigación de otras dianas terapéuticas. Como en otros estudios previos descritos en la literatura el GIP y el PYY tampoco parecen explicar las mejoras en el metabolismo glucídico de las ratas diabéticas sin obesidad.

CONCLUSIÓN

Los niveles de GLP-1 aumentan tras ED y contribuyen a la mejora de la diabetes pero mientras exista reserva pancreática.

P-055

RELACIÓN TRIGLICÉRIDOS/COLESTEROL HDL Y ESTEATOSIS HEPÁTICA

M.R. Alhambra Expósito, C. Muñoz Jiménez, J. Ruiz Rabelo, A. Calañas Continente, N. Díaz Jiménez, M.J. Molina Puerta

Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba

INTRODUCCIÓN

El hígado graso no alcohólico (HGNA) se reconoce ampliamente como una afección asociada al sobrepeso o a la obesidad que puede evolucionar hacia la insuficiencia hepática. Es consecuencia de dos hechos fundamentalmente, la resistencia a la insulina y factores genéticos no modificables. La relación triglicéridos – colesterol HDL (TGL/HDL) está asociada con resistencia a la insulina y se puede considerar un método sencillo de valorar la resistencia a la insulina en el paciente obeso.

OBJETIVO

Determinar si la relación TGL/HDL está asociada con la esteatosis hepática intraoperatoria, en un grupo de pacientes obesos sometidos a cirugía bariátrica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo, en el que se incluyeron 40 pacientes con obesidad mórbida intervenidos de cirugía bariátrica en los que se registró la esteatosis intraoperatoria, en el Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba. La relación TGL/HDL se calculó de la siguiente manera: Triglicéridos de ayuno (mg/dl)/colesterol-HDL (mg/dl). Se usaron como puntos de corte > 2.75 en hombres y > 1.65 en mujeres.

RESULTADOS

Se incluyeron 40 pacientes, el 75% mujeres, con una edad media de $41,63 \pm 10,09$ años y un IMC medio de $48,66 \pm 5,96$ Kg/m². En el 40% de los pacientes se realizó un Sleeve y en el 60% un bypass gástrico. El 35% de los pacientes presentaban una diabetes tipo 2 (DM-2), el 32,5% hipertensión arterial (HTA), el 35% dislipemia, el 17,5% un síndrome de apnea obstructiva del sueño y el 17,5% estaban diagnosticados de síndrome metabólico. Intraoperatoriamente, el 12,5% presentaban esteatosis hepática grave, el 35% moderada, el 30% leve y el resto (22,5%) no presentaban esteatosis hepática. Sólo el 12,5% de los pacientes presentaban un índice TGL /HDL normal (3 mujeres y 2 hombres). La media del índice TGL /HDL fue de $3,65 \pm 1,98$; en los pacientes con esteatosis grave fue de $5,59 \pm 3,79$; en los pacientes con esteatosis moderada $2,88 \pm 1,08$ y en los pacientes con esteatosis leve-ninguna $3,71 \pm 1,63$ (p 0,026).

CONCLUSIONES

En nuestra serie, los pacientes con mayor índice TGL/HDL tienen mayor esteatosis hepática; por lo que en los pacientes con un índice más alto será necesario tomar medidas higiénico dietéticas más intensas para conseguir mayor pérdida de peso antes de la cirugía, y por tanto para mayor disminución de la esteatosis. Sin embargo, no existe una correlación estadística entre el índice TGL/HDL y el grado de esteatosis hepática.

P-062

PERFIL DE METILACIÓN GENÓMICO EN MUESTRAS DE GRASA OMENTAL EN INDIVIDUOS OBESOS. IDENTIFICACIÓN DE GENES IMPLICADOS EN EL DESARROLLO DE LA DM2

T. Díaz Vico (1), J.L. Rodicio (1), S. Rodríguez-Rodero (1), L. Sanz (1), E. Turienzo (1), A. Fernández (2), G. Fernández-Bayón (2), C. Faedo (1), M. Fraga (1), E. Menéndez-Torre (1)

(1) Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo; (2) Instituto Universitario de Oncología del Principado de Asturias, Oviedo

INTRODUCCIÓN

La obesidad es una enfermedad crónica caracterizada por un exceso de tejido adiposo en el cuerpo. Se encuentra frecuentemente asociada al desarrollo de patologías como la hipertensión, enfermedades cardiovasculares, algunos tipos de cáncer y especialmente con la resistencia de los tejidos periféricos a la acción de la insulina, generalmente músculo y grasa, que condicionan el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Los análisis realizados de asociación genética a lo largo de todo el genoma ponen de manifiesto que solo el 10% de los individuos con DM2 presentan dicha asociación, por lo que en los últimos años los mecanismos epigenéticos adquieren notoria importancia en el desarrollo de esta patología.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se recogieron muestras de grasa omental de 20 pacientes obesos mórbidos durante la cirugía bariátrica, 10 de ellos con DM2 y otros 10 no diabéticos. Se compararon con muestras de grasa omental de pacientes no obesos intervenidos por otras causas. Utilizamos microarrays Illumina Infinium 450K para determinar los perfiles globales de metilación del DNA en las muestras.

RESULTADOS

Los resultados mostraron diferencias significativas de metilación en numerosos sitios CpG entre los individuos obesos y controles sanos. Dentro del grupo de los obesos, identificamos varios sitios CpG que se hipermetilan en individuos con DM2.

CONCLUSIONES

Los resultados pueden contribuir a una mejora del conocimiento acerca de las posibles causas moleculares y consecuencias fisiológicas de esta patología, así como la posible contribución de la cirugía de la obesidad a la modificación de dichos patrones de metilación global del DNA.

