

Relación entre el tejido adiposo, adipoquinas y resistencia a la insulina: efecto del bypass gástrico en Y de Roux

*Laura Hernández Hurtado, * Idoia Díaz-Güemes Martín-Portugués, **Jose Luis de la Cruz Vigo, *Francisco Miguel Sánchez-Margallo.

*Centro de Cirugía de Mínima Invasión Jesús Usón, Cáceres. **Clínica San Francisco, León. ✉ lhernandez@ccmijesususon.com

Resumen: El objetivo de este estudio fue evaluar la redistribución de tejido adiposo y el comportamiento de la adiponectina y leptina tras el bypass gástrico. Se emplearon 9 animales de la especie porcina de raza Göttingen, que desarrollaron un síndrome metabólico a partir de una dieta con alto contenido calórico. Estos sujetos de estudio se sometieron a un bypass gástrico en Y de Roux (GBP). Los parámetros de estudio se registraron en los tiempos: previo a la intervención (T1) y transcurridos 4 meses desde la cirugía (T2). En ambos tiempos se evaluaron los parámetros biométricos (pesos y circunferencias del cuello y abdomen), y los niveles en ayunas de la glucosa, insulina, leptina y adiponectina. Además se cuantificó el volumen de los distintos compartimentos del tejido adiposo abdominal (subcutáneo, retroperitoneal y visceral o intraabdominal) mediante resonancia magnética. Los pesos y las medidas biométricas se mantuvieron constantes durante todo el periodo posoperatorio. Sin embargo, se observó un descenso significativo de la adiposidad visceral ($p=0.001$). De igual modo, tanto la glucosa como la insulina mostraron una reducción significativa en T2 ($p=0.001$). El nivel de leptina se redujo sin observarse diferencias significativas tras el GBP.

El GBP provoca una redistribución en los depósitos grasos abdominales que desencadena una mejora en el metabolismo glucídico.

Palabras clave: Bypass gástrico, Obesidad, Göttingen minipig, tejido adiposo

Abstract: The objective of this study is to evaluate the adipose tissue distribution and the effect of the leptin and adiponectin after Roux in Y gastric bypass, regardless of weight loss. Nine adult male Göttingen minipigs (52.5 kg) developed metabolic syndrome through hypercaloric diet. Study subjects were undergone laparoscopic Roux-in-Y gastric bypass (GBP). All animals were subjected to a repeated metabolic evaluation at baseline (T1), and 4 months after surgery (T2), including biometric parameters (body weight and neck and abdominal circumferences), and fasting glucose, insulin, leptin and adiponectin concentration. Moreover, adipose tissue volume was measure in the abdominal region (subcutaneous, retroperitoneal and visceral) by magnetic resonance. Body weight and circumferences remained unchanged four months after surgery. However, statistically significant differences have been observed in the visceral adipose tissue ($p=0.001$). Similarly, after gastric bypass, fasting glucose and insulin were dramatically modified, both parameters showed a statistically significant reduction compared to baseline values ($p=0.001$). Fasted leptin decreased without statistical differences. GBP leads to adipose tissue distribution, which produce improvement of glucose metabolism.

Introducción

La obesidad está asociada al desarrollo de complicaciones metabólicas y cardiovasculares. Entre las alteraciones metabólicas, se encuentra la resistencia a la insulina, la cual precede a la diabetes tipo 2. Estas complicaciones están estrechamente relacionadas con la anormal función y distribución de la grasa corporal. Concretamente el aumento de adiposidad visceral está asociado con el perfil metabólico y parece ser un factor predictivo a la resistencia a la insulina [1] y la enfermedad cardiovascular [2].

La cirugía bariátrica, concretamente el bypass gástrico en Y de Roux, revierte las complicaciones metabólicas presentes en la obesidad (metabolismo glucídico alterado, hipertensión y dislipidemia) [3] mediante cambios en la distribución de la grasa corporal y liberación de hormonas.

El objetivo de este trabajo consistió en el estudio de los cambios provocados por el GBP en la redistribución de tejido adiposo y secreción de la adiponectina y leptina

Material y métodos

El protocolo experimental de este trabajo, fue revisado y aprobado por el Comité Ético de Bienestar Animal (CEBA) del CCMIJU, y de acuerdo con los estándares éticos de la Comunidad Europea, cumple en todos sus extremos la normativa correspondiente a la Directiva del Consejo 86/609/CEE sobre protección de animales utilizados en experimentación.

Se emplearon 9 animales obesos de sexo macho de raza Göttingen minipigs. Los sujetos de estudio se sometieron a un bypass gástrico en Y de Roux por vía

laparoscópica (30 cc en el reservorio gástrico/100 cm de asa alimentaria/ 40 cm de asa biliopancreática)

Los parámetros de estudio se registraron en los tiempos: previa a la intervención (T1) y transcurridos 4 meses desde la cirugía (T2).

La evaluación de la composición corporal consistió en las mediciones de parámetros biométricos (pesos corporales y contorno máximo abdominal y circunferencia del cuello) y el volumen de tejido adiposo en los diferentes compartimentos mediante resonancia magnética (RM) Se cuantificó el tejido adiposo intra-abdominal o visceral (TA VIS), retroperitoneal (TA RT) y el tejido adiposo subcutáneo (TA SC). Los cortes se realizaron en T13-L2, que es el punto de interés más comúnmente empleado en la raza Göttingen minipig en las mediciones de volumen del tejido adiposo subcutáneo por ultrasonografía [4]. Las imágenes obtenidas mediante la RM se exportaron a un PC para la cuantificación de la presencia de grasa mediante un software y el análisis de la distribución relativa entre los compartimentos (subcutáneo, retroperitoneal e intraabdominal o visceral). Se definió como grasa intraabdominal aquella limitada por la cavidad peritoneal con inclusión de la grasa mesentérica.

La evaluación metabólica se efectuó mediante la toma de muestras sanguíneas para obtener las concentraciones de glucosa e insulina con el fin de valorar el trastorno metabólico. Además, las concentraciones plasmáticas de adiponectina y leptina se llevaron a cabo mediante kit comerciales ELISA. Para la extracción de grandes volúmenes de sangre con el animal consciente, se colocó un catéter central de acceso periférico. Se realizó el test de tolerancia oral a la glucosa, administrando 2g/Kg de glucosa para cuantificar la glucosa e insulina. Los tiempos de extracción fueron los siguientes: basal (to) y 15, 30, 60, y 120 minutos postprandiales.

Durante los 4 meses posoperatorios, la alimentación varió en gran medida tanto por la consistencia tolerada por los sujetos de estudio como por la cantidad ligada al volumen del reservorio gástrico (30 cc). Para este periodo, se diseñó un dieta específica para dar respuesta a la reducida tolerancia en volumen así como para conseguir que los sujetos de estudio mantuvieran el peso igual al del día de la cirugía. Es por esta diferencia en el contenido calórico y volumen entre los dos grupos de estudio, que en el test de tolerancia oral

a la glucosa solo comparamos la toma de muestras basales (to).

Para el análisis estadístico se empleó el paquete estadístico SPSS para Windows, versión 15.0. Se realizó el test t de Student y el test no paramétrico de Mann-Whitney para comparación de los grupos. Para todas las pruebas se aceptó un valor de significación inferior a 0,05. Los gráficos de líneas muestran la media.

Resultados

En la tabla 1 se recogen las medias de los diferentes parámetros analizados (Tabla1). Los pesos y los parámetros biométricos permanecieron constantes tras la cirugía.

Sin embargo, se observó un descenso significativo de la adiposidad visceral ($p=0.001$). De igual modo, tanto la glucosa como la insulina mostraron una reducción significativa en T2. El nivel de leptina se redujo sin observarse diferencias estadísticamente significativas tras el GBP.

La glucosa correlacionada con la insulina mostró una reducción significativa en T2 ($p=0.0001$), mostrándose una mejora en la homeostasis glucídica (Fig. 1).

El volumen de tejido adiposo, dividido en los diferentes compartimentos (Fig. 2) mostró una reducción estadísticamente significativa, observándose un descenso significativo de la adiposidad visceral (TA VIS) ($p=0.001$) (Fig. 3). El tejido adiposo subcutáneo (TA SC) no mostró este descenso.

Las concentraciones plasmáticas de leptina se redujeron sin observarse diferencias significativas a los 4 meses tras la realización del Bypass gástrico (Fig. 4). No se observan cambios significativos en los niveles de adiponectina en T2 respecto a T1.

Tabla 1. Parámetros biométricos que se mantienen constantes en los dos periodos (T1 y T2).

	T1	T2
Peso (Kg)	51.4667	51.4000
Circunferencia cuello (cm)	75.6667	76.3333
Circunferencia abdomen (cm)	102.5556	102.8889

Figura 1. Se muestran diferencias estadísticamente significativas entre T1 y T2 en el tiempo 0, tanto en la glucosa (A) como en la insulina (B), $p < 0.05$. Los asteriscos (*) muestran diferencias estadísticamente significativas

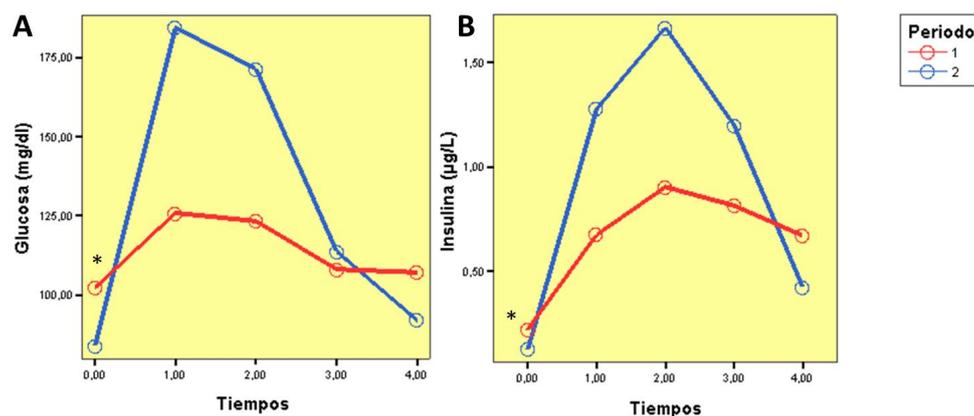


Figura 2. Imágenes axiales de resonancia magnética con su correspondiente segmentación. Se representa marcada en verde la presencia de tejido adiposo total (A), tejido adiposo retroperitoneal (B) y tejido adiposo visceral o intra-abdominal (C).

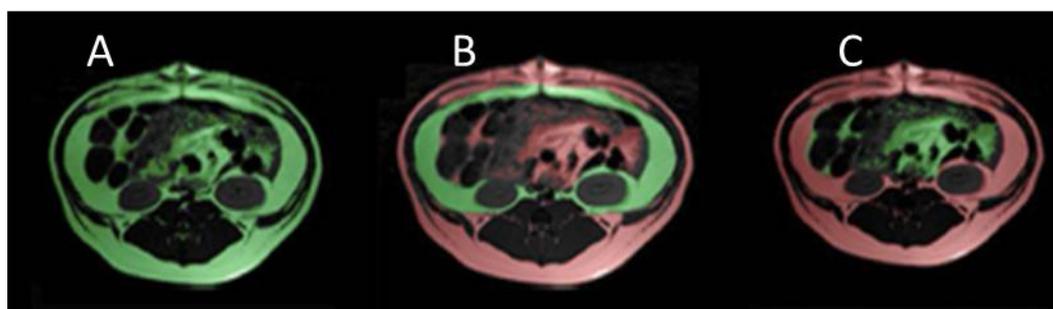


Figura 3. Representación del volumen adiposo en el animal obeso y 4 meses tras la cirugía. Se observa un descenso en el tejido adiposo retroperitoneal (azul), así como en el tejido adiposo visceral con diferencias estadísticamente significativas en este caso ($p=0.001$). Los asteriscos (*) muestran diferencias estadísticamente significativas.

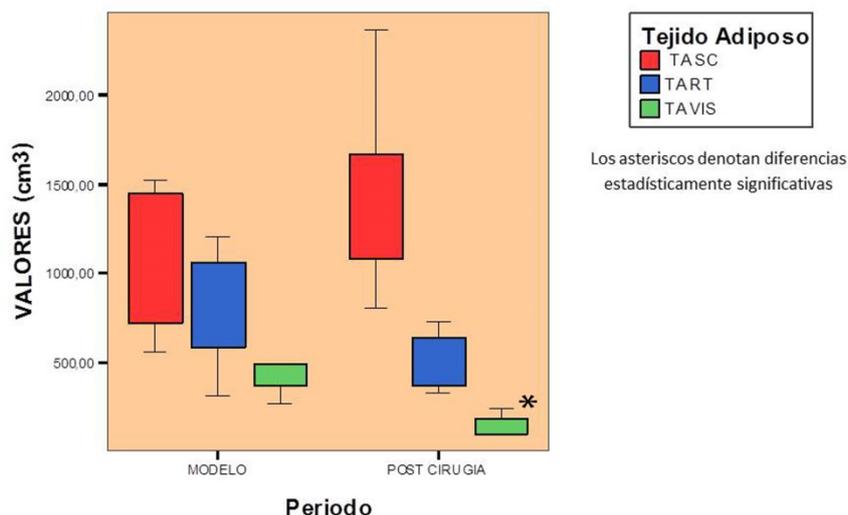
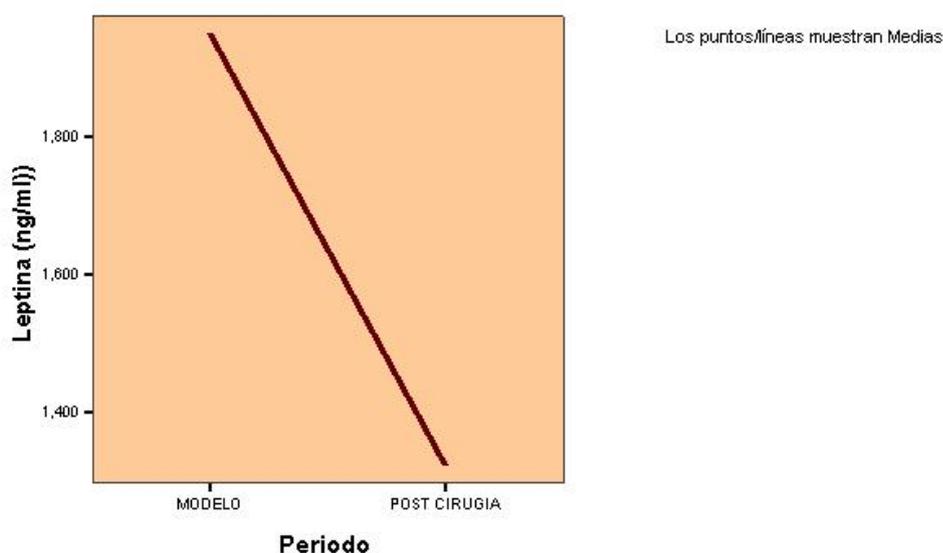


Figura 4. Se observa una reducción en la concentración de leptina en el periodo posoperatorio, T2, sin mostrar diferencias estadísticamente significativas.



Discusión

El bypass gástrico en Y de Roux reduce los factores involucrados en la alteración de la homeostasis glucídica que se observa en el paciente diabético.

Varios estudios han demostrado que el contenido de tejido adiposo es el principal determinante de la Resistencia a la insulina y otras alteraciones metabólicas en los pacientes obesos [5].



Así se ha demostrado que el bypass gástrico produce una redistribución del tejido adiposo que induce una mejora de la Resistencia a la insulina [6]. Concretamente, la reducción de la adiposidad visceral está estrechamente relacionada con la mejora del metabolismo glucídico [6] y la reducción de los niveles de insulina y lípidos en sangre [7]. Nuestro estudio, de forma similar a estos, muestra una reducción significativa del tejido adiposo intra-abdominal, no viéndose afectada esta movilización en el tejido adiposo subcutáneo.

Por otra parte, la alteración del tejido adiposo tras el GBP desencadena una secreción hormonal que juega un papel en la resolución de trastornos asociados a la obesidad. En el paciente obeso, la reducción de la adiponectinemia se explica por la reducción de la expresión por parte de los adipocitos de la grasa visceral [8], que se encuentra aumentada en estos. Tras el bypass gástrico, se produce un incremento en los niveles de esta [9].

Una de las teorías que sostiene este incremento es la dependencia de esta hormona del peso corporal tras el GBP [10], probablemente reflejando la reducida adiposidad. En nuestro estudio no se mostraron cambios en los niveles de la adiponectina, con un mantenimiento constante de los parámetros biométricos. Por otra parte y de acuerdo con nuestros resultados, otros autores no observan ninguna alteración en los niveles de adiponectina ligada a una pérdida de peso moderada sujeta a programas de actividad física [11], lo que sugiere que es necesaria una pérdida notable de peso para observar incrementos en los niveles de adiponectina.

En cuanto a la concentración de leptina, su nivel refleja la cantidad de tejido adiposo presente en el cuerpo. Se ha observado que existe una reducción de los niveles de esta hormona cuando hay una disminución de peso tras el bypass gástrico, pero también cuando el IMC se mantiene estable en un posoperatorio temprano, como afirma Hickey et al [12].

Nuestro estudio muestra resultados similares, mostrando una reducción en los niveles de leptina tras el bypass gástrico, sin cambios apreciables en los parámetros biométricos. Estos datos sugieren que los niveles de leptina pueden estar regulados por mecanismos influenciados por el bypass gástrico y no solo por el tejido adiposo. La ausencia de significación

en la reducción postquirúrgica de esta hormona se puede deber al pequeño número muestral.

Conclusiones

El bypass gástrico determina cambios considerables en la distribución de la adiposidad y consecuentemente, en las hormonas secretadas por este en un posoperatorio temprano. Esta redistribución del tejido adiposo puede llevar a una mejora de la homeostasis glucídica que se presenta en el sujeto obeso.

Bibliografía

1. Bray, G.A., et al., Relation of central adiposity and body mass index to the development of diabetes in the Diabetes Prevention Program. *Am J Clin Nutr*, 2008. 87(5): p. 1212-8.
2. Fox, C.S., et al., Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation*, 2007. 116(1): p. 39-48.
3. Buchwald, H., et al., Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2004. 292(14): p. 1724-37.
4. McEvoy, F.J., M.T. Madsen, and E.L. Svalastoga, Influence of age and position on the CT number of adipose tissues in pigs. *Obesity (Silver Spring)*, 2008. 16(10): p. 2368-73.
5. Jensen, M.D., Role of body fat distribution and the metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008. 93(11 Suppl 1): p. S57-63.
6. Wang, Y., et al., [Impact of gastric bypass surgery on body fat distribution in patients with metabolic syndrome]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*, 2012. 15(1): p. 32-5.
7. Fujioka, S., et al., Improvement of glucose and lipid metabolism associated with selective reduction of intra-abdominal visceral fat in premenopausal women with visceral fat obesity. *Int J Obes*, 1991. 15(12): p. 853-9.



8. Yatagai, T., et al., Hypoadiponectinemia is associated with visceral fat accumulation and insulin resistance in Japanese men with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*, 2003. 52(10): p. 1274-8.

9. Shrestha, C., et al., Changes in Adipokines following Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery in Chinese Individuals with Type 2 Diabetes Mellitus and BMI of 22-30 kg.m(-2.). *Int J Endocrinol*, 2013. 2013: p. 240971.

10. Swarbrick, M.M. and P.J. Havel, Physiological, pharmacological, and nutritional regulation of circulating adiponectin concentrations in humans. *Metab Syndr Relat Disord*, 2008. 6(2): p. 87-102.

11. Ryan, A.S., et al., Adiponectin levels do not change with moderate dietary induced weight loss and exercise in obese postmenopausal women. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2003. 27(9): p. 1066-71.

12. 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.

Bibliografía

- Proyecto financiado por la Junta de Extremadura (PRI), código externo BS10028.
- Fundación José Luis de la Cruz para la prevención y tratamiento de la obesidad