



Mejora de la homeostasis glucídica tras el bypass gástrico en Y de Roux, con independencia del peso corporal

*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 del estudio fue determinar el papel que juega el bypass gástrico en la normalización de la homeostasis glucídica en un modelo animal obeso con un mantenimiento en el peso corporal tras la cirugía. Se emplearon nueve animales obesos de la raza Göttingen minipigs, a los que se les realizó un bypass gástrico en Y de Roux (GBP). Los sujetos de estudio se sometieron a una evaluación metabólica antes de la cirugía (T1) y 4 meses después de realizar el GBP (T2), mediante un test de tolerancia oral a la glucosa y una evaluación de los niveles de GLP-1. Durante los 4 meses posteriores a la cirugía, los parámetros morfológicos se mantuvieron constantes para observar cambios achacables exclusivamente a la transposición anatómica de asas intestinales. En T1 se observaron valores alterados de la glucosa e insulina con respecto a los valores fisiológicos. En T2, se observó una mejora significativa de la homeostasis glucídica: los valores de insulina y glucosa mostraron una reducción significativa. Por otro lado, no hubo cambios significativos en los valores de GLP-1. Como conclusión, el efecto beneficioso del GBP sobre la homeostasis glucídica en cerdos obesos con resistencia a la insulina sucede con independencia del peso.

Palabras clave: Bypass gástrico, Obesidad, Gottigen minipig

Abstract: The objective of this study is to observe how gastric bypass plays a role in the normalization of the glucose homeostasis in the obese animal model, regardless of weight loss. Nine obese Göttingen minipigs (52.5 kg) were undergone gastric bypass (GBP). All animals were subjected to a repeated metabolic evaluation at baseline (T1), and 4 months after surgery (T2), through oral glucose tolerance test and GLP-1-evaluation. Four months post-surgery, weight and body circumferences were taken in account in order to assure the same body condition and to observe changes exclusively attributable to transposition of the bowel loops. Plasma glucose and insulin levels in T1 were above reference physiological values. After gastric bypass T2, fasting glucose and insulin concentrations were dramatically modified, both parameters showed a statistically significant reduction compared to baseline values. Conversely, fasting GLP-1 were not modified significantly by GBP. As conclusion, the effect of GBP on glucose homeostasis in obese Göttingen minipigs occurs independently of the weight loss.

Introducción

La predisposición de la obesidad al desarrollo de desórdenes metabólicos, como diabetes de tipo 2 y dislipidemia, tiene un impacto creciente en la salud. Todas estas patologías comparten la condición de insulinoresistencia y forman parte del síndrome metabólico, actualmente reconocido como predictor de la enfermedad cardiovascular [1].

El aumento de tejido adiposo asociado a todas estas enfermedades actúa de forma negativa sobre las incretinas (GLP-1 (Glucagón like peptide 1)) reduciendo la respuesta en la secreción de insulina ante la ingesta de alimentos, potenciando así la alteración glucídica. En contraposición, la pérdida de peso puede reducir la severidad de estas enfermedades asociadas. Así, la cirugía bariátrica se sitúa en el primer plano de la actualidad en el tratamiento de la obesidad mórbida y como una de las estrategias terapéuticas más satisfactorias.

Por el elevado factor de riesgo para la salud que suponen estas enfermedades, es de importancia desarrollar modelos animales que recreen de forma realista dichas enfermedades, y así poder hacer una extrapolación fiable de los resultados. El cerdo se considera el modelo experimental de elección en estudios traslacionales y es una alternativa a especies como roedores, perros o primates en estudios preclínicos de metabolismo y toxicidad [2]. Particularmente en el contexto de la diabetes tipo 2, la raza Göttingen minipig está caracterizada experimentalmente en estudios de tolerancia a la glucosa [3] y función de células Beta [4]. Con este estudio se pretende observar el papel que juega la cirugía bariátrica sobre las alteraciones metabólicas en el paciente obeso, con independencia del peso.

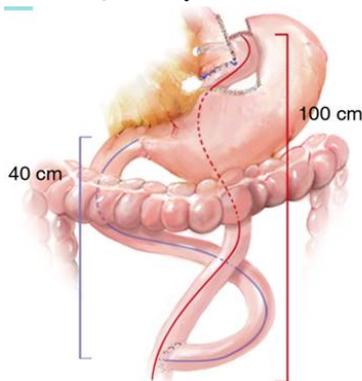
Material y métodos

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 macho castrados de la especie porcina y raza Göttingen minipigs, que habían desarrollado un modelo de obesidad a partir de una dieta experimental alta en contenido calórico. Todos los sujetos de estudio se sometieron a un bypass gástrico en Y de Roux por abordaje laparoscópico, bajo condiciones de anestesia general. El procedimiento quirúrgico se dividió en dos etapas. Primero se confeccionó un reservorio gástrico con una capacidad de 30 cc y en la segunda etapa se realizó la conformación en Y de Roux (asa alimentaria de 100 cm y asa biliopancreática de 40 cm) (Figura 1).

Figura 1. GBP, con reservorio gástrico (30 cc), asa biliopancreática (40 cm) y asa alimentaria (100 cm).



Durante los 4 meses posoperatorios, los animales fueron sometidos a una dieta especial con el fin de que se mantuvieran los parámetros morfológicos, y así estudiar los cambios achacables exclusivamente al cambio anatómico de asas intestinales provocada por la Y de Roux.

Los estudios se llevaron a cabo antes de la cirugía (T1) y transcurridos cuatro meses desde la esta (T2), y consistieron en la medición de parámetros biométricos (peso, contorno máximo abdominal y circunferencia del cuello) y un test de tolerancia oral a la glucosa. En este último caso, la extracción las muestras de sangre se obtuvieron del animal consciente, a través de un catéter central de acceso periférico. El test de tolerancia oral a la glucosa se realizó administrando 2g/Kg de glucosa con una dosis de pienso relativa al peso, y posteriormente se extrajeron muestras de sangre en los tiempos: basal (t0) y 15 (t1), 30(t2), 60 (t3) y 120 (t4) minutos postprandiales. En dichos

tiempos se determinó la glucosa e insulina en plasma, además en los tiempos 0 (t0) y 60 (t3) se cuantificó el GLP-1 en plasma. Debido a la diferencia en el volumen tolerado tras la cirugía, el suplemento alimenticio que se administró en el test de tolerancia oral a la glucosa fue diferente, por lo que la comparación entre grupos sólo se hizo a nivel basal (t0). El análisis estadístico se llevó a cabo mediante el paquete estadístico SPSS para Windows, versión 15.0. Concretamente, se empleó 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

Parámetros biométricos

El peso corporal, así como las circunferencias de cuello y máxima del abdomen se mantuvieron constantes transcurridos 4 meses de la realización del GBP.

Evaluación del estatus metabólico

Los animales desarrollaron un estado de prediabetes: los valores plasmáticos de la glucosa e insulina mostraron valores significativamente superiores respecto a los valores fisiológicos. En el periodo T2, en el tiempo basal (t0), se observó una mejora significativa en la insulina y en la glucosa, concretamente se observó una glucemia normalizada por la acción de la insulina (Figura 2). Además se observó una correlación significativa ($R=0.611$) entre la insulina y la glucosa tanto a nivel basal ($R=685$) como a los 4 meses de la realización del GBP.

Los valores plasmáticos del GLP-1 mostraron una reducción después de la cirugía (azul), pero no se observaron diferencias estadísticas entre tiempos ni fases de estudio (Figura 3).



Figura 2. Se muestran diferencias estadísticamente significativas entre T1 (rojo) y T2 (azul) en el tiempo 0, tanto en la glucosa (A) como en la insulina (B), $p < 0.05$. Los asteriscos (*) muestran diferencias estadísticamente significativas.

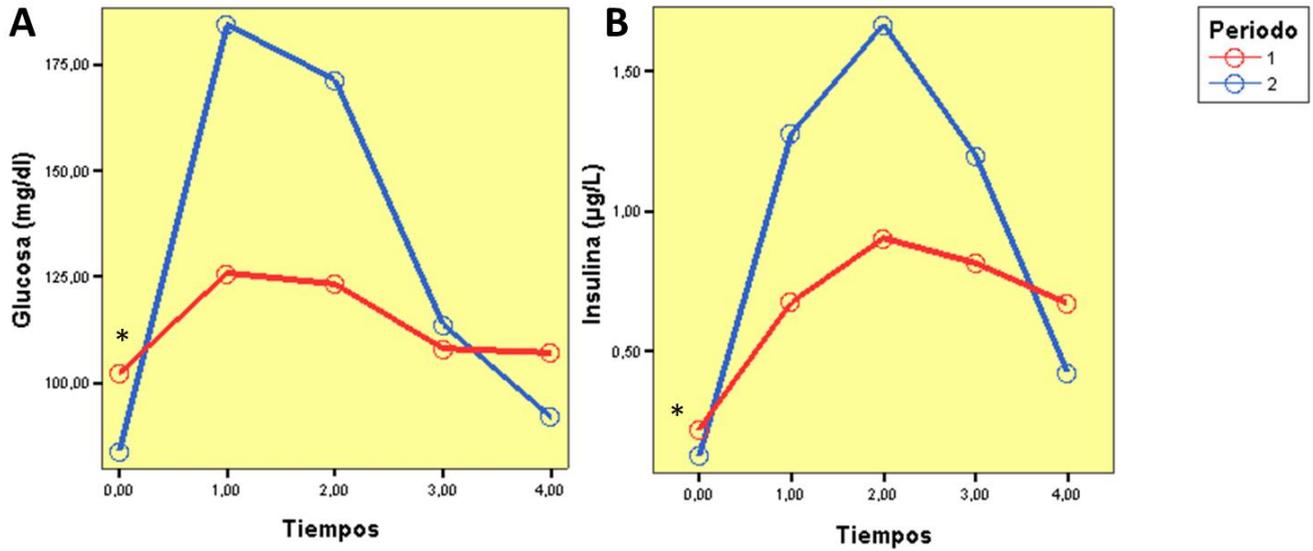
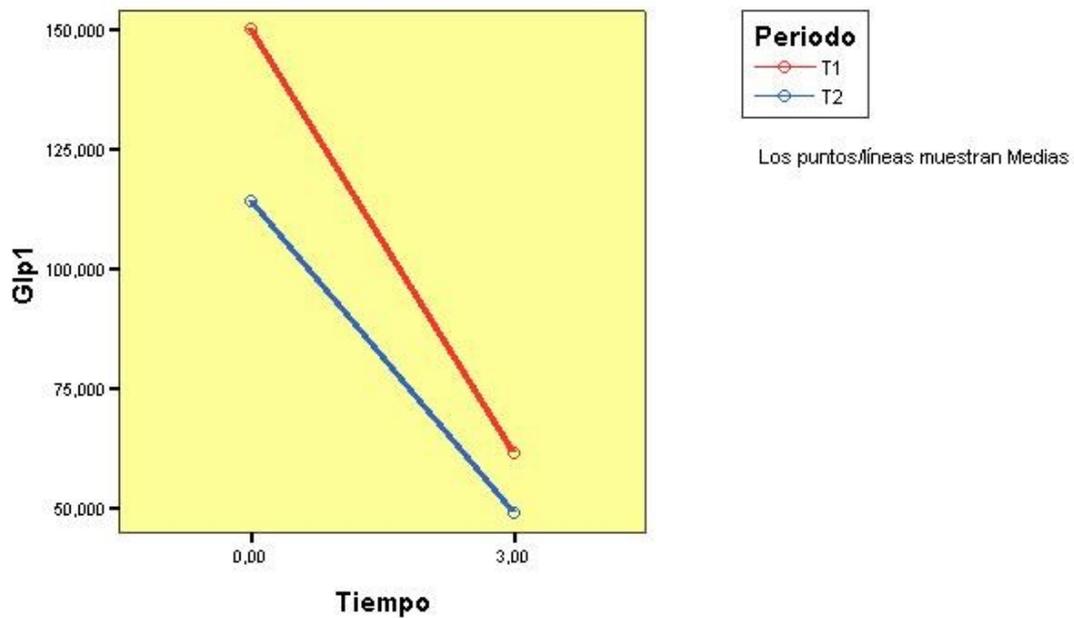


Figura 3. El gráfico muestra un ligero descenso en los valores entre periodos ($T2 < T1$), pero no se muestran diferencias entre tiempos (t_0 y t_3)





Discusión

En este estudio se demostró que las alteraciones anatómicas del tracto gastrointestinal fueron suficientes para reducir los factores negativos involucrados en el desarrollo de la resistencia a la insulina, contribuyendo a una mejora significativa en el control del metabolismo glucídico, con independencia absoluta del peso y volumen corporal.

Pelegrino Pinho Ramos et al mostraron niveles reducidos de glucosa e insulina en ratas obesas, 3 meses tras realizar un bypass gástrico con una pérdida significativa de peso [6].

En nuestro estudio, coincidimos en esta remisión parcial de la prediabetes con resultados similares, pero en este caso sin una pérdida de peso. Por otra parte, Hickey et al [7] demostraron que el GBP lleva a una mejora en la diabetes mellitus de tipo 2 antes de producirse una pérdida peso, y Rubino et al [8] mostraron resultados similares en un estudio llevado a cabo en humanos, lo que sugiere que los mecanismos de acción de este hecho involucra otras vías endocrinas. Nuestro estudio refuerza esta teoría, observándose la resolución de la alteración metabólica sin observar un cambio evidente de parámetros biométricos ni peso corporal. Así, apoyamos la hipótesis de que el GBP tiene un mecanismo de acción endocrino, sin embargo los mecanismos concretos siguen sin ser conocidos. Algunos autores atribuyen esta mejora a las incretinas.

De este modo, diversos autores han demostrado en especie humana que tras el bypass gástrico la liberación del GLP-1 aumenta sus niveles, independientemente de la disminución de la ingesta de alimentos [9, 10]. Algunos sugieren que este aumento de la síntesis y liberación se produce por la presentación temprana del alimento poco digerido en el segmento distal del intestino, lo que puede estar involucrado en el control glucémico tras el GBP [11]. Aunque está demostrado que la mejora en la tolerancia a la glucosa está asociada con un incremento en la respuesta del GLP-1 ante la ingesta de nutrientes, nuestros datos muestran que la liberación de GLP-1 no es un factor determinante en la mejora temprana (antes de que se observen cambios significativos de pérdida de peso) de la homeostasis glucídica tras el bypass gástrico.

Conclusiones

El efecto beneficioso del GBP sobre la homeostasis glucídica en cerdos obesos con resistencia a la insulina sucede con independencia del peso. Con ello, este estudio apoya la hipótesis de que el efecto endocrino que se produce como mecanismo de acción del GBP, ocurre antes de observar una pérdida de peso. Sin embargo, el papel beneficioso de las incretinas sobre el metabolismo glucídica no se corrobora en este estudio, lo que puede estar relacionado con la longitud del asa alimentaria.

Bibliografía

1. Kelly, A.S., et al., Predicting cardiovascular risk in young adulthood from the metabolic syndrome, its component risk factors, and a cluster score in childhood. *Int J Pediatr Obes*, 2011. 6(2-2): p. e283-9.
2. Swindle, M.M., et al., Swine as models in biomedical research and toxicology testing. *Vet Pathol*, 2012. 49(2): p. 344-56.
3. Larsen, M.O., et al., High-fat high-energy feeding impairs fasting glucose and increases fasting insulin levels in the Gottingen minipig: results from a pilot study. *Ann NY Acad Sci*, 2002. 967: p. 414-23.
4. Larsen, M.O., et al., Loss of beta-cell mass leads to a reduction of pulse mass with normal periodicity, regularity and entrainment of pulsatile insulin secretion in Gottingen minipigs. *Diabetologia*, 2003. 46(2): p. 195-202.
5. Ferrer, J., et al., Pig pancreas anatomy: implications for pancreas procurement, preservation, and islet isolation. *Transplantation*, 2008. 86(11): p. 1503-10.
6. Ramos, A.P., et al., Decrease in circulating glucose, insulin and leptin levels and improvement in insulin resistance at 1 and 3 months after gastric bypass. *Obes Surg*, 2006. 16(10): p. 1359-64.
7. 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.
8. 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.

9. Flint, A., et al., Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. *J Clin Invest*, 1998. 101(3): p. 515-20.

10. Morinigo, R., et al., Glucagon-like peptide-1, peptide YY, hunger, and satiety after gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006. 91(5): p. 1735-40.

11. Patriiti, A., et al., Early improvement of glucose tolerance after ileal transposition in a non-obese type 2 diabetes rat model. *Obes Surg*, 2005. 15(9): p. 1258-64.

Agradecimientos

- 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