

**UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI**



**FACULTAT DE MEDICINA I CIÈNCIES DE LA SALUT**

**DEPARTAMENT DE MEDICINA I CIRURGIA**

**UNITAT DE CIRURGIA**

**INFLUÈNCIA DE LA GASTRECTOMIA TUBULAR EN  
DIFERENTS MODELS EXPERIMENTALS D'OBESITAT:  
IMPLICACIONS METABÒLIQUES I HORMONALS**

**TESI DOCTORAL**

**FÀTIMA SABENCH PEREFERRER**

**REUS 2006**

El Dr. Daniel del Castillo Déjardin i la Dra. Mercè Hernández González, certifiquen  
que el present treball:

*INFLUÈNCIA DE LA GASTRECTOMIA TUBULAR EN DIFERENTS MODELS  
EXPERIMENTALS D'OBESITAT: IMPLICACIONS METABÒLIQUES I  
HORMONALS*

ha estat durant tot el procés de realització sota la seva direcció i autoritzen a  
Fàtima Sabench Pereferer, la seva defensa com a Tesi Doctoral.

Reus, 24 de Maig de 2006

Dr. Daniel del Castillo Déjardin

Dra. Mercè Hernández González

Departament de Medicina i Cirurgia

Unitat de Cirurgia

Facultat de Medicina i Ciències de la Salut

Universitat Rovira i Virgili

***A L'ALBERT FELIU I ALS NOSTRES FILLS MARIA I ALBERT***

*Aquell que té un "perquè per viure" pot enfrontar-se a  
tots els "coms".*

*Friedrich Wilhelm Nietzsche*

*La vida és allò que et va passant mentre t'escarrasses en  
fer d'altres plans.*

*John Lennon*

## AGRAÏMENTS

Vull expressar el meu agraïment especialment a:

Al Dr. Daniel del Castillo Déjardin, director d'aquest treball, que sempre ha cregut en mi, i que m'ha transmès la seva gran capacitat de lluita, un increïble entusiasme pel treball i una constant inquietud intel·lectual dins del món de la Cirurgia al qual ha dedicat tota la seva vida.

A la Dra. Mercè Hernández González, co-directora d'aquest treball, que sempre m'ha comprès i que gràcies al seu bon fer i a la seva gran capacitat docent i tècnica, tot el treball de camp ha estat una valuosa eina i mitjà d'aprenentatge, sense la qual aquesta tesi no hauria estat possible.

Al Dr. Albert Feliu, l'Albert, amb qui vaig iniciar un projecte de vida en comú, que sempre m'ha acompanyat, i amb qui comparteixo totes les meves il·lusions. També pels inestimables consells relacionats amb el món de l'endocrinologia i l'obesitat i per tot l'ajut en el tractament estadístic de les dades. Sense ell tot això no tindria sentit.

A la Maria i a l'Albert, els nostres fills, impuls diari per la meua vida.

Als Drs. Manel Santafè i Teresa Colomina que m'han introduït al món del laboratori i de la manipulació de les mostres i que sense la seva valuosa ajuda, consells, dinars i bona companyia aquest treball no hauria estat possible.

A la Dra. Roser Casamitjana de l'Hospital Clínic de Barcelona per la claredat i la seva bona disposició en el processament de les mostres i sobretot per la seva rapidesa.

A la Dra. Maria Cabré de la Unitat de Bioquímica, per facilitar-me de forma desinteressada la infraestructura necessària per la manipulació de les mostres.

Al Dr. Ribalta i al Dr. Vallvé de la Unitat De Recerca de Lípids, pel seu ajut i facilitats per la conservació i manteniment de les mostres.

Al Dr. Jordi Camps de l'Hospital de Sant Joan de Reus, per l'ajut desinteressat en el transport de les mostres.

Als responsables del manteniment de l'estabulari i dels laboratoris de la Facultat de Medicina de Reus, Amparo Aguilar, Esperanza Chernichero i Juan Valencia. Per totes les facilitats i consells que sempre m'han ofert alhora de treballar amb animals i per tots els "torns" que hem fet els caps de setmana.

Als alumnes interns Albert Torres, Neus Martínez, Paco Balsera i Verònica Soto, per la seva amistat, pel seu gran interès i bona disposició, per tota l'ajuda durant les intervencions quirúrgiques, per les imatges fotogràfiques i pel seu bon fer durant les llargues hores de laboratori .

Als alumnes interns Antonio Cano, José Antonio Carbonell, José Vicente Díaz, Laia Espasa, Pep Favà, Marta Genovés, Juan Montoro, Jesús Pintor, Javier Ramos i Lorena Viñuela, pel seu magnífic tracte personal, pel seu sentit de l'humor tan necessari durant totes les bones hores que hem passat junts al laboratori durant aquest curs passat.

Al Dr. Santiago Blanco, excel·lent persona i company, que sempre m'ha donat una paraula d'ànim i al qual desitjo que la seva aventura dins el món experimental li sigui profitosa i plena.

Al Servei de Cirurgia de l'Hospital Sant Joan de Reus, a tot el quadre mèdic i administratiu, i en especial al Dr. Sánchez Marín, al Dr. Sánchez Pérez, al Dr. Joan

Domènech i a la Montse Forès pel seu bon tracte i acolliment durant tots aquests anys.

Al Dr. Ricardo Closa i al Dr. Joaquín Escribano, de l'equip de direcció del Departament de Medicina i Cirurgia pels quals sempre he estat aconsellada durant els moments difícils de la meva vida professional.

Al Dr. Antoni Castro, responsable de l'ensenyament de Medicina de la nostra Facultat i a la Dra. Rosa Solà, Vicerectora d'Institucions Sanitàries de la Universitat Rovira i Virgili, per tot el seguiment desinteressat que sempre han fet de la meva trajectòria professional i pels seus bons consells.

Al Departament de Medicina i Cirurgia de la Facultat de Medicina de Reus, en especial a l'Olga, la Inma i la Núria, per totes les bones estones passades en companyia del cafè del matí i per totes les ajudes que a nivell personal han facilitat moure'm dins del món universitari.

Al Carles Vilardell, informàtic de la casa, per totes les facilitats i solucions que sempre m'ha ofert per poder treballar amb diferents programes informàtics.

A la meva petita família de Girona, per tots els bons records i moment viscuts de quan érem una gran família.

A la meva família de Tarragona que m'ha vist créixer i madurar i que em van ajudar als moments difícils de la nostra emancipació.

Al parvulari Verdaguer i al col·legi La Salle de Reus, que tots aquests anys sense saber-ho, han ajudat a configurar el món dels meus i a mi mateixa, en la difícil tasca diària de compaginar treball i família.

A tots els nostres amics que de forma desinteressada sempre han estat amb mi per a tot el que ha calgut. A les "mamis", Anna, Carmina, Dolors, Maribel i Victòria, amb qui compartim sobretot la il·lusió de veure créixer els nostres fills.

A la Rosa, una vella amiga que t'aconsella quan més ho necessites.

A la Facultat de Medicina i Ciències de la Salut de Reus, lloc on em vaig formar i on sempre m'he sentit com a casa meva.

I finalment, a la Ciutat de Reus, espai en el que he fet niu i lloc de naixement dels meus fills, per tots els moments de satisfacció i superació personal que hi he viscut.

## ÍNDEX

### 1- INTRODUCCIÓ

#### 1.1.- OBESITAT MÒRBIDA

1.1.1.- DEFINICIÓ I CLASSIFICACIÓ	15
1.1.2.- EPIDEMIOLOGIA DE L'OBESITAT MÒRBIDA	16
1.1.3.- COMORBIDITATS DE L'OBESITAT MÒRBIDA	17
1.1.3.1.- Síndrome metabòlic	20
1.1.4.- RECORD FISIOPATOLÒGIC	22
1.1.4.1.- Factors genètics	22
1.1.4.2.- Factors ambientals	23
1.1.5.- PRINCIPALS VIES DE REGULACIÓ DE LA INGESTA	25
1.1.5.1.- Regulació gastrointestinal	27
1.1.5.2.- El paper de la Grelina	29
1.1.5.3.- GLP-1 i els seus efectes	31
1.1.5.4.- Regulació metabòlica	33
1.1.5.5.- Regulació central	34

1.1.6.- ESTRATÈGIES TERAPÈUTIQUES DE L'OBESITAT MÒRBIDA	36
1.1.6.1.- Indicacions actuals	37

#### 1.2.- TRACTAMENT QUIRÚRGIC DE L'OBESITAT MÒRBIDA :

TÈCNIQUES I EVOLUCIÓ DINS L'ÀMBIT EXPERIMENTAL	38
1.2.1.- TÈCNIQUES MALABSORTIVES PURES	38
1.2.1.1.- Bypass jejú-ileal i bypass jejú-còlic	38
1.2.2.- TÈCNIQUES RESTRICTIVES	42
1.2.2.1.- Baló intragàstric	42
1.2.2.2.- Gastroplàsties	43
1.2.2.3.- Banda gàstrica	45
1.2.3.- TÈCNIQUES DE COMPONENT MIXTE	47
1.2.3.1.- Bypass gastro-jejunal en Y de Roux	48
1.2.3.2.- Derivació biliopancreàtica de Scopinaro	49
1.2.3.3.- Derivació biliopancreàtica amb switch duodenal	51

1.2.4.- TÈCNIQUES EN FASE EXPERIMENTAL	52
1.2.4.1.- Transposició ileal	52
1.2.4.2.- Manipulació vagal i de la peristalsi gàstrica	54
1.3.- GASTRECTOMIA TUBULAR O "SLEEVE GASTRECTOMY" EN EL MARC DE L' ESTRATÈGIA QUIRÚRGICA ACTUAL	56
1.3.1.- DESCRIPCIÓ TÈCNICA	56
1.4.- EL NEXE METABÒLIC-QUIRÚRGIC	58
<u>2- HIPÒTESI DE TREBALL</u>	
2.1.- HIPÒTESI DE TREBALL	61
<u>3- OBJECTIUS</u>	
3.1.- OBJECTIU GENERAL	63
3.2.- OBJECTIUS PRIMARIS	64
3.3.- OBJECTIUS SECUNDARIS	64
<u>4- MATERIAL I MÈTODES</u>	
4.1- MATERIAL	66
4.1.1.- TIPUS D'ANIMALS	66
4.1.1.1.- Rats Zucker Fatty	66
4.1.1.2.- Rats ZDF (Zucker Diabetic Fatty)	67
4.1.1.3.- Rats Sprague Dawley	68
4.1.1.4.- Rats Sprague Dawley (dieta cafeteria)	68
4.2.- MÈTODES	69
4.2.1.- MODELS EXPERIMENTALS	69
4.2.2.- ESQUEMA GENERAL D'ACTUACIÓ	70
4.2.3.- CONDICIONS I CARACTERÍSTIQUES DE L'ESTABULACIÓ	73
4.2.4.- CONDICIONS I CARACTERÍSTIQUES NUTRICIONALS	74
4.2.4.1.- Tipus de pinso	74
4.2.4.2.- Aigua	74
4.2.4.3.- Dieta de cafeteria	74
4.2.4.4.- Dieta líquida	75

4.2.5.- VARIABLES DETERMINADES	75
4.2.5.1.- Pes	75
4.2.5.2.- Volum d'ingesta diari	75
4.2.5.3.- Glucèmia basal	76
4.2.5.4.- Insulinèmia basal	76
4.2.5.5.- Grelina total plasmàtica basal	76
4.2.5.6.- GLP-1 actiu plasmàtic basal	76
4.2.6.- VARIABLES GENERADES	76
4.2.6.1.- Excés de pes perdut	76
4.2.6.2.- Excés de pes perdut corregit per l'edat	77
4.2.6.3.- % de pes perdut	77
4.2.6.4.- % de pes perdut respecte la variació de pes teòric degut a l'edat	77
4.2.6.5.- Kilocalories ingerides	78
4.2.7.- PROTOCOL D'ANESTÈSIA I SACRIFICI	78
4.2.8.- MATERIAL QUIRÚRGIC	79
4.2.8.1.- Gastrectomia tubular	79
4.2.8.2.- Obtenció de mostres de sang	80
4.2.9.- CANULACIÓ DE LA VENA JUGULAR EXTERNA PER L'OBTENCIÓ DE SANG	80
4.2.10.- OBTENCIÓ DE SANG DE LA VENA COCCÍGIA DE LA CUA	83
4.2.11.- DESCRIPCIÓ DE LA INTERVENCIÓ QUIRÚRGICA	84
4.2.12.- CURES POSTOPERATÒRIES	89
4.2.13.- PROCESSAMENT DE LES MOSTRES	89
4.2.14.- ANÀLISI ESTADÍSTIC DE LES DADES	92
4.2.14.1.- Justificació del nombre de casos per grup (n)	92
4.2.14.2.- Anàlisi dels resultats	93
<u>5- RESULTATS</u>	
5.1- EVOLUCIÓ DEL PES ABANS I DESPRÉS DE LA INTERVENCIÓ	95
5.1.1.- MODEL 1 (SPRAGUE DAWLEY)	95
5.1.2.- MODEL 2 (SPRAGUE DAWLEY CAFETERIA)	98

5.1.3.- MODEL 2 CONTROL	101
5.1.4.- MODEL 3 (ZUCKER FATTY)	104
5.1.5.- MODEL 4 (ZUCKER DIABETIC FATTY)	107
5.1.6.- EVOLUCIÓ DEL PES ABANS: COMPARACIÓ DELS MODELS 1 I 2 (RATES SPRAGUE DAWLEY)	110
5.1.7.- EVOLUCIÓ DEL PES: COMPARACIÓ DELS MODELS 3 I 4 (RATES ZUCKER FATTY)	112
5.1.8.- EVOLUCIÓ DEL PES ABANS I DESPRÉS DE LA INTERVENCIÓ: MODELS 1, 2, 3, 4	115
5.1.9.- VARIACIÓ DEL PES DESPRÉS DE LA INTERVENCIÓ SEGONS ELS DIFERENTS MODELS I LES VARIABLES GENERADES DE PÈRDUA DE PES I D'EXCÉS DE PES GLOBAL I AJUSTAT PER L'EDAT	117
5.2.- EVOLUCIÓ DE LA INGESTA ABANS I DESPRÉS DE LA INTERVENCIÓ	119
5.2.1.- MODEL 1 (SPRAGUE DAWLEY)	121
5.2.2.- MODEL 2 (SPRAGUE DAWLEY CAFETERIA)	122
5.2.3.- MODEL 2 CONTROL	123
5.2.4.- MODEL 3 (ZUCKER FATTY)	124
5.2.5.- MODEL 4 (ZUCKER DIABETIC FATTY)	125
5.2.6.- VARIACIÓ DE LA INGESTA EN ELS 4 MODELS	126
5.2.7.- RELACIÓ ENTRE ELS CANVIS DE PES I INGESTA	131
5.3.- EVOLUCIÓ DEL PES I LA INGESTA EN LES RATES SPRAGUE DAWLEY SOTMESES A DIETA STANDARD I A DIETA CAFETERIA	135
5.4.- CANVIS EN LA GLUCÈMIA PLASMÀTICA	141
5.4.1.- MODEL 1 (SPRAGUE DAWLEY)	143
5.4.2.- MODEL 2 (SPRAGUE DAWLEY CAFETERIA)	144
5.4.3.- MODEL 2 CONTROL	145
5.4.4.- MODEL 3 (ZUCKER FATTY)	146
5.4.5.- MODEL 4 (ZUCKER DIABETIC FATTY)	147
5.4.6.- CORRELACIÓ AMB ELS CANVIS PONDERALS	148
5.4.7.- CORRELACIÓ AMB LA INGESTA	149
5.5.- CANVIS EN ELS NIVELLS DE GRELINA PLASMÀTICA	150

5.5.1.- MODELS 1 i 2 (SPRAGUE DAWLEY, SPRAGUE DAWLEY CAFETERIA I CONTROLS )	151
5.5.2.- MODELS 3 i 4 (ZUCKER FATTY I ZUCKER DIABETIC FATTY)	152
5.6.- CANVIS EN ELS NIVELLS DE GLP-1 PLASMÀTIC	153
5.6.1.- MODELS 1 i 2 (SPRAGUE DAWLEY, SPRAGUE DAWLEY CAFETERIA I CONTROLS )	155
5.6.2.- MODELS 3 i 4 (ZUCKER FATTY I ZUCKER DIABETIC FATTY)	156
5.7.- CANVIS EN ELS NIVELLS D'INSULINA PLASMÀTICA	157
5.7.1.- MODELS 1 i 2 (SPRAGUE DAWLEY, SPRAGUE DAWLEY CAFETERIA I CONTROLS )	159
5.7.2.- MODELS 3 i 4 (ZUCKER FATTY I ZUCKER DIABETIC FATTY)	160
5.8.- VARIACIÓ DELS NIVELLS DE GRELINA, GLP-1, INSULINA, GLUCÈMIA PLASMÀTICA, PES I INGESTA ABANS I DESPRÉS DE LA INTERVENCIÓ	161
5.8.1.- INCREMENTS ABANS I DESPRÉS DE LA INTERVENCIÓ	161
5.8.2.- CORRELACIONS ENTRE LES VARIABLES	163
5.8.3.- ANÀLISI GLOBAL DE LA RESPOSTA A LA GASTRECTOMIA TUBULAR PER MODELS ANIMALS	165
5.9.- ANÀLISI DE LA MORBIDITAT I MORTALITAT	169
 <u>6- DISCUSSIÓ</u>	
6.1.- CANVIS EN EL PES	172
6.2.- CANVIS EN LA INGESTA	175
6.3.- CANVIS EN LA GLUCÈMIA PLASMÀTICA	178
6.4.- CANVIS EN LA GRELINA PLASMÀTICA	180
6.5.- CANVIS EN EL GLP-1 PLASMÀTIC	183
6.6.- CANVIS EN LA INSULINA PLASMÀTICA	186
6.7.- ANÀLISI DE LES CORRELACIONS	188
6.8.- DIETA CAFETERIA I ESTÀNDARD	190
6.9.- ANÀLISI DE LA MORBIDITAT I LA MORTALITAT	191
6.10.- SÍNTESI GLOBAL	192
6.10.1.- EVOLUCIÓ DEL PES I LA INGESTA	192

6.10.2.- CANVIS EN LA GLUCÈMIA PLASMÀTICA	193
6.10.3.- CANVIS EN LA GRELINA PLASMÀTICA	193
6.10.4.- CANVIS EN EL GLP-1 PLASMÀTIC	194
6.10.5.- CANVIS EN LA INSULINA PLASMÀTICA	194
6.10.6.-APLICACIÓ DE LA DIETA CAFETERIA	195
6.10.7.- MORTALITAT	195
<u>7- CONCLUSIONS</u>	197
<u>8- BIBLIOGRAFIA</u>	200

## **1.- INTRODUCCIÓ**

## 1.1.- OBESITAT MÒRBIDA

### 1.1.1.- DEFINICIÓ I CLASSIFICACIÓ

L'obesitat és una entitat pròpia que ha estat considerada per l'OMS com l'epidèmia del segle XXI<sup>1</sup>. Independentment del cost sanitari que produeix, la influència de l'obesitat com a entitat pròpia es manifesta sobre la qualitat de vida i també sobre la pròpia quantitat. Els obesos viuen menys que les persones de la seva mateixa edat amb normopès, a causa de totes les implicacions orgàniques que produeix (augment del risc cardiovascular, síndrome metabòlica, síndrome d'apnea obstructiva del son, etc...). La qualitat de vida es troba alterada no només pels problemes a l'esfera psíquica i socio-laboral, sinó també per repercussions orgàniques a llarg termini com la insuficiència venosa perifèrica, litiasi biliar, reflux gastro-duodenal o major incidència de determinades neoplàsies entre d'altres.

L'obesitat anomenada mòrbida no és tan sols un cúmul de teixit adipós degut a un augment de la ingesta i que causa un excés de pes fàcilment tractable. Es tracta d'una malaltia crònica de llarga evolució, progressiva i multifactorial, per l'excessiu dipòsit de greix, i amb una molt alta repercussió i major freqüència de comorbiditats mèdiques, psicològiques, socials i econòmiques. És precisament aquest augment en les comorbiditats, el que determina en molt bona part una reducció en l'esperança de vida<sup>2</sup>.

Per tal d'establir uns límits dins dels quals es pugui quantificar el grau d'obesitat, l'Organització Mundial de la Salut (OMS) al 1997 i el National Institute of Health (NIH) al 1998 van considerar l'anomenat Índex de Massa Corporal (pes en Kg/talla en metres al quadrat) o BMI (Body Mass Index) com a criteri que ens permet delimitar unes franges on situar cada situació particular<sup>3</sup>. Així doncs, l'obesitat es classifica de la següent manera<sup>4</sup> (Figura 1):

TIPUS D'OBESITAT	IMC
Normal	Inferior a 25
Sobrepès	Entre 25 i 29.9
Obesitat Moderada- classe I	Entre 30-34.9
Obesitat Severa- classe II	Entre 35-39.9
Obesitat Mòrbida- classe III	Entre 40-49.9
Súper obesitat	Entre 50-50.9
Súper /súper obesitat	Entre 64-64.9
Obesitat triple	≥ 65

**Figura 1:** Classificació de l'obesitat i l'obesitat mòrbida

L'obesitat mòrbida es defineix com aquella situació en què l'IMC és superior o igual a 40 Kg/m<sup>2</sup>. Dins de la franja d'obesitat mòrbida, s'accepta una segona classificació de la mateixa on és també el IMC el determinant últim. Així parlem amb els termes de súper obesitat i d'obesitat triple, i és aquesta classificació la considerada com a classificació quirúrgica de l'obesitat.

### 1.1.2.- EPIDEMIOLOGIA DE L'OBESITAT MÒRBIDA

L'obesitat és una malaltia epidèmica que afecta a un total de 250 milions de persones a nivell mundial i la seva incidència ha augmentat un 10% en els últims 30 anys. Es tracta del trastorn metabòlic més freqüent als països desenvolupats<sup>1</sup>. Si es fa servir el criteri del IMC (Índex de massa corporal) major a 30, la prevalença és del 14,5% a la població adulta d'entre 20 i 65 anys d'edat al nostre país<sup>5,6</sup>. Alhora, la prevalença és major en el sexe femení (15.7% en front del 13.4% del sexe masculí) i amb una clara tendència a augmentar amb l'edat (21,6% en el sexe masculí en front del 33.9% en el sexe femení, ambdós en majors de 55 anys d'edat). Tanmateix la prevalença és més elevada en grups de població amb baix nivell d'instrucció i també amb major prevalença en les zones del

sud de la península respecte les del nord. A Europa, la prevalença d'obesitat es distribueix de forma que la prevalença és més elevada als països mediterranis i de l'est d'Europa en comparació amb els països nòrdics i centre-europeus<sup>7</sup>.

En el cas de l'obesitat mòrbida, la seva prevalença als EEUU ja supera el 5%<sup>8</sup>. Al nostre país el percentatge és menor (1,7% a la població d'entre 55 i 60 anys, essent un 0,7% pel sexe femení i un 0,3% pel sexe masculí), però l'augment clar en aquests últims anys fa que aquest tipus de patologia suposi un repte per al sistema sanitari actual.

### **1.1.3.- COMORBIDITATS DE L'OBESITAT MÒRBIDA**

S'anomena comorbiditat a totes les conseqüències indesitjables i nocives que comporta l'obesitat mòrbida. Són tots aquells trastorns que comporten un risc incrementat de la mortalitat degut a l'excés de pes. Són malalties que s'agreugen segons la severitat de l'obesitat i són susceptibles de millorar quasi sempre quan el tractament de l'obesitat és eficaç. Però d'altres estudis ens guien cap a la relació que tenen les comorbiditats amb la distribució del greix corporal<sup>9</sup> depenent bàsicament si ens trobem amb una distribució central o androide o bé una distribució perifèrica o ginecoidea. Diferents estudis han demostrat que el greix visceral és un potent modulador de l'acció de la Insulina sobre la producció hepàtica de glucosa<sup>10</sup> o bé que la distribució central del greix s'associa fortament a un augment de la resistència a la Insulina<sup>11</sup>.

A partir d'aquí podríem parlar de dos tipus d'obesitat (relacionada amb el pes i relacionada amb el metabolisme), però com que la pèrdua de pes produeix una millora, fins i tot una prevenció i/o curació d'aquestes comorbiditats, tan el pes total com els nivells de greix podem interpretar-los com a factors primaris de la malaltia.

### **Comorbiditats relacionades amb el pes:**

- Artropatia degenerativa
- Circulació hipercinètica amb augment del volum plasmàtic:  
Insuficiència cardíaca congestiva, edemes, mort sobtada.
- Intertrigen i úlceres
- Infertilitat, preeclàmpsia, increment del risc de cesàries.
- Hemorroides, vàries
- Incontinència urinària
- Hèrnia engonal i eventracions
- Reflux gastroesofàgic i esofagitis per reflux
- Pseudotumor cerebral
- Increment del flux sanguini renal
- Augment de la pressió intratoràcica i de la demanda d'oxigen.
- Síndrome d'apnea del son (SAOS)

### **Comorbiditats relacionades amb el metabolisme:**

- Neurohumorals i de la conducta
  - Intolerància a l'estrès
  - Hipercortisolisme
  - Disfunció gonadal
  - Conducta sedentària i hiperfàgia
- Induïdes per sobrecàrrega de substrat
  - Intolerància a la glucosa
  - Hiperinsulinisme i resistència a la Insulina
  - Diabetes Mellitus* tipus 2
  - Colelitiasi
  - Hiperuricèmia / gota
- Aterògenes
  - Accident vascular cerebral
  - Infart de miocardi

- Neoplàsies
  - Mama, pròstata, endometri, ronyó
  - Colon i vesícula biliar
  - Adenocarcinoma d'esòfag
- Trombògenes
  - Hiperviscositat
  - Dèficit d'antitrombina III
- Immunitàries: Disfunció de citocines i leucòcits
- Hipertensió arterial
- Esteatosi i fibrosi hepàtica
- Hiperfiltració renal i microalbuminúria
- Hipertròfia de les cèl·lules Beta del pàncrees

D'altra banda, són moltes les implicacions psicològiques i socials que l'obesitat mòrbida comporta, així com les conseqüències econòmiques tant personals com globals<sup>12</sup>.

### **Complicacions socials**

- Limitacions a l'activitat diària, cuinar, higiene personal...
- Accés limitat a cadires, seients dels mitjans de transport, cinemes...
- Limitacions en caminar i pujar escales
- Limitacions sexuals

### **Complicacions econòmiques**

- Cost de problemes mèdics causats per l'obesitat
- Negativa de les assegurances mèdiques
- Cost especial de la roba i complements
- Alt índex de fracàs escolar i abandó dels estudis
- Dificultat per obtenir feines ben remunerades
- Augment del cost per l'excés de menjar que compren

## Complicacions psiquiàtriques

- Depressió
- Escassa o nul·la vida social
- Sentit de culpa i baixa autoestima

El risc de mort (tant d'origen cardiovascular com neoplàsic) és més elevat quan passem d'un sobrepès lleu o moderat a un sobrepès sever dins de la classificació de l'obesitat segons el IMC<sup>13</sup>. D'entre els estudis que analitzen i correlacionen l'obesitat amb diferents factors de risc, cal destacar els últims realitzats pel Framingham Heart Study<sup>14</sup>, on es conclou que el sobrepès es relaciona amb la hipertensió arterial, la hipercolesterolèmia i la *Diabetes Mellitus* tipus 2. De la mateixa manera l'obesitat és una causa reconeguda de resistència a la Insulina que amb el temps comportarà una intolerància a la glucosa i posteriorment a una *Diabetes Mellitus* tipus 2<sup>15</sup>. Bona part dels pacients diabètics majors de 50 anys d'edat són obesos. A la vegada, l'obesitat mòrbida (IMC major de 40Kg/m<sup>2</sup>) té una incidència de *Diabetes Mellitus* tipus 2 d'un 28% i una incidència d'intolerància a la glucosa d'un 30%<sup>16</sup>. Tanmateix augmenta la incidència amb l'obesitat, l'edat i la vida sedentària<sup>17</sup>.

### 1.1.3.1.- Síndrome metabòlica

La síndrome metabòlica és un desordre del metabolisme que ha aparegut amb l'augment de la prevalença d'obesitat. Existeixen un conjunt de factors que s'han relacionat amb la *Diabetes Mellitus* o amb les malalties cardiovasculars. Aquests factors inclouen, a més de l'obesitat, la tensió arterial elevada, la hiperglucèmia i els valors alts de triglicèrids o baixos de lipoproteïnes d'alta densitat (HDL). Molts d'aquests factors junts s'han anomenat síndrome X<sup>18</sup>, síndrome de resistència a la Insulina<sup>19</sup> o síndrome metabòlica<sup>20</sup>. La seva fisiopatologia rau, en bona part, en la resistència a la Insulina associat a un excessiu flux d'àcids grassos. Es produeix, per tant un augment de la síntesi d'Insulina secundari a aquesta resistència tisular, esgotant-se finalment la capacitat de les cèl·lules beta pancreàtiques i entrant en situació d'hiperglucèmia<sup>21</sup>. Existeixen, a més, factors

proinflamatoris que tenen també un paper en la síndrome. En la majoria d'ocasions, l'obesitat és el factor principal desencadenant, encara que també s'han observat mecanismes genètics que la modulen<sup>22</sup>. L'augment de risc de *Diabetes Mellitus* tipus 2 i malaltia cardiovascular fa necessari un tractament adequat que es basa fonamentalment en la disminució de pes, l'augment de l'activitat física i en casos necessaris el tractament farmacològic de la diabetis i de la malaltia cardiovascular.

Dintre dels mecanismes que causen la síndrome metabòlica es troba la resistència a la Insulina, l'obesitat central, la dislipèmia, la intolerància a la glucosa i la hipertensió. De tots ells, probablement el que té un major paper es la resistència a la Insulina que es produeix en la pràctica totalitat d'obesos. Aquesta resistència a la Insulina es relaciona amb canvis a molts nivells<sup>23</sup>. Aquests són entre d'altres:

- Estil de vida: Hàbit tabàquic, hàbit sedentari.
- Lipoproteïnes: Augment d'apo B, disminució d'apo A-1, augment d'apo C-3.
- Protrombosi: Augment de fibrinògen, augment del *plasminogen activator inhibitor 1*, augment de la viscositat de la sang.
- Marcadors de la inflamació: Augment del nombre de glòbuls blancs, augment de la interleukina 6, augment del TNF  $\alpha$ , augment de la Resistina, augment de la Proteïna C Reactiva, disminució de l'Adiponectina.
- Vasculars: Microalbuminúria.
- Altres: Augment d'àcid úric, augment d'homocisteïna, esteatohepatitis no alcohòlica, síndrome d'ovari poliquístic, apnees obstructives del son.

Actualment no existeix un consens sobre la definició de síndrome metabòlica tot i existint diverses definicions realitzades per diferents organismes internacionals: *OMS 1999*<sup>24</sup>, Grup Europeu per a l'Estudi de la Resistència a la Insulina (EGIR) 1999<sup>25</sup> o el "Tercer informe del Panell d'Experts sobre la Detecció

Avaluació i Tractament de la hipercolesterolèmia en adults (ATP III)" 2001<sup>26</sup>.  
Estudis realitzats a llarg plaç, han demostrat que la cirurgia bariàtrica és una molt bona opció terapèutica de la obesitat mòrbida amb tots els factors de risc metabòlics i cardiovasculars que presenten aquest tipus de malalts<sup>27</sup>.

## 1.1.4- RECORD FISIOPATOLÒGIC DE L'OBESITAT

### 1.1.4.1.- Factors genètics

L'obesitat és el resultat d'una alteració multifactorial on estan implicats factors genètics i ambientals. Dintre dels factors genètics l'herència de l'obesitat és considerada de tipus poligènica trobant-se implicats més de 250 gens. Estudis realitzats en bessons criats en diferents ambients mostren una predisposició genètica significativa al desenvolupament de l'obesitat<sup>28</sup>.

Malgrat això existeixen malalties que cursen amb obesitat i que es transmeten de forma mendeliana com la malaltia de Prader-Willi (15q11-q13), la malaltia d'Alstrom (2q13), la malaltia de Cohen (8q22q23) o variants de la malaltia de Bardet- Bielt. L'anàlisi dels gens *ob* i del seu homòleg humà ha permès un dels avenços més important en l'estudi de l'obesitat. Aquest gen s'expressa al teixit adipós i codifica la proteïna Leptina constituïda per 167 aminoàcids en disposició helicoidal. Els ratolins *ob/ob* carent de Leptina pateixen obesitat, la qual és reversible posteriorment a l'administració d'aquest pèptid<sup>29</sup>.

La Leptina com a tal és produïda al teixit adipós perifèric i el seu receptor s'expressa a nombrosos teixits de l'organisme, però els efectes sobre el pes corporal depenen sobretot de la seva expressió hipotalàmica. Els augments dels nivells de Leptina es relacionen amb un major percentatge del greix corporal, afavoreixen la sensació de sacietat, redueixen la gana i augmenten la termogènesi i la despesa energètica.

La majoria de persones amb obesitat tenen nivells elevats de Leptina, i aquests nivells es correlacionen amb el grau d'obesitat; molt bona part dels individus obesos tenen una resistència a l'acció de la Leptina. S'han identificat individus que no produeixen Leptina i persones amb defectes del receptor per mutacions en el gen que la codifica<sup>30</sup>. Aquests individus, presenten hiperfàgia i obesitat mòrbida ja desde la infància, així com hiperinsulinèmia i manca del desenvolupament sexual. Aquests casos solen heretar-se de forma autosòmica recessiva.

La via de la Melanocortina resulta de gran interès ja que inclou diversos gens implicats en l'obesitat. Aquesta via inclou la mutació que afecta al gen del receptor de la Melanocortina 4 (mc4r) i que és una de les causes genètiques més importants i freqüents d'obesitat. La POMC (proopiomelanocortina) és una pro-hormona sintetitzada per neurones hipotalàmiques i que per acció d'una proteasa (convertasa-1) es fragmenta en diverses hormones, entre elles la alfa-MSH (hormona estimuladora dels melanocits). Aquesta exerceix una acció inhibidora de la ingesta quan s'uneix als receptors mc4r i mc3r. Aquest receptor s'expressa a les àrees hipotalàmiques relacionades amb el control de la ingesta. A més a més, quasi la meitat de les neurones POMC, expressen el receptor de la Leptina de manera que, de forma paral·lela, l'augment de la concentració de la Leptina incrementa la producció de la POMC<sup>31</sup>.

#### **1.1.4.2- Factors ambientals**

L'obesitat és una malaltia multifactorial, fruit de les interaccions entre els factors genètics i els factors ambientals. A part dels factors genètics, els factors ambientals i culturals relacionats amb l'alimentació i l'activitat física, són uns factors decisius en l'augment de la prevalença de l'obesitat que pateix el món desenvolupat.

El canvi dels hàbits alimentaris, amb un accés fàcil als aliments rics en greix i d'alt contingut energètic, i una vida cada vegada més sedentària fan que l'obesitat es desenvolupi més fàcilment. La ingesta de nutrients amb alt contingut energètic i poc volum, les dietes inadequades, la ingesta de greixos parcialment hidrogenats

(trans) que solen trobar-se a productes com la bolleria industrial, el menjar ràpid, dolços, pastissos, productes de confiteria, precuinats, embotits, begudes ensucrades, fan que es produeixi una situació d'hiperinsulinisme crònic. A més a més aquests aliments solen ser deficientes en fibra, micronutrients i antioxidants<sup>32</sup>. A tot això es suma la disminució en la ingesta de fruita, verdura i llegums.

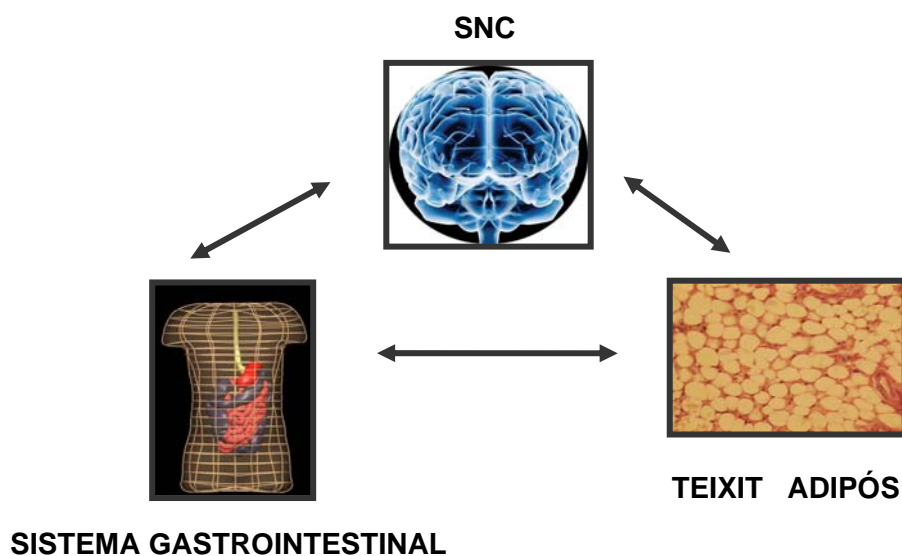
Un estil de vida sedentari ja desde la infància (TV, Videojocs...) són causa d'obesitat<sup>33</sup>. Veure la TV durant varies hores al dia incrementa a més a més de la inactivitat, el risc d'ingerir més aliments d'alta densitat energètica com les crispetes, laminadures.... De la mateixa manera, el procés d'urbanització dels països desenvolupats ha fet que a nivell individual el consum energètic s'hagi reduït considerablement (tasques domèstiques automatitzades, transport en cotxe pels desplaçaments urbans, ascensors, climatització laboral i domèstica...). També, l'abandó de l'hàbit tabàquic s'ha relacionat amb un augment del IMC<sup>34</sup>. D'altres situacions que afavoreixen l'obesitat són la pubertat, l'embaràs, la lactància, la menopausa, l'edat, el sexe, el nombre de fills, canvis climàtics o de país o vivenda...

En quasi tots els estudis, la prevalença de l'obesitat és més elevada al subgrup femení i augmenta a mesura que avança l'edat, especialment en el nivells d'instrucció baixos<sup>35</sup>. En quan a la relació amb el nivell socioeconòmic, depèn de si el país està en vies de desenvolupament o es tracta d'un país desenvolupat econòmicament. En aquests últims, l'obesitat és major en els subgrups econòmicament més deprimits. En canvi, en els països poc desenvolupats, l'obesitat afecta a les classes socials més altes<sup>36</sup>. D'altres factors etiològics que poden incidir en el desencadenament d'una situació d'obesitat són els factors farmacològics (glucocorticoids, Insulina, antidepressius tricíclics, anticonceptius orals, betabloquejants, fenotiacides o hidràcides)<sup>37</sup>. Només de forma excepcional, l'obesitat és deguda a causes monofactorials. Aquestes són degudes a:

- D'origen endocrinològic: síndrome de Cushing
- D'origen hipotalàmic, per traumatismes, tumors o infeccions.
- D'origen genètic de baixa incidència com la síndrome de Prader-Willi, d'Alstrom o de Cohen
- Per dèficit aïllat de Leptina o del seu receptor.

### 1.1.5.- PRINCIPALS VIES DE REGULACIÓ DE LA INGESTA

La fisiologia de la ingesta ha fet que nombrosos estudis s'encaminessin dins de l'àmbit experimental per tal de poder identificar noves vies de regulació. Aquestes noves vies no només es troben al sistema gastrointestinal sinó que s'imbrinquen entre elles ja sigui desde el teixit adipós com del propi sistema nerviós central (Figura 2).

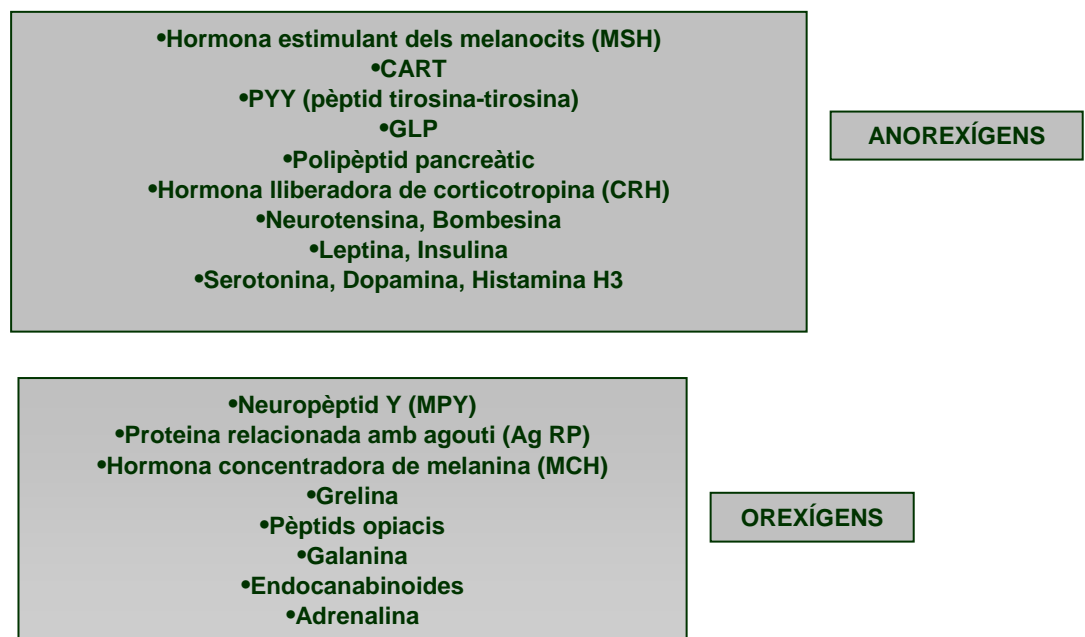


**Figura 2:** Principals sistemes reguladors de la ingesta

Funcionalment i per poder classificar la fisiologia en la regulació de la ingesta, existeixen tres formes per la qual es regula:

- A través del sistema gastrointestinal
- A través del metabolisme de la Insulina/Leptina i nutrients
- A través del sistema nerviós central

En els darrers anys s'han descobert nous pèptids i ja són molts els implicats dins de la regulació del binomi gana-sacietat (Figura 3).



**Figura 3:** Principals pèptids relacionats amb la ingesta

Funcionalment i per poder classificar la fisiologia en la regulació de la ingesta, existeixen tres formes per la qual es regula:

- A través del sistema gastrointestinal
- A través del metabolisme de la Insulina/Leptina i nutrients
- A través del sistema nerviós central

### 1.1.5.1.- Regulació gastrointestinal

Al llarg del tub digestiu es troba un sistema endocrí complex que no està constituït per un òrgan glandular uniforme, sinó que està disseminat al llarg de l'estómac, budell prim i colon i que pot actuar de forma local o bé a distància. Un cop arriben els aliments al tub digestiu, s'envien senyals al sistema nerviós central per via vagal i mitjançant l'alliberació de substàncies peptídiques que la pròpia mucosa gastrointestinal secreta.

L'estímul principal de l'alliberació hormonal sol ser la presència d'aliment, però pot estar regulat per estímuls nerviosos o per d'altres sistemes hormonals. Moltes d'aquestes hormones poden tenir efectes neuromoduladors i també paracrins i és per això que se les anomena Pèptids reguladors gastrointestinal. Els Pèptids reguladors intestinals no només intervien de forma activa als processos digestius sinó que regulen també a nivell central i perifèric la ingesta d'aliments. Durant el procés de digestió hi ha aquesta resposta peptídica per part de les cèl·lules gastrointestinals i que interaccionaran amb els propis nutrients, i també entren a la circulació sanguínia per efectuar una acció endocrina com a tal<sup>38</sup>. D'aquesta manera el sistema nerviós central està informat de l'estat metabòlic, i a través d'aquests pèptids controla la sensació de sacietat i de la ingesta. D'altra banda també interaccionen amb d'altres senyals provinents del pàncrees i del teixit adipós i que també informen al sistema nerviós central de l'estat nutricional en un moment donat. La sensació de sacietat ve donada doncs per part de totes aquestes senyals alliberades anorexígenes i que compleixen les següents característiques<sup>39</sup>:

- Han d'alliberar-se en resposta a la ingesta d'aliments
- Poden bloquejar-se farmacològicament
- Amb la seva administració han de reduir la magnitud de la ingesta.

Alguns dels pèptids implicats en la regulació gastrointestinal són:

**Colecistoquinina (CCK):** Secretada per les cèl·lules enteroendocrines de la mucosa duodenal i jejunal. S'estimula la seva alliberació en resposta a la ingesta de greixos i proteïnes<sup>40</sup>. Els seus receptors es troben a les terminacions nervioses vagals per les quals envien la senyal de sacietat al nucli del tracte solitari. A la vegada aquestes mateixes terminacions són sensibles a la distensió amb el que existeix una doble via d'informació de sacietat<sup>41</sup>. Retarda el buidatge gàstric i després d'una vagotomia els seus efectes queden disminuïts<sup>42</sup>.

**Pèptid tirosina-tirosina (PYY [3-36]):** De la família a la qual també pertany el polipèptid pancreàtic (PP) i en Neuropèptid Y (NPY). Sintetitzat a les cèl·lules L de l'íleon distal i el colon. Segregat en resposta a la ingesta de greixos i hidrats de carboni i de forma proporcional al contingut calòric de la mateixa<sup>43</sup>. L'efecte anorexígen és potent i ben demostrat en resposta a la seva administració endovenosa en animals d'experimentació i humans<sup>44</sup>.

**Oxintomodulina (OXM):** D'origen intestinal, interacciona amb el receptor del GLP-1 (d'efectes saciants). S'ha demostrat un efecte inhibidor de la ingesta en resposta a la seva administració endovenosa en humans<sup>45</sup>

**GLP-2:** Secretat per l'íleon distal. Implicat en el manteniment de l'estructura i funcionalisme de la mucosa intestinal, també amb efectes a nivell neuronal i ossi. Té un efecte anorexígen en rates després de la seva administració central, el qual es veu inhibit per antagonistes del receptor de GLP-1<sup>46</sup>.

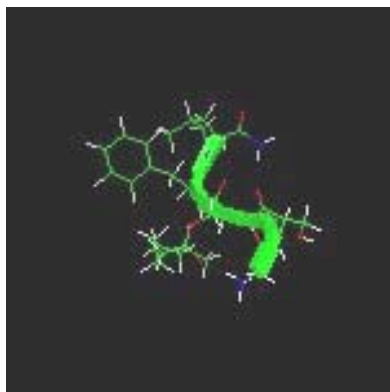
**Leptina gàstrica:** Secretada per les cèl·lules P i les cèl·lules principals situades al fundus gàstric. La CCK, i la Insulina estimulen la seva secreció a part de la seva regulació en situacions de dejú i d'ingesta<sup>47</sup>.

**Apolipoproteïna (Apo) A-IV:** Sintetitzada per les cèl·lules intestinals per la seva formació dels quilomicrons. Redueix el volum d'ingesta en rates després de la seva administració i la seva resposta podria estar relacionada a la ingesta de greixos<sup>48</sup>.

**Enterostatina:** Pèptid derivat de l'acció de la tripsina a nivell pancreàtic. Possible funció en la regulació del metabolisme lipídic ja que administrat en rates produeix una disminució de la ingesta selectiva pels greixos<sup>49</sup>.

### 1.1.5.2.- El paper de la Grelina

Dins de la regulació gastrointestinal hem de destacar la portada a terme per la hormona gàstrica anomenada Grelina<sup>50, 51</sup>, com reguladora de la gana i per tan de la pèrdua de pes. La Grelina és la única hormona gastrointestinal amb efecte orexígen coneguda. Al 1999, es va identificar i purificar en un extracte d'estómac de rata un lligam endogen per un receptor que produïa una potent alliberació de la hormona de creixement i a l' qual es va anomenar Grelina<sup>52</sup>. La seva estructura està formada per 28 aminoàcids i la seva forma molecular activa es troba acilada per àcid octanòic en el tercer residu de Serina (Figura 4). Creua la barrera hematoencefàlica i actua a nivell dels receptors localitzats a nivell del nucli arquat de l'hipotàlem<sup>53</sup>.



**Figura 4:** Imatge tridimensional de la molècula de Grelina

La seva síntesi es produeix principalment a les cèl·lules X/A de la mucosa del fundus i del cos gàstric, però també s'ha demostrat la seva producció a nivell intestinal, testicular, hepàtica, placentària o hipofissària entre d'altres<sup>54</sup>. Els seus receptors es troben a nivell multiorgànic incloent fetge, gònades, pulmó o miocardi<sup>55</sup>. La Grelina és una hormona orexígena que produeix un augment de la ingesta en humans i en rates, i que és baixa en obesos, disminuint els seus nivells amb la ingesta<sup>56,57,58</sup>. A la vegada, la disminució de la Grelina és diferent en resposta al tipus de nutrient ingerit, essent major la resposta en el cas dels hidrats de carboni<sup>59,60</sup>. Aquest efecte és independent de la seva capacitat alliberadora de

GH (hormona de creixement) i s'ha vist que la infusió endovenosa de Grelina incrementa quasi en un 30% la ingesta en individus normals<sup>56</sup>.

És inexistent a nivell fetal i és més alta al sexe femení que al masculí<sup>61</sup>. Estimula la secreció de l'hormona de creixement i en condicions de nutrició deficient o en l'anorèxia nerviosa està elevada<sup>62,63</sup>. La falta de supressió de la Grelina després de la ingesta podria tenir un paper en l'origen de l'obesitat<sup>64</sup>. S'ha demostrat un efecte de la Grelina a nivell cardiovascular, amb activitat vasodilatadora i antagonista de l'endotelina, inhibidora de l'apoptosi dels cardiomiòcits<sup>65,66</sup>.

### **Mecanismes d'acció de la Grelina**

Diferents estudis han descrit que la Insulina inhibeix la secreció de Grelina al igual que la infusió de glucosa<sup>67,68</sup>. També la Leptina, la Somatostatina, la Oxintomodulina i el Pèptid YY produeixen una inhibició de la seva secreció i per tan la funció anorexígena d'aquestes substàncies podria estar mitjançada per aquest mecanisme<sup>69, 70</sup>. Podria actuar, doncs a curt termini com a regulador de la ingesta en situacions pre i postprandials i també a llarg plaç al tenir diferències significatives dels seus nivells en casos d'obesitat o de desnutrició. A les terminacions vagals existeixen receptors per la Grelina, i per tan pot activar els nuclis solitari i dorsimotor amb estimulació de la secreció gàstrica, la motilitat i la sensació de gana. Algun estudi ha demostrat que la vagotomia en rates redueix l'efecte orexígen de la Grelina<sup>71</sup>.

El principal mecanisme d'acció de la Grelina recau sobre el nucli arquat hipotalàmic. S'ha demostrat que el bloqueig del receptor d'un altre pèptid orexígen com el NPY (Neuropèptid Y), inhibeix el seu efecte. Això demostra l'efecte de la Grelina a través de la seva interacció amb d'altres pèptids orexígens<sup>70</sup> (Figura 5).

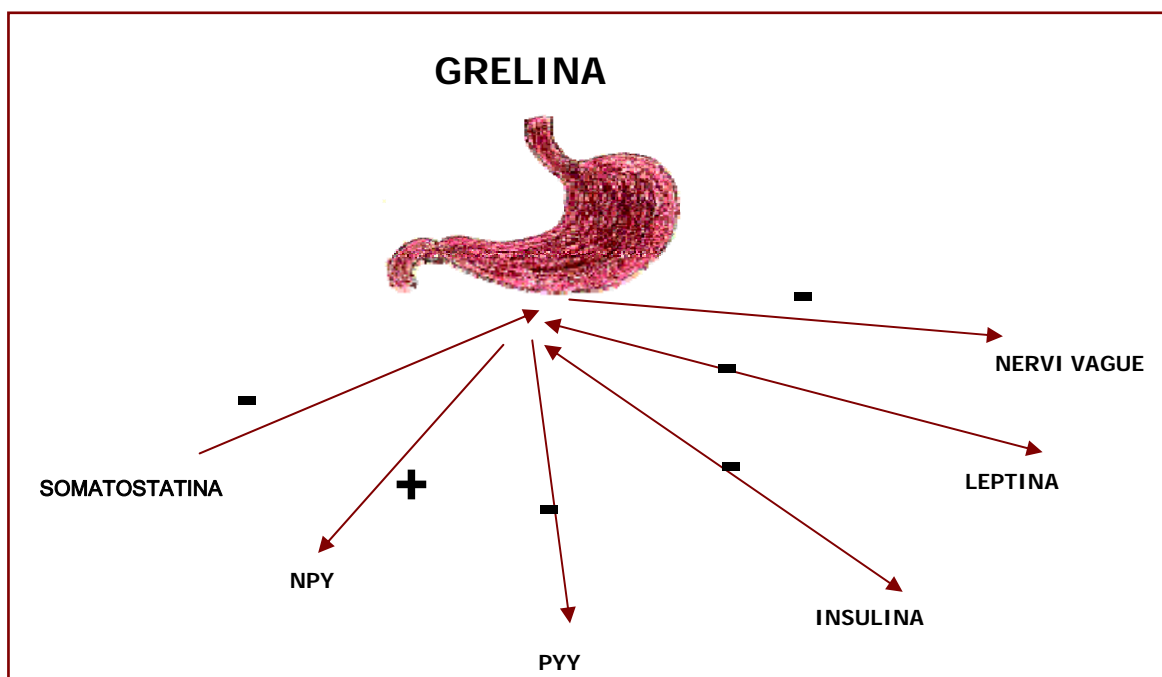


Figura 5: Interaccions de la Grelina

### 1.1.5.3.- Glp-1 i els seus efectes

El GLP-1 o *Glucagon like peptide 1* és un pèptid regulador intestinal que es classifica com a neuropèptid per tenir accions a nivell cerebral a banda de la seva acció endocrina clàssica. El GLP-1 és un pèptid de 30 aminoàcids que es secreta a les cèl·lules L de l'epiteli intestinal. Prové de la família de pèptids estructuralment anàlegs del Glucagó-secretina-VIP. El gen del proglucagó es troba en humans al cromosoma 2 i està present a les cèl·lules A pancreàtiques, gàstriques, L intestinals i cerebrals<sup>72</sup>, però el seu processament després de la traducció és característic per a cada localització donant lloc a els diferents pèptids que contenen la molècula del glucagó (Glicentina, oxintomodulina) o similars al Glucagó (GLP-1 i GLP-2), amb efectes fisiològics distintius<sup>73</sup>.

Al budell prim, el GLP-1 també és objecte de noves transformacions posteriors a la traducció gràcies a ruptures proteolítiques i amidacions que generen

nous pèptids actius. Així, del GLP-1 sencer GLP-1(1-37) es produeix la forma GLP-1(7-37) per l'acció de proteasses i també les formes GLP-1(1-36) i GLP-1(7-36) per l'amidació de l'extrem C terminal. Aquestes són les formes biològicament més actives.

### Mecanismes d'acció

L'alliberació de GLP-1 té lloc per l'arribada de nutrients al budell prim mediat pel sistema colinèrgic<sup>74</sup>. A nivell plasmàtic és inhibit per l'enzim dipeptidil-dipeptidasa-IV que el degrada a productes inactius en pocs minuts<sup>75</sup>. Estimula la secreció d'Insulina per part de les cèl·lules beta del pàncrees amb una inhibició de la secreció de glucagó<sup>76</sup>, disminueix la resistència a la Insulina i disminueix la motilitat intestinal<sup>77</sup>. Això fa que determinats estudis es centrin en determinar les possibilitats terapèutiques en el camp de la *Diabetes Mellitus*, tot i que s'han d'utilitzar anàlegs del GLP-1 com l'Exendina IV amb una vida mitjana més llarga i utilitzar inhibidors de l'enzim dipeptidil dipeptidasa IV<sup>78</sup>.

En quan al paper que juga en la regulació de la ingesta s'ha vist que té un efecte inhibidor de la gana tan en humans com en animals d'experimentació<sup>79</sup>. Té receptors específics a nivell hipotalàmic (nuclis arquat, paraventricular i del tracte solitari) que produeixen la sensació anorexígena<sup>80</sup>. L'administració a nivell perifèric de GLP-1 també s'ha vist que té efectes anorexígens tan en pacients obesos com en pacients afectes de *Diabetes Mellitus* tipus 2<sup>81, 82</sup>, produint una disminució de la velocitat del buidatge gàstric i enlentint el peristaltisme intestinal<sup>83</sup>. Això fa que el GLP-1 actuï tan a nivell central com a perifèric i també que les seves accions també estiguin mediatitzades per d'altres hormones. En aquest sentit s'ha vist que ratolins *Knock-out* pel receptor del GLP-1 no tenen alteracions en la ingesta, el que fa pensar en aquestes altres senyals hormonals<sup>84</sup>. Una d'aquestes senyals podria ser la mateixa Leptina ja que s'ha vist que l'administració d'inhibidors del GLP-1 en animals també produeixen una inhibició de l'acció anorexígena de la Leptina<sup>85</sup>.

#### 1.1.5.4.- Regulació metabòlica

##### Insulina

La Insulina i la seva acció com a reguladora de la ingesta, a l'igual que les hormones abans descrites, es realitza a nivell central, en el nucli arquat de l'hipotàlem, ja que pot travessar la barrera hematoencefàlica<sup>86</sup>. En animals d'experimentació, la infusió intracerebral ventricular d'Insulina redueix de forma clara la ingesta incrementada en rates diabètiques<sup>87</sup>. La Insulina estimula l'activitat del sistema nerviós simpàtic i per tan regula la ingesta també desde un mecanisme de regulació del consum energètic<sup>88</sup>. També regula la ingesta interaccionant o mediatitzant la seva acció a través d'altres hormones. En aquest sentit s'ha vist que la infusió d'Insulina produeix una disminució de la Grelina (orexígena) en pacients obesos i hiperinsulinèmics o també potenciant l'acció anorexígena de la CCK<sup>89</sup>. La Insulina estimula la producció de Leptina per part de l'adipocit degut a un increment del metabolisme de la glucosa que la primera produeix. D'altra banda, els greixos de la ingesta no fan per si soles que la Insulina actuï a nivell central, la qual cosa podria ser una contribució més a l'augment de pes degut a que no es produiria una inhibició central de la ingesta<sup>90</sup>.

##### Nutrients

Bàsicament, explicaria la regulació de la ingesta responent al tipus de nutrient predominant de la ingesta. La hipoglucèmia és estimulants de la gana, en canvi les proteïnes de la dieta produeixen sacietat a curt plaç<sup>91,92</sup>. Tanmateix, els cossos cetònics de les dietes pobres en hidrats de carboni redueixen la sensació de gana. D'altres productes com el piruvat i el lactat s'ha comprovat que inhibeixen la ingesta en rates<sup>93</sup>.

##### Leptina

Es tracta d'una proteïna expressada pel gen *ob* i secretada majoritàriament per l'adipocit. Els seus nivells plasmàtics es correlacionen amb els nivells de massa grassa de l'organisme. Té efectes anorexigens i també redueix el pes tot i estimulant el consum energètic gràcies a la seva activitat sobre el sistema nerviós simpàtic<sup>94,95</sup>. Els obesos tenen la Leptina elevada. En situacions de dejú en canvi

la Leptina és baixa i això mateix estimula als altres pèptids orexígens com la Grelina o el neuropèptid Y a iniciar la ingesta. Aquest és doncs un altre exemple de les interaccions entre els tres sistemes reguladors de la ingesta (central, metabòlic i gastrointestinal)<sup>96</sup>

#### **1.1.5.5.- Regulació central**

La sensació de gana i sacietat i la seva expressió en forma d'ingesta ve donat per varies vies que interaccionen entre elles: les reserves de teixit adipós, l'estimulació o l'inhibició vagal i les hormones gastrointestinals. A partir d'aquí hi ha una modulació a nivell neuronal que regula la ingesta en funció de la sensació de gana o sacietat. A nivell anatòmic, les dos estructures principals reguladores són l'hipotàlem i el tronc cerebral. A l'hipotàlem el responsable és el nucli arqueat que es localitza a nivell mitjà-basal, a prop del terra del tercer ventricle. Les seves neurones expressen diferents pèptids (el NPY, el AgRP, l'hormona estimuladora del melanocit (MSH) i el transcriptor regulat per la cocaïna i amfetamina (CART)). Aquests pèptids i els provinents a nivell perifèric fins ara descrits, es traduiran en aquestes àrees i a través d'altres àrees cerebrals en els diferents patrons d'ingesta d'aliments<sup>97</sup>. En aquestes zones coexisteixen sistemes amb capacitat orexígena, com el constituït per NPY i AgRP i d'altres amb efecte inhibidor de la ingesta com el que forma la melanocortina i el CART. Mentre que la Leptina, la Insulina i el PYY (3-36) inhibeixen l'activitat del complex NPY/AgRP i estimulen la del complex Melanocortina/CART, la Grelina té l'efecte contrari<sup>38,97</sup>.

#### **Neuropèptid Y**

Es tracta d'un pèptid hipotalàmic que pertany a la família del polipèptid pancreàtic i del PYY i de gran capacitat orexígena. La Grelina l'estimula i, en canvi, la Leptina l'inhibeix<sup>98</sup>.

#### **Proteïna relacionada amb agouti (AgRP)**

Es un pèptid de propietats orexígens que s'expressa a totes les neurones del nucli i també és un pèptid orexígen que s'expressa a les neurones que sintetitzen NPY. El seu mecanisme d'acció és bloquejar als MC3 i MC4 de la Melanocortina,

impedint el seu efecte anorexígen. La Grelina l'estimula i la Insulina i la Leptina l'inhibeixen<sup>97</sup>.

### **Melanocortines**

El seu precursor és la Proopiomelanocortina (POMC) que donarà lloc a diferents pèptids (alfa, beta i gamma MSH, corticotropina (ACTH), lipotropines i la betaendorfina) . S'expressa als nuclis arqueat i solitari. Treballs amb ratolins *Knock out* per la POMC han demostrat que aquests pateixen obesitat<sup>99</sup> . Existeixen mutacions que afecten als receptors MC4 i que provoquen l'aparició d'obesitat i hiperfàgia ja desde l'inici infantil<sup>100</sup>

### **Transcriptor regulat per cocaïna i amfetamina (CART)**

S'expressa als nuclis arqueat, paraventricular, dorsal, medial i lateral, especialment en les neurones productores de POMC. Té efectes anorexígens.

### **Sistema endocannabinoid**

Degut a l'efecte estimulador de la ingesta que té la marihuana en humans, diferents estudis van en la direcció del possible control que té aquest sistema sobre la regulació de la ingesta<sup>101</sup>.

### 1.1.6.- ESTRATÈGIES TERAPÈUTIQUES DE L'OBESITAT MÒRBIDA

L'abordatge terapèutic de l'obesitat mòrbida contempla varies vessants. El tractament ideal de l'obesitat mòrbida és aquell que permet una pèrdua de pes definitiva (no temporal) amb una bona qualitat de vida. És un tractament multidisciplinari. El primer pas en el tractament de l'obesitat de l'adult passa pel control i millora dels hàbits alimentaris, tot i acompanyant-ho d'un increment de l'activitat física.

Actualment disposem de quatre tipus d'estratègies terapèutiques pel tractament de l'obesitat mòrbida; aquestes són:

- **Dieta:** Es perd pes de forma temporal i no de forma definitiva; útil per perdre pes en fases inicials.
- **Activitat física:** Necessària per incrementar la despesa energètica
- **Fàrmacs,** com l'Orlistat o la Sirbutramina. L'Orlistat és un inhibidor de la lipasa pancreàtica i que bloqueja de forma parcial l'absorció de lípids (30%). La Sirbutramina és una betafeniletamina que inhibeix selectivament la recaptació de Noradrenalina i Serotonina. Indueix una menor ingesta perquè augmenta la sensació de sacietat i disminució de la gana.
- **Cirurgia bariàtrica:** Actualment és l'únic tractament que ofereix una pèrdua de pes significativa i que no es recupera, tot i tenint una bona qualitat de vida.

El tractament de l'obesitat és complicat perquè ha de basar-se en canvis en l'estil de vida del pacient i a més a més hi ha afegida una tendència a recuperar el pes perdut. En aquest aspecte la cirurgia bariàtrica d'alguna manera és l'únic tractament eficaç per l'obesitat mòrbida, on aconseguir aquests propòsits sense una actuació quirúrgica és pràcticament impossible.

### 1.1.6.1.- Indicacions actuals de la cirurgia bariàtrica<sup>102</sup>

Existeixen molts protocols<sup>103</sup>, però les indicacions estan consensuades i acceptades en aquestes dues condicions:

- Pacients que presenten un  $IMC \geq 40$  kg/m<sup>2</sup>
- Pacients amb *IMC* entre 35 i 40 kg/m<sup>2</sup> en alguna d'aquestes circumstàncies:
  - En presència de complicacions d'alt risc de l'obesitat susceptibles de millorar amb la reducció ponderal com són els problemes cardiopulmonars (síndrome d'apnea obstructiva del son, síndrome de Pickwick, miocardiopatia associada a la obesitat) o *Diabetes Mellitus* severa.
  - Problemes físics induïts per l'obesitat que interfereixin en el desenvolupament de la seva vida (trastorns articulars susceptibles de ser tractats si no fos per l'obesitat, problemes deguts al tamany corporal que interfereixin severament en les funcions laborals, familiars o deambulatòries).

#### Condicions<sup>104</sup>:

- Edat compresa entre els 14-65 anys
- Obesitat estable (mantinguda durant més de 5 anys)
- Risc quirúrgic i anestèsic acceptable
- Probabilitat baixa d'èxit amb altres mesures terapèutiques (fracàs del tractament dietètic o farmacològic correctament realitzat durant més d'un any).
- Absència d'obesitat de naturalesa endocrinològica susceptible de ser millorada amb tractament farmacològic.
- Motivació, capacitat de compliment i comprensió de la transcendència futura de la intervenció a les seves vides per part del pacient.
- No existència de criteris psiquiàtrics que contraindiquin la intervenció (en general, psicopatologia que impossibiliti la intervenció, el consentiment informat i la cooperació del pacient a llarg plaç, incloent la existència de bulímia nerviosa, alcoholisme o drogodependències).

## **1.2.- TRACTAMENT QUIRÚRGIC DE L'OBESITAT MÒRBIDA: TÈCNiques I EVOLUCIÓ DINS L'ÀMBIT EXPERIMENTAL**

Actualment la cirurgia bariàtrica és un camp en evolució constant i és un dels pilars fonamentals pel tractament integral de l'obesitat i de les seves comorbiditats associades. Dins de la cirurgia bariàtrica es defineixen tres grups de tècniques segons el seu component restrictiu o de malabsorció<sup>105</sup>, i un quart grup on s'inclouen d'altres tècniques, encara, de caràcter experimental.

Cal valorar els riscos i els beneficis per cada tipus de pacient, el metabolisme particular per cada un d'ells i valorar quina tècnica el pot beneficiar més. La perspectiva històrica la realitzem segons els grups de tècniques establertes (tècniques malabsortives, restrictives, mixtes i d'altres tècniques experimentals).

### **1.2.1.- TÈCNiques MALABSORTIVES PURES**

#### **1.2.1.1.- Bypass jejú-ileal i ileo-còlic**

El seu origen es situa al 1953, quan el cirurgià Richard Varco crea aquesta tècnica malabsortiva amb la finalitat específica de produir una pèrdua de pes<sup>106</sup>. Aquest treball no va ser publicat, però a partir d'aquí es varen iniciar els treballs experimentals en aquesta direcció. Al 1956, Payne<sup>107</sup> realitza la intervenció de forma protocolaritzada com a estudi clínic en humans (bypass jejú-còlic), però es va abandonar la seva praxis degut a les greus complicacions metabòliques. En el camp de l'experimentació animal, Kremen<sup>108</sup>, així com Bondar i Piseki<sup>109</sup> i Salmon<sup>110</sup>, treballant amb gossos als quals realitzaren un bypass jejú-ileal (Figura 6), varen determinar les complicacions principals d'aquesta tècnica, degudes a desnutrició i a complicacions postoperatòries. També es va veure que la tècnica era millor tolerada en gossos primers que en gossos de major pes. Això va fer que cada vegada es crees més la necessitat de treballar amb animals d'experimentació

obesos. En aquest sentit, Madura<sup>111</sup> al 1975 ja va utilitzar rates genèticament obeses (Zucker), a les quals va practicar un bypass jejú-ileal i en les que la pèrdua de pes va ser major que en rates convencionals de menor pes. No es va determinar la ingesta dels animals com a variable que pogués determinar la pèrdua de pes. També al 1975, els estudis de Simmons<sup>112</sup> amb rates, demostren la osteopènia post bypass i un augment de la resorció òssia deguda a un hiperparatiroidisme secundari a la malabsorció de calci.



**Figura 6:** Bypass jejú-ileal

En el camp dels efectes secundaris, les alteracions hepàtiques han estat objecte d'estudi en nombrosos treballs. Es va descartar en un grup de gossos l'etanol bacterià com a responsable de l'hepatopatia<sup>113</sup>. També en algun treball amb rates<sup>114</sup>, es suggereix la producció d'un factor hepatotòxic per part del segment intestinal exclòs post bypass. Posteriorment, també amb gossos, es va evidenciar l'hepatopatia post bypass<sup>115</sup>. Novament, al 1976 s'utilitzen rates obeses, en les quals l'índex de fugues anastomòtiques i de mortalitat van ser majors que en rates no obeses<sup>116</sup>. També es va determinar un hipocreixement i un baix desenvolupament esquelètic després de la intervenció. Posteriorment al 1977, també en rates obeses, es va concloure que la síntesi de colesterol post bypass podria explicar la major incidència de litiasi biliar en aquest tipus d'intervenció<sup>117</sup>.

Ja al 1979, els estudis de Vanderhoff<sup>118</sup> en rates indiquen que en l'hepatopatia post bypass juga un paper important el segment intestinal exclòs. També en treballs amb gossos, es va determinar el rol d'aquest segment en el desenvolupament de l'hepatopatia i que a més a més es relaciona amb la proliferació bacteriana que aquest segment genera<sup>119</sup>. En aquest sentit, d'altres treballs han determinat que la proliferació bacteriana és més elevada en els segments intestinals de la ileostomia i distalment a aquesta<sup>120</sup>.

En un altre sentit, Sclafani<sup>121</sup> al 1979 estudià la relació entre la pèrdua de pes i la variabilitat de la ingesta en rates obesas creades per manipulació hipotalàmica en comparació amb rates primes, confirmant que la disminució de la ingesta és la causa principal de la pèrdua de pes en aquest tipus de rates sotmeses a un bypass jejú-ileal. També Kissileff<sup>122</sup> al seu treball amb rates obesas, relaciona directament la longitud del bypass amb la disminució de la ingesta.

A la dècada dels 80, els estudis experimentals en animals es van centrar bàsicament en el camp de l'hepatopatia i en l'estudi dels canvis metabòlics produïts pel bypass. Pràcticament tots els estudis que van analitzar el grau d'hepatopatia es van dur a terme amb rates. Destacar el treball de Kaminski<sup>123</sup>, que avalua l'esteatosi hepàtica en rates obesas, i de Vanderhoof<sup>124</sup> que enfatitza en la importància dels factors nutricionals en l'etiologia de l'hepatopatia. Aquest últim apunt ha estat objecte d'estudi per part d'altres autors<sup>125</sup> en diferents treballs, conclouent que la hipoproteinèmia i l'augment de l'activitat gluconeogènica són factors determinants del dany hepàtic<sup>126</sup>. Al 1983, de nou Vandferhoof<sup>127</sup> estudia els mecanismes de la hipoproteinèmia com a factor que determina la hepatopatia, assenyalant l'acúmulo proteic hepàtic com el responsable de l'hepatomegalia, entre d'altres.

Per últim, més estudis de Kaminski al 1984<sup>128</sup> i 1985<sup>129</sup> en rates obesas genètiques i nutricionals respectivament, objectiven un acúmulo significatiu de triglicèrids hepàtics que es correlacionen amb una disminució dels triglicèrids en sang. Això possiblement és degut a la disminució de les lipoproteïnes que

transportarien els triglicèrids desde el fetge. A més a més, els triglicèrids hepàtics estarien més elevats en les rates obesas determinades genèticament.

En el camp de les conseqüències neoplàsiques del bypass jejú-ileal (neoplàsia de colon), els estudis realitzats en rates a les quals se'ls injectaven factors carcinògens han mostrat resultats variables, no podent descartar<sup>130</sup> o confirmar<sup>131</sup> una relació directa.

D'altra banda, en l'àmbit anatòmic-quirúrgic, es va demostrar en un grup de gossos que la fistulització cutània del segment exclòs produeix un menor índex d'efectes adversos, com una menor hipoalbuminèmia o una estabilització de la ingesta i de la pèrdua de pes<sup>132</sup>. En canvi, el treball de McGouran<sup>133</sup> amb rates a les quals es va practicar una tècnica antireflux del segment exclòs (ileo-colostomia), no va demostrar canvis en quan a la pèrdua de pes i a la malnutrició. D'altres treballs apunten que un bypass no excessivament llarg, preservant un segment suficient per una absorció acceptable, millora las alteracions metabòliques post bypass i permet una pèrdua de pes adequada<sup>134</sup>.

En l'àmbit metabòlic, destaquen treballs amb rates diabètiques induïdes amb estreptozocina a les quals la resecció intestinal<sup>135</sup> i el bypass jejú-ileal<sup>136</sup> milloren clarament el perfil glucèmic. En canvi, en un altre estudi amb rates obesas determinades genèticament, els resultats post bypass són pobres, mantenint-se les nivells d'hiperinsulinisme i d'hipertrigliceridèmia<sup>137</sup>. Altres estudis determinen un augment de la gastrina<sup>138</sup> i l'enteroglucagó<sup>139</sup> després d'un bypass jejú-ileal. En aquest sentit, destacar el treball de Chan<sup>140</sup> en rates obesas Zucker, a les quals l'enteroglucagó està elevat després del bypass, però que prèviament a la intervenció es troba per sota dels nivells trobats en rates primes. A més a més, la hiperinsulinèmia es normalitza només parcialment. Això posa de manifest el diferent control metabòlic posterior a la cirurgia entre rates obesas i rates no obesas. També d'altres estudis<sup>141,142</sup>, posen de manifest la necessitat de conèixer el mecanisme real pel qual la ingesta es veu disminuïda després de la cirurgia, i apunten a l'existència d'algun factor humoral que ho reguli. Així, en el camp de l'estudi de la ingesta, els estudis de Sclafani<sup>143,144</sup>, demostren que l'obesitat prèvia

(per manipulació hipotalàmica) determina una menor ingesta post bypass i un millor control ponderal. També indica que els condicionaments previs alimentaris, implicaran un comportament aversiu post bypass a determinats aliments.

Amb l'abandó d'aquesta tècnica en el camp clínic, els estudis experimentals es van veure reconduïts a l'estudi d'altres tècniques quirúrgiques. Tot i així, a l'any 2000<sup>145</sup> es va estudiar el paper de la translocació bacteriana (mitjançant els nivells de coure, zenc i metionina) com la responsable de l'hepatopatia post bypass en rates i es va determinar que els grups amb suport nutricional enteral o parenteral presentaven menors nivells de desnutrició.

## **1.2.2.- TÈCNIQUES RESTRICTIVES**

### **1.2.2.1.- Baló intragàstric**

Tècnicament consisteix en la introducció d'una esfera siliconada, sota control endoscòpic, fins a l'estómac inflant-lo seguidament on queda de forma lliure. S'utilitza pels graus pre mòrbids d'obesitat i fa que el pacient disminueixi la ingesta i tingui una sensació major de sacietat. Cal retirar-lo als 6 mesos de la seva introducció.

Els primers assaigs en animals es van realitzar per provar un mètode menys invasiu que la cirurgia gàstrica pel tractament de l'obesitat mòrbida. Així, al 1986<sup>146</sup> es van realitzar un estudi en rates a les quals va dividir en tres grups: un grup amb baló intragàstric inflat, un segon grup amb el baló no inflat i un tercer grup sense baló. Els resultats van ser una disminució de la ingesta i del pes de forma significativa al primer grup, encara que la composició corporal no va canviar substancialment entre els tres grups. Un any més tard<sup>147</sup>, es va realitzar el mateix treball però en rates obesas induïdes mitjançant dieta hipercalòrica. Els resultats van ser una disminució de la ingesta i un enlentiment del buidatge gàstric de forma significativa. D'altra banda, s'han realitzat estudis experimentals en porcs Yorkshire castrats<sup>148</sup> estudiant-se els efectes del baló, però els resultats no han estat els

esperats: cap animal va perdre pes i la disminució de la ingesta va disminuir de forma temporal. També es van objectivar quadres de dilatació gàstrica i un 83% d'ells van desenvolupar úlceres gàstriques.

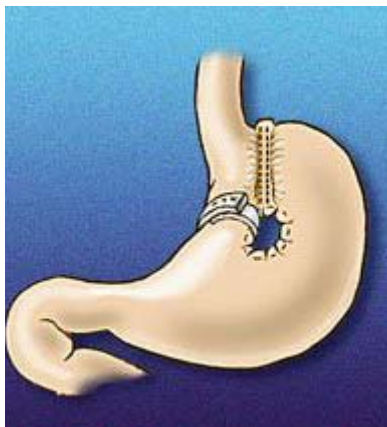
### 1.2.2.2.- Gastroplàstia

Els creadors de la tècnica foren Printen i Mason al 1971 realitzant una gastroplàstia horitzontal<sup>149</sup>. Al 1981 Fabito realitzà una gastroplàstia vertical<sup>150</sup>. Ja al 1982 Mason va crear la gastroplàstia vertical amb banda (VBG)<sup>151</sup>. Existeixen més de 14 variants de gastroplàsties. La modalitat de la gastroplàstia vertical amb banda, que ha sigut de les més efectuades a la dècada dels 80, consisteix en la creació de 2 reservoris gàstrics, un d'ells verticalitzat, proximal i petit (20 ml), separat de la resta mitjançant grapes. A més a més es col·loca una anella o banda que produeix una estenosi o estoma d'uns 5 cm de diàmetre per on els aliments queden frenats (Figura 7).

Es tracta d'una tècnica de temps operatori curt i permet una ràpida recuperació del pacient. Presenta poques complicacions, una baixa mortalitat, i és fàcil de reintervindre si és necessari. Entre els inconvenients, mostra una efectivitat variable a llarg plaç amb una pèrdua del sobrepès variable, vòmits freqüents, i una recuperació del pes amb el temps per poc control alimentari per part del malalt. També precisa d'un alt índex de reintervencions per fallada de la línia de grapes i conversions a un altre tipus de tècnica<sup>152,153</sup>.

La col·laboració del pacient en quan a control de la ingesta és un factor important en els resultats, ja que una ingesta excessiva produeix vòmits freqüents i reflux gastroesofàgic els quals agredeixen amb el temps la línia de sutura. Sobre la resistència de la línia de sutura, és on la majoria d'estudis s'ha centrat, tant en humans com en animals<sup>154</sup>. En aquest sentit, cal destacar el treball de Brolin<sup>155</sup> que realitzà a 50 gossos aquesta intervenció, reforçant les sutures amb Marlex® o tefló. Els resultats van ser 19 disrupcions i 9 morts per fuga peritoneal. La sutura no estava relacionada amb les disrupcions però sí amb el resultat de mort. Per això, Brolin desaconsella aquesta tècnica, desconeixent una bona alternativa a

aquesta cirurgia. En un altre sentit, s'han estudiat en rates els canvis adaptatius, trobant-se atròfia gàstrica, disminució dels nivells de gastrina, fibrosi focal de la paret gàstrica, peritonitis, fibrosi ductal pancreàtica i hepatitis multifocal<sup>156</sup>.



**Figura 7:** Gastroplàstia vertical amb banda

De nou, al 1985, Brodin<sup>157</sup> avaluà 4 tipus de gastroplàstia en gossos: gastroplàstia horitzontal no reforçada, gastroplàstia horitzontal reforçada, gastroplàstia vertical amb Marlex i gastroplàstia horitzontal amb Marlex. Els resultats van ser millors que al primer estudi, amb menys casos de dany de la paret gàstrica i peritonitis, conclouent que el reforç pot ser necessari per evitar la disrupció de la línia de sutura. A partir d'aquí, els estudis es van centrar en l'orientació del teixit i del nombre de línies de sutura com a determinants de l'efectivitat de la tècnica. En aquest aspecte hi ha treballs en gossos<sup>158</sup> on es conclou que els millors resultats es donen quan s'utilitza una triple línia de grapes i quan es col·loquen de forma paral·lela al teixit fibroconnectiu de la paret gàstrica. També s'ha demostrat en d'altres estudis també en gossos<sup>159</sup> que els menors índex de disrupció es donaven quan s'aplicaven 4 línies de sutura (fins i tot millor que amb dos línies dobles).

En el camp de la laparoscòpia, l'adaptació de la tècnica convencional no ha estat una tasca fàcil degut a les complicacions post quirúrgiques. En aquest sentit, el treball de Marx<sup>160</sup> al 1998 en porcs va demostrar que la gastroplàstia vertical

amb banda per via laparoscòpica té més risc de complicacions post quirúrgiques com les fugues anastomòtiques en comparació amb d'altres tipus de gastroplàstia. D'altres treballs han implicat el control metabòlic sobre la disminució de la ingesta i del pes en rates gastrectomitzades, gràcies a un augment de la serotonina i també a una activació dels tractes centrals cerebrals<sup>161,162</sup>. Així, la combinació d'estudis metabòlic-quirúrgics es planteja com una línia a seguir en el camp de la cirurgia bariàtrica.

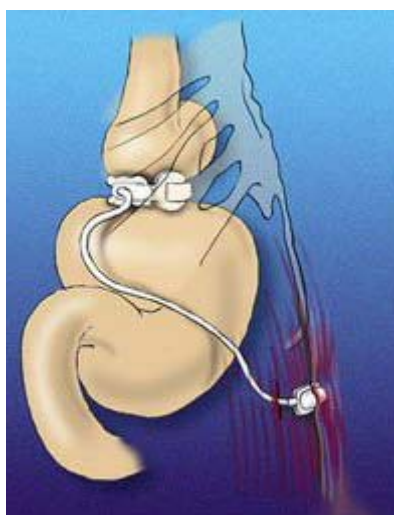
### 1.2.2.3.- Banda gàstrica

Desenvolupada a la dècada dels anys 80 amb el propòsit d'evitar una cirurgia directa de la paret de l'estómac, i dissenyada especialment per aconseguir en concret una disminució de la ingesta. Perfeccionada per Kuzmack al 1986<sup>163</sup>. Pot ser fixa o ajustable, essent aquesta última la més utilitzada. L'anella gàstrica ajustable tècnicament consisteix en rodejar la part superior de l'estómac amb una banda ajustable de silicona creant un reservori gàstric de 50 cc pel pas dels aliments. Consta d'una càmera interior expansible a través d'un port que queda ancorat de forma subcutània, el que permet l'inflat o desinflat de la banda (Figura 8). Amb això podem modificar el buidatge dels aliments sense necessitat de reintervindre quirúrgicament. Hi ha diferents patents d'aquest tipus de banda, essent l'americana, la sueca i la francesa les més utilitzades. Bàsicament hi ha quatre tipus de complicacions relacionades amb la tècnica: la dilatació gàstrica per damunt de la banda, l'erosió o inclusió de la banda, problemes amb el port que la connecta i trastorns motors i esofàgics<sup>164</sup>.

Respecte al material de la banda, s'ha experimentat en porcs diferents materials com el Gore-Tex® o el Dacron®, i dues mesures diferents d'estoma pel reservori (13 i 16 mm)<sup>165</sup>. Les complicacions postoperatòries van ser similars en tots els grups: migració distal de la banda i estenosi pilòrica. D'altres treballs han estudiat en un grup de gats el risc de realitzar aquesta tècnica si, a més a més, hi ha un compromís esplènic afegit, o bé es feia una esplenectomia<sup>166</sup>. Es va demostrar una isquèmia intensa de la paret gàstrica a nivell de l'àrea de la banda i

una disminució del flux sanguini a nivell de la corbadura major si es realitzava una esplenectomia conjunta.

Més en la línia de les conseqüències ponderals, Badura <sup>167</sup> va realitzar aquesta tècnica a un grup de 19 porcs, als quals la pèrdua de pes va ser poc evident i només durant les primeres 3-6 setmanes. A més a més la banda va ser interioritzada per la pròpia paret gàstrica degut a una excessiva pressió del reservori superior, desapareixent així l'efectivitat de la tècnica.



**Figura 8:** Banda ajustable

Al camp de la laparoscòpia, Belachew<sup>168</sup> va desenvolupar la tècnica en benefici del pacient amb un grau d'obesitat mòrbida elevat. Va iniciar les investigacions en porcs als quals col·locà una banda de silicona ajustable i de nou disseny adaptable per a la laparoscòpia (Lap-Band®). Posteriorment es realitzà la primera intervenció en humans al 1993<sup>169</sup>, sense complicacions i amb èxit a llarg plaç.

### 1.2.3.- TÈCNIQUES DE COMPONENT MIXTE

Aquestes tenen un component de restricció gàstrica i un component de malabsorció. Es creen tres nanses intestinals, una de les quals és la que realitza la funció absorbent dels nutrients:

- 1- Nansa digestiva: Transporta els nutrients.
- 2- Nansa biliopancreàtica: Transporta bilis, sucs gàstrics, intestinals i pancreàtics.
- 3- Nansa comuna: On s'hi uneixen les dues nanses anteriors i es realitza el procés de digestió. Realitza l'absorció dels greixos i hidrats de carboni en mesclar-se l'aliment i les secrecions digestives.

Tipus de tècniques:

- Bypass gastro-jejunal en Y de Roux: pot ser proximal o distal
- Bypass biliopancreàtic: Derivació biliopancreàtica de Scopinaro  
Derivació biliopancreàtica amb switch duodenal

#### 1.2.3.1.- Bypass gastro-jejunal en Y de Roux

Tècnicament consisteix en la creació d'un reservori gàstric de 20 - 30 ml. Seguidament es practica una secció del jejú distalment al lligament de Treitz (40-80 cm.) i llavors es procedeix a les anastomosis intestinals: gastro-jejunostomia i jejú-jejunostomia amb una nansa alimentària d'uns 100-120 cm de longitud (Figura 9). La variant distal de De Oca -Torres<sup>170</sup> que deixa una nansa comuna de 80 a 140 cm de longitud està en desús, essent el tipus proximal el més utilitzat. Actualment es realitza per via laparoscòpica.

Ofereix una bona qualitat de vida pel pacient i la pèrdua de pes és major que a les tècniques restrictives pures. Les pèrdues de pes són mantingudes als 5 anys de la intervenció quirúrgica. Tot i així, la pèrdua de pes és major al primer any post intervenció. D'eficàcia limitada per IMC majors de 60.

Aquesta tècnica té una baixa incidència de vòmits i reintervencions. D'entre les complicacions tècniques destaquen la disrupció de la línia de grapes del

reservori gàstric i del remanent, i fugues anastomòtiques (8.4%)<sup>171</sup>. Combina la restricció gàstrica amb un component malabsortiu limitat essencialment a la Vitamina B12 i al Ferro<sup>172</sup>.

L'evolució desde la seva creació per Mason i Ito al 1966<sup>173</sup> ha estat constant i la seva aplicació a pacients s'ha instaurat de forma relativament ràpida potser per l'experiència tècnica prèvia del bypass jejú-ileal. La tècnica original de Mason consistia en una divisió horitzontal de l'estómac i una gastro-jejunostomia. Al 1977, Alden<sup>174</sup> realitzà el tancament gàstric però sense divisió de la càmera gàstrica. Durant el mateix any, Griffen<sup>175</sup> introdueix la gastro-jejunostomia en Y de Roux.



**Figura 9:** Bypass gastro-jejunal en Y de Roux

A partir d'aquí el desenvolupament d'innovacions de la tècnica ha estat constant sobretot en quan a les variacions en el component restrictiu. Així, Torres<sup>176</sup> aplica una gastroplàstia vertical, Linner<sup>177</sup> reforça la unió gastro-jejunal amb una banda, Salmon<sup>178</sup> combina la gastroplàstia vertical amb el bypass distal i Fobi<sup>179</sup> introdueix l'anell de silàstic vertical proximal a la gastro-jejunostomia. Des de l'abandó de la utilització del bypass jejú-ileal, el bypass gàstric ha evolucionat de forma paral·lela al desenvolupament de les gastroplàsties, quasi competint amb elles. D'altra banda, els efectes de la cirurgia gàstrica sobre les variacions de la

ingesta i la pèrdua de pes en animals d'experimentació estaven al començament poc estudiats degut potser a una major atenció a la pròpia tècnica quirúrgica, la seva evolució i als referents anteriors del bypass jejú-ileal<sup>180</sup>.

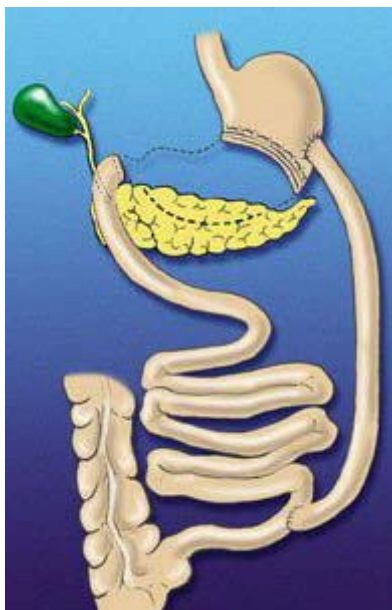
Ja en el camp de la laparoscòpia, Wittgrove al 1994<sup>181</sup> realitza els primers bypass gàstrics en Y de Roux en humans utilitzant aquesta via d'abordatge, la qual s'anirà perfeccionant amb l'experiència d'altres autors. És precisament mitjançant el bypass gàstric laparoscòpic, on l'experimentació en animals s'ha vist impulsada degut a l'escassa experiència tècnica prèvia en el camp de la cirurgia bariàtrica laparoscòpica. En aquest sentit cal mencionar que tots aquests estudis s'han realitzat en porcs<sup>182,183,184,185</sup>. Estudis més recents es centren en el reforç de la gastro-jejunostomia amb bandes de silicona<sup>186</sup>, o bé en la comparació de diferents opcions tècniques de realitzar les anastomosis<sup>187</sup>.

Finalment, destacar el treball de Xu<sup>188</sup>, el qual es centra en l'estudi dels mecanismes metabòlics de la pèrdua de pes en rates genèticament obeses i sotmeses a un bypass gastro-jejunal en Y de Roux. Els resultats demostren una pèrdua de pes significativa, acompanyada d'una millora metabòlica substancial (disminució de la glucèmia, de la Insulina i dels triglicèrids) i una disminució de la ingesta de forma clara.

### **1.2.3.2.- Derivació biliopancreàtica de Scopinaro**

Tècnicament consisteix en la resecció transversal del estómac (gastrectomia distal transversal amb reservori gàstric de 200-500ml de capacitat) i una reducció del budell prim "útil" per tal de disminuir l'absorció de greixos (Figura 10). També és necessària la creació de tres nanses intestinals amb les característiques següents:

- 1- Nansa digestiva: Transporta els nutrients (2,5 m.).
- 2- Nansa biliopancreàtica: Transporta bilis, sucs gàstrics, intestinals i pancreàtics.
- 3- Nansa comuna: 60-100 cm. S'hi realitza el procés d'absorció de nutrients.



**Figura 10:** Derivació biliopancreàtica de Scopinaro

D'entre les complicacions a llarg termini hi ha l'anèmia ferropènica, diarrees i hipoproteinèmia<sup>189</sup>. És necessària l'administració de ferro, calci i suplementes vitamínics en el seguiment postoperatori que pot ser a curt plaç o a llarg plaç segons el comportament alimentari del malalt<sup>190</sup>.

Realitzada per primera vegada per Scopinaro <sup>191</sup> al 1979 de forma experimental en 12 gossos. Es va realitzar una resecció gàstrica seguida d'una secció jejunal just per sota del lligament de Treitz; l'extrem proximal es va anastomosar a nivell d'íleon terminal i amb l'extrem distal es va realitzar la gastroenteroanastomosi. Aquesta tècnica va ser creada per tal d'evitar els nombrosos efectes secundaris del bypass jejú-ileal, i d'entre ells es va lograr una normalització en l'absorció de sals biliars, aigua i electròlits i l'absència d'una nansa cega.

Posteriorment, els treballs en animals s'han centrat en l'estudi dels efectes produïts a nivell de la mucosa intestinal, secrecions pancreàtiques i també els efectes sobre la pèrdua de pes. Destacar els treballs en rates en les quals es va

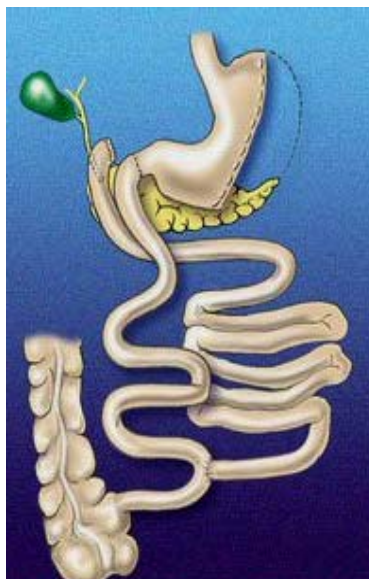
demostrar una pèrdua de pes, una disminució en els nivells de colesterol i triglicèrids com a indicadors de comorbiditat i una malabsorció proteica<sup>192</sup>.

També en d'altres treballs en rates s'ha estudiat els mecanismes que exerceixen les secrecions biliopancreàtiques sobre la mucosa intestinal i de com aquestes secrecions semblen exercir un efecte de manteniment del trofisme d'aquesta mucosa, sobretot a nivell dels segments inferiors (íleum distal)<sup>193,194</sup>. Ja al 1991, s'ha estudiat en rates la resposta proliferativa en resposta a les secrecions i l'activitat pancreàtica exocrina, en especial la colecistoquinina, després d'una derivació biliopancreàtica<sup>195</sup>. Aquest estudi va posar de manifest l'interès per futurs estudis sobre l'efecte de les influències hormonals en el desenvolupament de processos neoplàsics.

### **1.2.3.3.- Derivació biliopancreàtica amb switch duodenal**

En l'última dècada, la tècnica de Scopinaro ha estat adaptada i modificada en humans pels treballs de Marceau<sup>196</sup> al 1993 i Hess<sup>197</sup> al 1998 amb la creació d'una connexió duodenal o "duodenal switch" i una gastrectomia vertical, oferint-se com una tècnica d'una efectivitat equiparable a d'altres tècniques en el tractament quirúrgic de l'obesitat mòrbida. Es tracta d'una variant de la derivació biliopancreàtica, amb gastrectomia vertical o tubular, preservació pilòrica i vagal i derivació biliopancreàtica. Tècnicament es realitza una secció duodenal a 3 cm del pílor i anastomosi duodè-ileal a 50 cm. de la unió ileo-cecal (canal comú); nansa digestiva a 2,5 m de la vàlvula ileo-cecal i nansa biliopancreàtica de 2,5 m. (Figura 11). Es preserva l'antre i el pílor perquè així s'evita el buidatge directe del menjar al budell prim i evitem en gran part la síndrome de Dumping.

És la intervenció que produeix millors pèrdues de pes i proporciona una bona qualitat de vida. D'entre les avantatges, la principal és que la pèrdua de pes és excel·lent i mantinguda durant anys (pèrdua de sobrepès 75-90%)<sup>198</sup>. D'entre les desavantatges poden haver una malabsorció de ferro i vitamines liposolubles (A,D,E,K) que requeriran controls i suplement<sup>190</sup>.



**Figura 11:** Derivació biliopancreàtica amb switch duodenal

Els estudis experimentals s'han realitzat en porcs i es centren sobretot en la seva aplicació en el camp de la laparoscòpia i els bons resultats obtinguts, sobretot pel que fa a reduir al màxim l'índex de fugues anastomòtiques<sup>199</sup>.

#### **1.2.4.- TÈCNiques EN FASE EXPERIMENTAL**

##### **1.2.4.1.- Transposició ileal**

Aquesta tècnica consisteix en realitzar una transposició d'un segment d'íleon terminal i col·locar-lo al tram digestiu superior després del lligament de Treitz de forma isoperistàtica<sup>200</sup>. El menjar poc digerit a nivell de tub digestiu superior estimularia la secreció de GLP-1 o enteroglucagó, i de forma indirecta milloraria el perfil glucèmic. Produeix una pèrdua de pes en animals i l'avantatge seria que s'evitaria en part el component malabsortiu d'altres tècniques<sup>201,202,203</sup>. La pèrdua de pes postquirúrgica està molt lligada a la millora de la *Diabetes Mellitus* tipus 2 i per tan, tot allò que modifiqui el metabolisme de la glucosa, influirà en l'acompliment dels objectius de la cirurgia bariàtrica.

Es va iniciar a la dècada dels 80 i de forma experimental, amb l'objectiu d'establir quina era la causa que determinava la disminució de la ingesta després d'un bypass jejú-ileal. En el procés de pèrdua de pes després d'un bypass jejú-ileal hi ha una disminució clara de la ingesta que vindria determinada per la sensació de mal estar després dels menjars (diarrea, nàusees...) i també per una sobreestimulació ileal de nutrients, els quals farien disparar unes senyals internes que inhibirien la gana i conseqüentment l'augment de pes. Aquesta hipòtesi la va desenvolupar Koopmans<sup>202</sup> al 1982, sotmetent a rates obeses a una transposició ileal a nivell duodenal, per sota del lligament de Treitz. Els resultats van ser una substancial disminució de la ingesta i pèrdua de pes, a més a més d'un augment de la massa pancreàtica i una disminució de la glucèmia. Això obria una línia d'investigació sobre els mecanismes hormonals implicats en aquestes troballes. També Atkinson<sup>204</sup> al 1982 en el seu treball en rates va exposar els mateixos resultats. Posteriorment, es va observar en d'altres treballs amb rates l'augment marcat del GLP-1 plasmàtic i de les cèl·lules ileals productores del mateix<sup>205</sup>.

En un altre estudi realitzat per establir una explicació metabòlica als efectes de la cirurgia, Koopmans al 1984<sup>206</sup> exposa que en rates intervingudes amb una transposició ileal hi ha una disminució de la glucosa i de la Insulina plasmàtica de forma significativa i un augment de l'enteroglucagó. Altres estudis van assenyalar les avantatges i pocs efectes adversos que la intervenció produeix a nivell de l'estructura intestinal i el seu funcionalisme respecte d'altres tècniques<sup>207</sup>. Posteriorment es va publicar un estudi realitzat en gossos<sup>208</sup> on la transposició es realitzava a nivell jejunal. Els resultats van ser una jejunalització completa de la mucosa ileal transposta i una pèrdua de pes amb una alta variabilitat, implicant la necessitat de posteriors estudis.

Al 1990 s'utilitzen rates obeses Zucker, les quals mostren una baixa apetència per dietes riques en greixos posteriorment a la intervenció, apart d'una disminució del pes<sup>209</sup>. Aquest estudi planteja la necessitat de conèixer el mecanisme energètic a través del qual es produeix la pèrdua de pes. Estudis posteriors<sup>210</sup> determinen que la transposició ileal en rates atenua l'absorció del colesterol i el seu transport, possiblement degut a una prematura absorció de les

sals biliars. Més endavant s'ha comprovat que aquesta intervenció en rates diabètiques i no obeses, fa millorar el perfil glucèmic però no els afecta en el pes ni en la ingesta<sup>211</sup>. També en d'altres estudis en rates s'ha comprovat a més a més de l'augment del GLP-1, un augment del PYY<sup>212</sup>.

Aquesta intervenció comporta una disminució de la glucosa plasmàtica<sup>201</sup> i a un millor control de la *Diabetes Mellitus*, i d'ella es podrien beneficiar pacients afectes d'obesitat mòrbida i un pobre control metabòlic. Una transposició ileal podria plantejar-se com un tractament per la *Diabetes Mellitus* tipus 2 i són necessaris posteriors estudis<sup>213</sup> para poder aplicar aquesta tècnica en humans, determinar la seva eficàcia, i poder definir uns criteris de selecció adequats.

#### **1.2.4.2.- Manipulació del sistema vagal i la peristalsi gàstrica**

Aquests processos experimentals es van iniciar a la dècada dels anys 70 quan es va exposar que en rates a les quals es produïa una lesió a l'hipotàlem ventromedial, es produïa hiperfàgia i obesitat, a la vegada que una hiperinsulinèmia<sup>214</sup>; aquest efecte es revertia amb una vagotomia bilateral a nivell subdiafragmàtic, fent-se necessaris més estudis en aquesta direcció. Al 1981, Sclafani<sup>215</sup> mostra que una vagotomia subdiafragmàtica en rates, redueix l'obesitat induïda per la dieta, i al 1983 es planteja el condicionament negatiu cap al menjar que pateixen les rates vagotomitzades, les quals presenten aversió al menjar gràcies a un mecanisme après<sup>216</sup>.

No és fins al 1996, que en treballs amb porcs, es col·loca un implant d'un elèctrode bipolar a la paret antral de l'estómac a nivell de la subserosa. Aquest implant indueix una estimulació que al cap de tres mesos produeix una disminució de la ingesta amb estímuls d'alta freqüència (100 Hz) i un augment de la ingesta amb estímuls de baixa freqüència<sup>217</sup>. Això va corroborar un estudi preliminar on es va comprovar que les variacions de l'estimulació elèctrica produïen patrons variables en la peristalsi gàstrica<sup>218</sup>. Aquí es planteja la possible aplicació en humans i la utilització pel maneig de l'anorèxia nerviosa i la bulímia.

En d'altres estudis s'ha practicat una vagotomia a rates obeses induïdes amb glutamat monosòdic i es produeix una pèrdua de pes i una disminució de l'acúmulo de greix retroperitoneal i epididimal<sup>219</sup>. També en d'altres treballs en gossos, una estimulació vagal crònica disminueix la gana i el pes<sup>220</sup>. També s'ha investigat en rates els efectes a llarg plaç de la neuromodulació vagal induïda mitjançant un microcip implantat al nervi vague esquerre a nivell subdiafragmàtic. Els resultats van ser una disminució del pes, de la ingesta i dels nivells de glucèmia, així com un augment de la velocitat del buidatge gàstric<sup>221</sup>. També s'ha fet aquest estudi en conills, on s'ha arribat a una disminució en l'Índex de massa corporal de forma significativa i una disminució de la ingesta diària tant a líquids com a sòlids<sup>222,223</sup>.

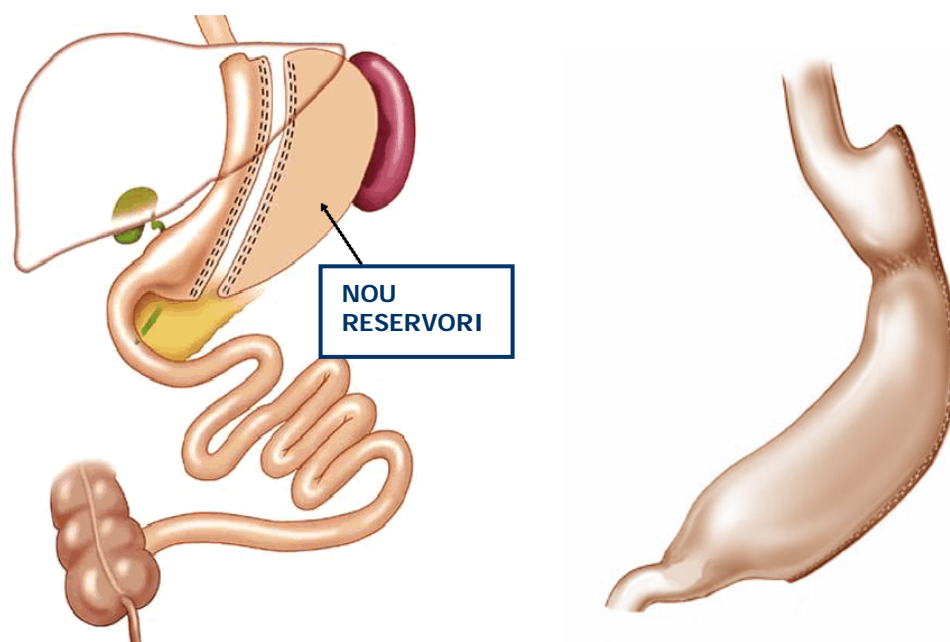
Noves opcions es fan necessàries per determinar el paper de la peristalsi gàstrica i la seva manipulació per tal de perdre pes. En aquest sentit, cal destacar el treball de Guiu<sup>224</sup> a rates a las quals es va injectar toxina botulínica a la paret antral, i en les que la pèrdua de pes va ser significativament alta.

### **1.3.- GASTRECTOMIA TUBULAR O "SLEEVE GASTRECTOMY" COM A ESTRATÈGIA QUIRÚRGICA ACTUAL**

#### **1.3.1.- Descripció tècnica**

La gastrectomia tubular o "sleeve gastrectomy" consisteix en una resecció gàstrica vertical que compren un 80 % de la capacitat amb exèresi del fundus i cos de l'estómac de forma lineal desde l'angle de Hiss fins a 3-4 cm del pílor, quedant un remanent gàstric que oscil·la e dels 50 ml<sup>225</sup> als 200 ml<sup>226</sup>, no estant consensuat encara el volum òptim. No es realitza una vagotomia associada, i per tan no precisa de piloroplàstia (Figures 12a i 12b). La via d'abordatge pot ser oberta o laparoscòpica, essent el grup de Gagner el primer grup en realitzar-la per laparoscòpia<sup>227</sup>.

Inicialment va ser creada per Hess i Marceau com a part restrictiva de la derivació biliopancreàtica amb switch duodenal realitzat en un sol temps, la qual preserva part de l'antre per evitar el buidatge directe del bolus alimentari a l'intestí<sup>196,197</sup>. Posteriorment s'ha realitzat com a primer temps de la intervenció i al cap d'uns mesos es realitza doncs el bypass biliopancreàtic complet. Actualment, doncs, es pot considerar un dels tractaments d'elecció en pacients d'alt risc i graus molt alts d'obesitat mòrbida, com a primer temps d'una cirurgia malabsortiva per tal de produir una bona pèrdua de pes<sup>228</sup>. Però s'ha vist que molts pacients presenten després de la gastrectomia tubular una pèrdua de pes notable, amb una bona qualitat de vida i sense els possibles inconvenients que una tècnica malabsortiva pot implicar. Això ha fet que es reconsideri la gastrectomia tubular com a entitat única dins de les tècniques quirúrgiques bariàtriques, essent la tècnica restrictiva amb millor pèrdues de l'excés de pes. A més a més, obviem un temps quirúrgic elevat, amb les complicacions inherents, el que beneficia molt a aquest tipus de pacients que tenen moltes comorbiditats associades.



**Figures 12 a i b:** Gastrectomia tubular

Per tot això avui en dia pels pacients amb graus de súper obesitat i greus comorbiditats de difícil maneig terapèutic, el tractament quirúrgic d'elecció recau sobre la gastrectomia tubular<sup>229,230</sup>. L'excés de pes perdut es sol situar entre el 60 i el 70% als 6 mesos de la intervenció, essent superior de forma significativa a la pèrdua de l'excés de pes d'altres tècniques restrictives com la banda gàstrica<sup>231</sup>. Els resultats a llarg plaç són esperançadors. Les comorbiditats associades com la diabetis tipus 2 o la hipertensió es resolen quasi bé en més del 90% dels casos al cap d'una any de la intervenció<sup>232</sup>.

#### 1.4.- EL NEXE METABÒLIC-QUIRÚRGIC

Estudis que han demostrat que la Grelina és un factor important en la regulació de la ingesta ha fet que s'hagin realitzat treballs que relacionessin els nivells de Grelina i les diferents tècniques quirúrgiques bariàtriques, donat que la major part de Grelina es sintetitza al fundus gàstric<sup>188,233,234</sup>. La cirurgia bariàtrica és el tractament més eficaç pels pacients amb obesitat mòrbida i que compleixin els criteris establerts per a ser tributaris de tractament. A la cirurgia bariàtrica a part de veure's afectada anatòmicament la capacitat gàstrica o la superfície d'absorció dels nutrients i greixos, el patró de secreció de tots els pèptids que regulen la ingesta es veu també alterat. Això fa que la pèrdua de pes postquirúrgica pugui estar mediatitzada en molt bona part per les variacions en els nivells i accions d'aquests pèptids. També és important tenir en compte que les tècniques restrictives pures arriben a unes reduccions ponderals de l'excés de pes menor que les tècniques malabsortives i que aquestes últimes tenen un efecte terapèutic més permanent en el temps. El fet que la Grelina es sintetitzi majoritàriament al fundus gàstric i que sigui una potent hormona orexígena ha portat a la pràctica de nombrosos estudis per identificar aquest possible nexa metabòlic-quirúrgic. No hi ha pel moment resultats consensuats respecte a les variacions hormonals. Els resultats són heterogenis segons les sèries.

Referent a la tècnica quirúrgica de la banda gàstrica, diferents autors troben un augment de la Grelina postoperatòria<sup>235,236</sup>, però en alguna sèrie els nivells s'han vist disminuïts<sup>237</sup>. En relació a la tècnica de bypass gastro-jejunal en Y de Roux els resultats també són discrepants. En molts estudis després d'un bypass gàstric la Grelina disminueix respecte als nivells preoperatoris i aquesta disminució fa que la senyal per iniciar la ingesta deguda a la gana sigui més baixa i això pugui contribuir a la posterior pèrdua de pes<sup>233,236,237,238</sup>. Però en d'altres la concentració de Grelina postoperatòria augmenta o fins i tot no es modifica<sup>239, 240</sup>. A la derivació biliopancreàtica, la sèrie de Adami<sup>241</sup> troba uns nivells de Grelina no modificats i en canvi tenir-los augmentats al cap de 12 mesos de la intervenció. En el cas de la

gastrectomia tubular, cal remarcar que hi ha una exèresi de quasi la totalitat del fundus gàstric, la qual cosa faria pensar que els nivells de Grelina teòricament han d'estar baixos després de la intervenció. La pèrdua de pes tan bona després de la gastrectomia tubular pot ser deguda en part a la disminució brusca de la Grelina, la qual faria disminuir la ingesta de forma clara. En la sèrie en humans de Langer, als 6 mesos després de la gastrectomia tubular la Grelina plasmàtica disminueix més d'un 50% respecte els nivells preoperatoris<sup>231</sup>. Però també cal veure que no hi hagi un augment en el temps degut a la producció per part del remanent de fundus, cos gàstric o per la producció extra gàstrica.

Respecte les altres hormones gastrointestinals, en concret respecte el GLP-1, s'ha vist que en la derivació biliopancreàtica o després d'un bypass gastrojejunal en Y de Roux hi ha un augment de la resposta del mateix<sup>242,243</sup>. Una possible explicació seria que l'arribada del bolus intestinal de forma ràpida a nivell de budell prim faria que hi hagués aquest tipus de resposta. L'elevació del GLP-1, que s'observa després de la cirurgia bariàtrica, pot contribuir a l'efecte de millora de la tolerància hidrocarbonada<sup>244</sup>. Els mecanismes de control de la *Diabetes Mellitus* tipus 2 desde el punt de vista de la cirurgia bariàtrica inclouen una disminució de la ingesta però també mecanismes hormonals<sup>213</sup>. És necessari establir un nexa entre la cirurgia bariàtrica i el control metabòlic de la malaltia. Tot aquest camp que relaciona la cirurgia amb el metabolisme<sup>245</sup> ha fet plantejar la necessitat de realitzar un treball experimental en diferents tipus d'obesitat per tal d'avaluar els resultats i poder consensuar posteriorment nous criteris a nivell clínic.

## **2.- HIPÒTESI DE TREBALL**

## 2- HIPÒTESI DE TREBALL

Les tècniques restrictives de cirurgia de l'obesitat com la gastrectomia tubular no tenen únicament un efecte metabòlic i de pèrdua de pes degut a la reducció mecànica del volum d'ingesta.

La gastrectomia tubular i les implicacions metabòliques que la intervenció quirúrgica produiria, es veurien reflectides en les variacions en diferents patrons en els nivells plasmàtics de Grelina, GLP-1, Insulina i Glucèmia, així com en els canvis ponderals i de la ingesta calòrica depenent de les situacions fisiopatològiques sobre les quals s'aplica la intervenció quirúrgica.

Aquestes situacions són:

- 1.- Situació de no obesitat.
- 2.- Obesitat exògena degut a una excessiva ingesta calòrica.
- 3.- Obesitat determinada genèticament.
- 4.- Obesitat determinada genèticament i *Diabetes Mellitus* tipus 2.

La hipòtesi de treball s'emmarca en la diferent resposta de cada situació fisiopatològica a la intervenció quirúrgica (representada cada una per un model experimental descrit a continuació), i com afecta de forma diferenciada la intervenció tan a nivell hormonal, ponderal i de regulació de la ingesta.

### **3.- OBJECTIUS**

### 3.1.- OBJECTIU GENERAL

Valorar l'efecte ponderal i metabòlic de la gastrectomia tubular en diferents situacions fisiopatològiques d'obesitat.

Aquestes situacions fisiopatològiques que volem estudiar ens vindrien donades per 4 models experimentals:

Dos models amb rates Sprague Dawley :

- Sprague Dawley no obeses (Model 1.- No obesitat))
- Sprague Dawley engreixades amb dieta cafeteria (Model 2.- Obesitat exògena).

Dos models amb rates Zucker:

- Zucker Fatty (Model 3.- Obesitat no exògena)
- Zucker Diabetic Fatty (Model 4.- Obesitat i diabetis tipus 2 no exògena)

Sobre aquests quatre models establím els següents objectius primaris i secundaris descrits en el següent apartat.

### **3.2.- OBJECTIUS PRIMARIS**

- 1- Analitzar l'efecte de la gastrectomia tubular sobre el pes per a cada model experimental.
- 2- Analitzar l'efecte de la gastrectomia tubular sobre el volum d'ingesta per cada model experimental i la seva relació amb els canvis ponderals.
- 3- Analitzar l'efecte de la gastrectomia tubular sobre els nivells de glucèmia per cada model experimental i la seva relació amb els canvis ponderals i els volum d'ingesta.
- 4- Analitzar l'efecte de la gastrectomia tubular sobre els nivells de Grelina, GLP-1 i Insulina plasmàtica per cada model experimental.
- 5- Establir l'efecte de la gastrectomia tubular sobre les variacions de les diferents variables determinades, les relacions entre elles i la resposta diferenciada de cada model.

### **3.3.- OBJECTIUS SECUNDARIS**

- 1- Analitzar les corbes de pes i d'ingesta abans i després de la intervenció, de les rates sotmeses a dieta cafeteria respecte les rates del mateix model no sotmeses a dieta cafeteria.
- 2- Determinar la morbiditat i la mortalitat postquirúrgica per a cada model experimental.

## **4.- MATERIAL I MÈTODES**

## 4.1.- MATERIAL

En aquest apartat es descriuen els animals d'experimentació utilitzats, les seves característiques anatòmiques i fisiològiques. La resta de material es descriurà en els diferents apartats corresponents als procediments.

### 4.1.1- TIPUS D'ANIMALS

#### 4.1.1.1.- Rates Zucker Fatty

Rates obesas, mascles de vuit setmanes d'edat. Obtingudes pel Dr. Louis Zucker al 1961 a partir d'una mutació espontània de l'encreuament de rates de la soca 13 M de Sherman i Merck al Harriet Bird Memorial Laboratory, Stow, Massachussets (USA). Denominació: Zucker-*fa/fa*. Portadores de la mutació en l'al·lel *fa*. La mutació *fa* (també anomenada *Lepr<sup>fa</sup>*) induïx la síntesi defectuosa de la proteïna receptora de la Leptina (escurçament), la qual es torna ineficaç per la seva interacció amb la Leptina. Aquesta mutació s'expressa fenotípicament amb obesitat i nivells alts de Leptina a sang. Aquesta mutació és autosòmica recessiva. Fenotípicament de color marró fosc (Figura 13) i de comportament tranquil. En producció pels laboratoris *Charles River* des de 1991.



**Figura 13:** Rata Zucker Fatty

#### 4.1.1.2.- Rates Zucker Diabetic Fatty

Zucker Diabetic Fatty (ZDF) mascles de 8 setmanes d'edat. Provenints dels laboratoris "*Charles River*" desde Bèlgica. Denominació : ZDF/Gmi-fa/fa. Model de diabetis tipus 2 no insulinodepenent. Es tracta d'una rata Zucker amb al mateixa mutació, en la qual el caràcter diabètic va aparèixer l'any 1974 en una colònia no consanguínia del laboratori *Elli Lilly Research Laboratories* a Indianàpolis (Dr. Walter Shaw) <sup>246</sup>. Alguns grups d'animals diabètics van ser identificats i rederivats a partir de 1981 i es van acoplar en consanguinitat als laboratoris de Dr. Richard Peterson (*AIUMS*). La línia consanguínia ZDF va ser caracteritzada l'any 1985 i produïda per *Genetic Model Inc*. La seva producció per part de "*Charles River*" no va ser fins l'any 2001. De comportament hiperglucèmic de *Diabetes Mellitus* tipus 2 i resistència a la Insulina. Tanmateix presenten hipercolesterolèmia (i en menor grau hipertrigliceridèmia), retard en la cicatrització de les ferides i hidronefrosi. Fenotípicament són de cos albi amb el cap fosc i el llom amb una banda negra. Ulls protuberants i obeses (Figura 14). De comportament tranquil i poc agressives.



**Figura 14:** Rata Zucker Diabetic Fatty (ZDF)

#### 4.1.1.3.- Rates Sprague-Dawley

Mascles de 8 setmanes d'edat. Originada al 1925 per Robert W. Dawley a partir d'una rata mascle híbrida i rata femella Wistar. Denominació: OFA (*Oncins France Strain A*). Fenotípicament albines (Figura 15). De tamany mitjà amb velocitat de creixement alt. En producció pels laboratoris "Charles River" desde 1955.



Figura 15: Rata Sprague Dawley

#### 4.1.1.4- Rates Sprague Dawley engreixades amb dieta de cafeteria

Mascles de 8 setmanes d'edat a l'arribada i que han seguit un protocol d'engreixament durant 4 setmanes (Figura 16) (apartat 4.2.4.3).



Figura 16 : Rata Sprague Dawley engreixada amb dieta cafeteria

## 4.2.- MÈTODES

En aquest apartat es descriuen els models experimentals utilitzats, el disseny aplicat, les condicions d'estabulació i nutricionals, l'extracció de sang, les intervencions quirúrgiques, el processament de les mostres i finalment els mètodes d'estudi i d'avaluació estadística.

### 4.2.1.- MODELS EXPERIMENTALS

S'han definit quatre models experimentals de 10 animals cadascun, sobre els quals s'ha realitzat una gastrectomia tubular. Així mateix el model 2 (dieta cafeteria) té un grup control de 10 casos sobre els quals només s'actua a nivell dietètic.

El nombre total de casos serà per tan de  $n= 50$

- Model 1: Rates Sprague Dawley no obeses
- Model 2: Rates Sprague Dawley engreixades amb dieta cafeteria
- Model 3: Rates Zucker obeses (Zucker Fatty)
- Model 4: Rates Zucker obeses i diabètiques tipus 2 (Zucker Diabetic Fatty-ZDF)

Cada model vol representar un estat fisiopatològic diferent (Figura 17). En el model 1, es valoren els efectes metabòlics, sobre el pes i sobre la ingesta de la gastrectomia tubular en un grup no obès. En el model 2 es provoca una obesitat exògena per augment de la quantitat calòrica de la ingesta (dieta cafeteria). El model 3 correspon a un grup de rates obeses genèticament programades (obesitat no exògena). El model 4 es correspon a una obesitat i diabetis tipus 2 genèticament programada.

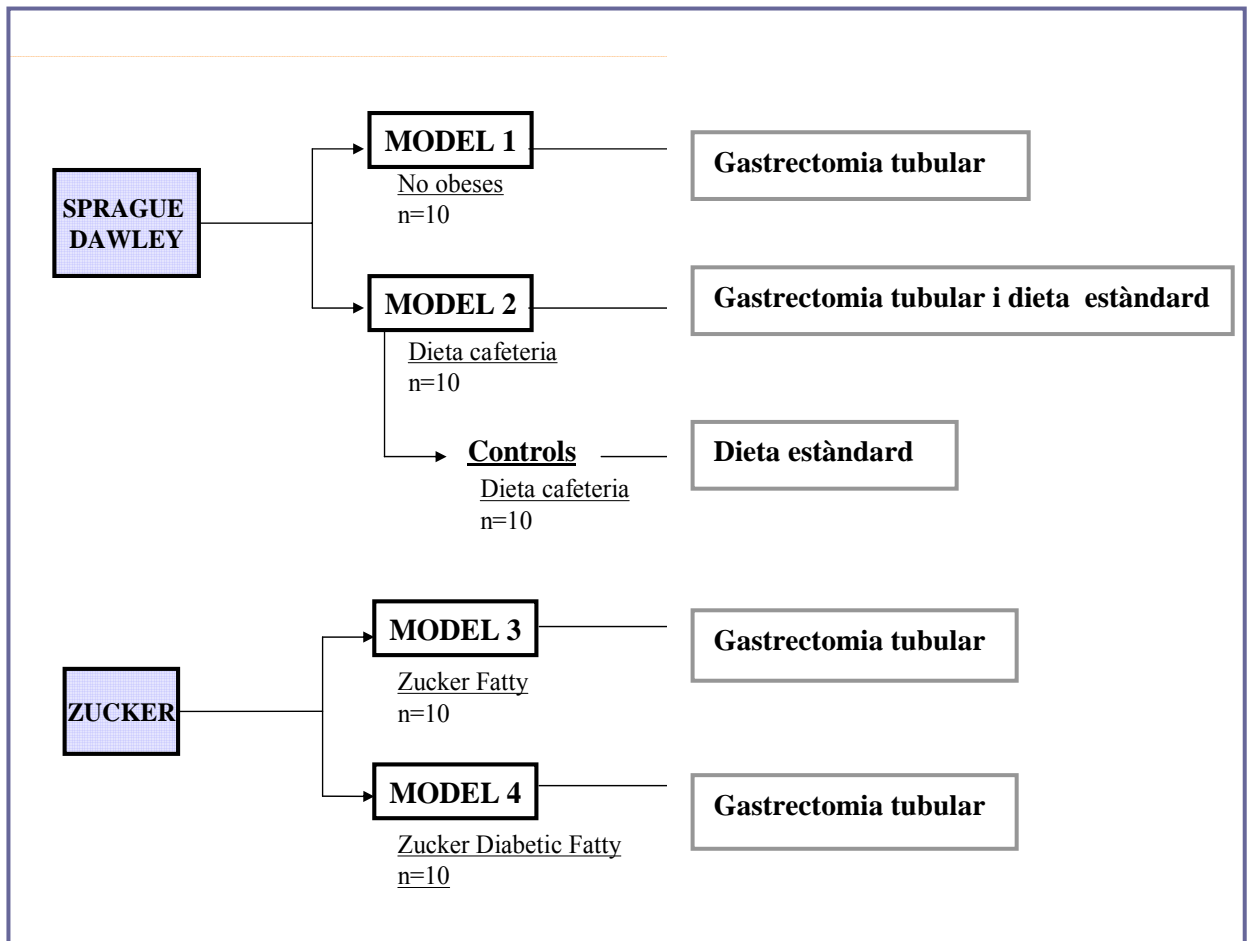


Figura 17: Disseny general

#### 4.2.2- ESQUEMA GENERAL D'ACTUACIÓ

La cronologia dels procediments és la següent (Figura 18):

- Aclimatació / Quarantena. 8 setmanes d'edat. Durada d'una setmana.
- Primer control glucèmic i obtenció de mostra basal de sang via vena jugular externa: 11 setmanes d'edat.
- Intervenció quirúrgica: Final de les 12 setmanes d'edat
- Segon control glucèmic: Setmana 13 d'edat
- Tercer control glucèmic i obtenció de mostres de sang finals per accés a vena jugular externa contralateral i sacrifici. 14 setmanes d'edat.

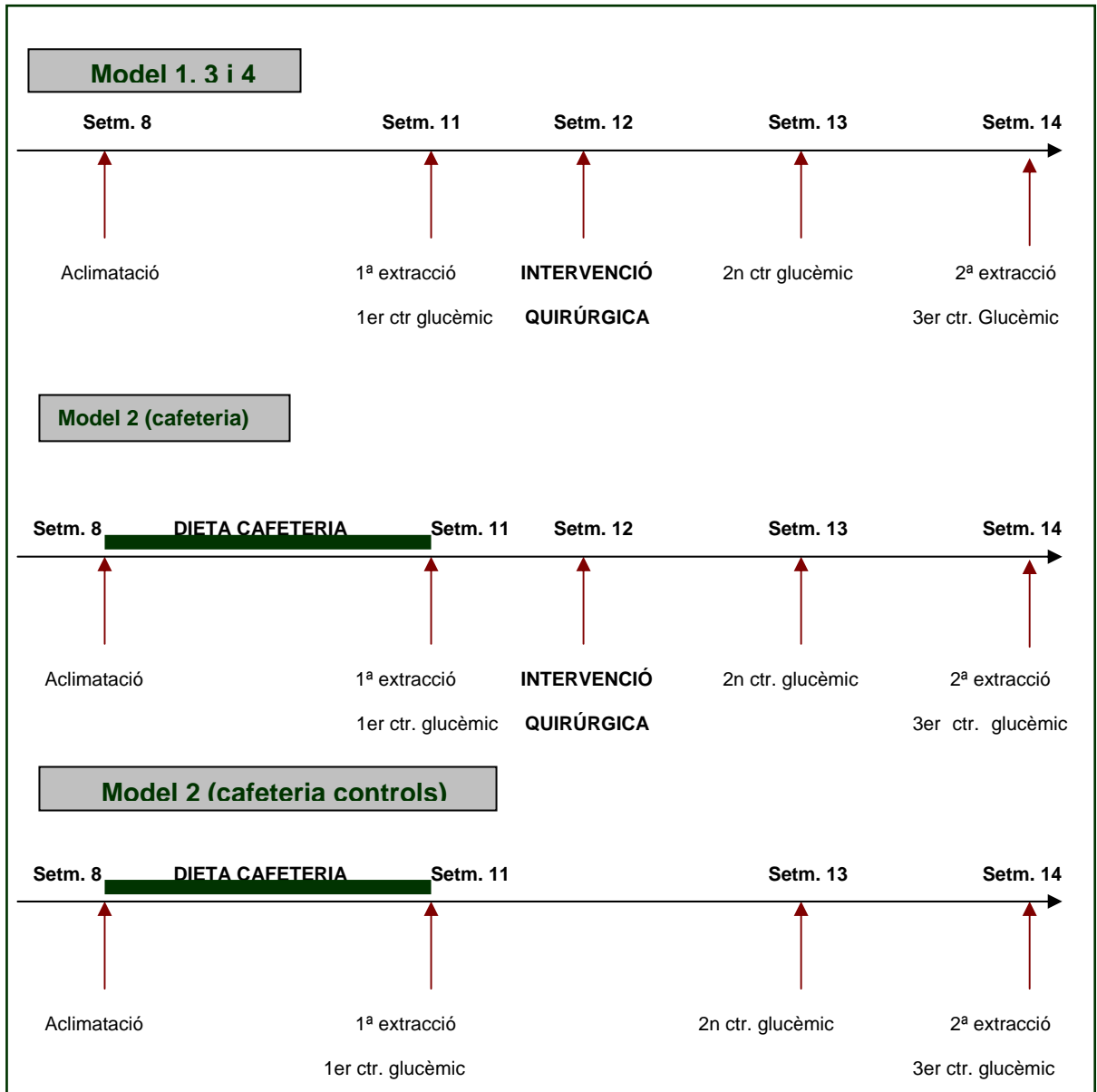


Figura 18: Cronologia dels procediments

L'esquema d'actuació ha estat el següent:

### **Prèviament a la intervenció:**

Durant la segona setmana d'establació prèvia a la cirurgia, es procedirà a l'extracció de sang a cada animal per punció a vena jugular externa (1.5ml) per tal de determinar els paràmetres de referència preintervenció Glucosa, GLP-1, Grelina total i Insulina.

Es determinarà el pes de l'animal diàriament els 10 dies previs a la intervenció. Així mateix es controlarà diàriament el volum d'ingesta mitjançant la quantitat de pinso ingerit.

### **Dia de la intervenció:**

Determinació del pes de l'animal. Dejú de 8 hores. Aigua *ad libitum* fins 1 hora abans de la intervenció.

La intervenció es realitzarà per laparotomia mitjana i segons tècniques estandaritzades per aquest tipus d'animals. El material quirúrgic està adequat al tamany dels animals, així com l'espai físic durant la intervenció i les condicions d'esterilitat adequades de l'utilatge i del camp operatori.

### **Posteriorment a la intervenció**

Dieta líquida durant les 72 hores posteriors a la intervenció quirúrgica. Després els animals rebran alimentació amb pinso estàndard i aigua *ad libitum*. Es realitzen posteriorment durant 15 dies determinacions diàries del pes i de la ingesta.

Determinació de la glucèmia a la setmana de la intervenció per obtenció sanguínia de la vena coccígia de la cua. Mesura per glucòmetre Menarini® (unitats en mg/dl). Dejú de 6-8 hores

Als 15 dies de la intervenció quirúrgica s'obtiniran de nou mostres de sang per via jugular contralateral a la primera extracció, per tal d'obtenir un segon anàlisi dels paràmetres bioquímics a determinar. Dejú de 6-8 hores

Acte seguit es procedirà al sacrifici de l'animal mitjançant sobredosi d'anestèsics.

### **Model 2 no intervingut (Cafeteria controls)**

En aquestes model s'aplica exactament el mateix protocol d'alimentació que en el model 2 intervingut a partir del dia teòric d'intervenció.

## **4.2.3.- CONDICIONS I CARACTERÍSTIQUES DE L'ESTABULACIÓ**

### **4.2.3.1- Característiques tècniques de l'estabulari**

Els animals s'han allotjat a l'estabulari de la Facultat de Medicina i Ciències de la Salut de Reus (Tarragona) de la Universitat Rovira i Virgili, seguint totes les normes de manipulació i manutenció d'animals (DOGC 2.073 10/07/1995 Llei de protecció d'animals utilitzats per experimentació i d'altres finalitats científiques) referents a la temperatura, llum, menjar, beguda...

A continuació es descriuen les condicions generals d'estabulació i nutricionals utilitzades:

- Cicles Llum/Foscor 12 hores (de 20h. a 8h. foscor). Tª 22 graus centígrads. Humitat relativa entre 40-60%.
- 2 sales de quarantena /aclimatació, magatzem, sala de neteja, dutxa i 2 quiròfans. Un passadís de pressió positiva amb l'accés a les diferents sales: Una sala per conills i/o cobais, 3 sales per rates i ratolins (no barrejats) i una sala de comportament animal.
- Gàbies: Tipus 1000 Panlab® per rata. Cubeta de macroló i reixa d'acer inoxidable electropulida. Mesures internes de la cubeta: 215 x 465 x 145 mm. Superfície basal: 1.000 cm<sup>2</sup> (Figura 19). Llit de viruta de fusta tractada i autoclavada.

## 4.2.4.- CONDICIONS I CARACTERÍSTIQUES NUTRICIONALS

### 4.2.4.1.- Tipus de pinso

De manteniment tipus AO4 de Panlab®.

Energia segons anàlisi: 3173 kcal/kg

Composició qualitativa

Humitat 12 %

Proteïnes 15,4 %

Greixos 2,9 %

Glúcids 60,5 %

- Sucres totals 2,5 %

- Midó 41 %

Fibra 3,9 %

Minerals 5,3 %

### 4.2.4.2.- Aigua: clorada *ad libitum*

### 4.2.4.3.- Dieta de cafeteria

La confecció de la dieta cafeteria s'ha establert mitjançant la composició de cada un dels aliments segons l'etiquetatge dels productes en la proporció adient de cada un d'ells per tal d'aconseguir les proporcions d'hidrats de carboni, proteïnes i greixos desitjats.

Segons aquestes proporcions, la densitat calòrica de la dieta cafeteria administrada ha estat de 6.250 Kcal/Kg.

Consisteix en l'aport de "Mantecadas y sobaos", connes de pernil, paté de porc, salami, cacahuets sense torrar, formatge extra gras, cintes de bacon, barretes energètiques, cereals de blat amb mel. 18-20 gr/dia.

Composició: 45% lípids, 45% carbohidrats, 10% proteïnes que es correspon a d'altres treballs trobats a la literatura<sup>247</sup>.

#### **4.2.4.4.- Dieta líquida**

Administrada durant les primeres 72 hores del postoperatori.

Dieta oral completa, energètica (2 Cal/ml) i proteica (Resource 2.0 ®).

Un combibloc de 200 ml aporta 400 Cal, 18 g de proteïnes i totes les vitamines, minerals i oligoelements imprescindibles en una dieta complerta.

Composició qualitativa:

- Proteïnes: Caseïna 90% i lactoalbúmina 10%
- Greixos: Oli de cànola Omega 6/ Omega 3= 2,5.
- Carbohidrats: Maltodextrines (78%), sacarosa (17 %) i maltosa (5%).
- Exent de: Lactosa, colesterol, purina i gluten.

#### **4.2.5.- VARIABLES DETERMINADES**

##### **4.2.5.1.- Pes**

El pes es determina mitjançant bàscula de precisió digital (1 dècima de gr.) setmanalment desde l'arribada (setmana 8) i de manera diària desde els 10 dies previs a la intervenció. També de forma diària durant els 15 dies posteriors a la intervenció. Unitats en grams.

##### **4.2.5.2.- Volum d'ingesta diari**

Calculat setmanalment desde l'arribada (setmana 8) i diàriament desde els 10 dies previs a la intervenció. També de forma diària durant els 15 dies posteriors a la intervenció. Mesurat en gr. de pinso/dia i en la dieta cafeteria mesurat en gr. de menjar subministrat més els grams de pinso ingerits diàriament. A partir d'aquesta variable s'ha generat la variable definitiva que ens quantifica la ingesta de Kcalories ingerides

#### 4.2.5.3.- Glucèmies basals

Glucòmetre Menarini A. Diagnòstics "Glucocard Memory 2 ". Unitats en mg/dl.

#### 4.2.5.4.- Insulinèmia basal

Sensitive Rat Insulin RIA Kit (Linco ®)

Processament del Radioimmunoassaig a la Unitat d'obesitat de l'Hospital Clínic de Barcelona adscrit a la Universitat de Barcelona.

#### 4.2.5.5.- Grelina total basal

Ghrelin (total) RIA Kit (Linco ®)

Processament del Radioimmunoassaig a la Unitat d'obesitat de l'Hospital Clínic de Barcelona adscrit a la Universitat de Barcelona.

#### 4.2.5.6.- GLP-1 actiu basal

*Glucagon-Like Peptide-1 (Active) RIA kit* (Linco ®). Processament del Radioimmunoassaig a la Unitat d'obesitat de l'Hospital Clínic de Barcelona adscrit a la Universitat de Barcelona.

### 4.2.6.- VARIABLES GENERADES

#### 4.2.6.1.- Excés de pes perdut

Variació de pes observat / Excés de pes<sup>248</sup>

$(\text{Pes inicial} - \text{pes actual} / \text{pes inicial} - \text{pes ideal}) \times 100$

#### 4.2.6.2.- Excés de pes perdut corregit per la per l' edat:

És el % d'excés de pes perdut tenint en compte la variació d'excés de pes deguda a l' edat.

$$(Excés\ de\ pes\ inicial - Excés\ de\ pes\ final / Excés\ de\ pes\ inicial) \times 100$$

Essent:

- Excés de pes inicial = Pes inicial – pes ideal a l'inici
- Excés de pes final = Pes final – pes ideal final

#### 4.2.6.3.- % de pes perdut:

$$(Pes\ inicial - Pes\ final / pes\ inicial) \times 100$$

#### 4.2.6.4.- % de pes perdut respecte a la variació de pes teòric degut a l'edat

Mostra la disminució de pes en % respecte als valors teòrics deguts a l'edat. Aquesta variable vol suprimir l'efecte que té l'edat sobre el pes en aquests animals mostrant només les variacions degudes a la intervenció.

$$\% \text{ de pes perdut} - \% \text{ Variació de pes teòric}$$

Essent:

% Variació de pes teòric =

$$(Pes\ teòric\ inicial - Pes\ teòric\ final) / Pes\ teòric\ inicial \times 100$$

PES (gr.)	SD	ZUCKER FATTY	ZDF
12 Setm.	403	404 Pes ideal: 315	350 Pes ideal: 320
14 Setm.	433	452 Pes ideal: 340	365 Pes ideal: 345

**Taula 4.2.6.1.-** Pes teòric i ideal de les rates segons els models.

Les dades han estat subministrades per cortesia de *Charles River Laboratoris*

#### 4.2.6.5.- Kcal ingerides

- **Pinso estàndard:** Quantitat de pinso estàndard ingerit el gr./dia X 3.173 (Kcal/gr. de pinso)
- **Dieta cafeteria:** Quantitat de pinso estàndard ingerit el gr./dia X 3.173 (Kcal/gr. de pinso) + grams de dieta cafeteria ingerits/dia X 6.25 (Kcal/gr. de dieta cafeteria) essent les Kcal de la dieta cafeteria calculades a partir de la composició de la mateixa.

#### 4.2.7.- PROTOCOL D'ANESTÈSIA I SACRIFICI

Totes les intervencions quirúrgiques i les extraccions de sang s'han realitzat sota anestèsia general induïda per fàrmacs. S'ha administrat anestèsia per injecció intramuscular de Zoletil 20 ® a una dosi de 20 mg/Kg i Atropina a una dosi de 0,01mg/kg. El Zoletil® està format per la combinació de Tiletamina i Zolazepam. La Tiletamina és un derivat de la família de les fenciclidines. Aquestes produeixen una anestèsia tipus dissociativa, on es mantenen els reflexos de la deglució a diferència dels altres anestèsics, però produint un estat de catalèpsia en 3-5 minuts. El Zolazepam és un derivat de les benzodiacepines, el qual produeix el

grau de relaxació muscular necessari i que amb la Tiletamina per si sol no s'aconsegueix. Aquesta associació produeix una analgèsia adequada i, juntament amb la Ketamina (fenciclidina) associada a la Xilacina ( $\alpha 2$  agonista adrenèrgic), són una de les opcions que en l'actualitat es recomanen com a protocol d'inducció anestèsica<sup>249</sup>.

Durant l'acte operatori, en cas necessari, s'ha mantingut l'anestesia quirúrgica mitjançant un 50% de la dosi inicial de l'associació indicada de forma intramuscular. Durant l'etapa final, després de la segona extracció sanguínia s'ha procedit al sacrifici de l'animal mitjançant sobredosi de l'associació emprada per la inducció anestèsica (Zoletil®).

#### **4.2.8.- MATERIAL QUIRÚRGIC**

Per a la realització de les intervencions quirúrgiques i obtenció de mostres de sang és necessari el material següent:

##### **4.2.8.1.- Gastrectomia Tubular**

- Tisores de Mayo
- Tisores de Metzemaum
- Tisores fines corbes de microcirurgia
- Pinces rectes amb dents
- Dues pinces de dissecció fines rectes d'Adson
- Pinces fines corbes
- Pinces fines rectes de microcirurgia
- Quatre pinces hemostàtiques de Halsted-Mosquito corbes
- Dos "Bulldogs"
- Portaagulles de Mayo
- Dos separadors de Farabeufs
- Fils de sutura:
  - Seda 4/0 i 6/0 per lligadures
  - Polipropilè monofilar per la sutura gàstrica

## Àcid Poliglicòlic 3/0 per tancament de laparotomia

### 4.2.8.2.- Obtenció de mostres de sang

- Catèter de silicona (Silastic®) de 0.05 cm de diàmetre interior i 0.1 cm de diàmetre exterior. Tractat amb EDTA per recollida amb pipeta a partir d'un tub de recollida de sang amb buit Vacutainer® (per evitar una prematura coagulació de la sang)
- Tubs de recollida de mostra de sang de 3cc amb buit i tractats amb EDTA
- Connectors de plàstic i agulles sistema Vacutainer®
- Tubs d'Eppendorf
- Com a material complementari indispensable:
  - Gasses hidròfiles 20 x 20 cm
  - Xeringues de 1 i 2cc amb agulla de 25 G
  - Sèrum fisiològic
  - Guants de vinil (sense talc)
  - Focus de llum halògena de 100 Watts
- Microscopi estereoscòpic quirúrgic

### 4.2.9.- CANULACIÓ DE LA VENA JUGULAR EXTERNA PER L'OBTENCIÓ DE SANG

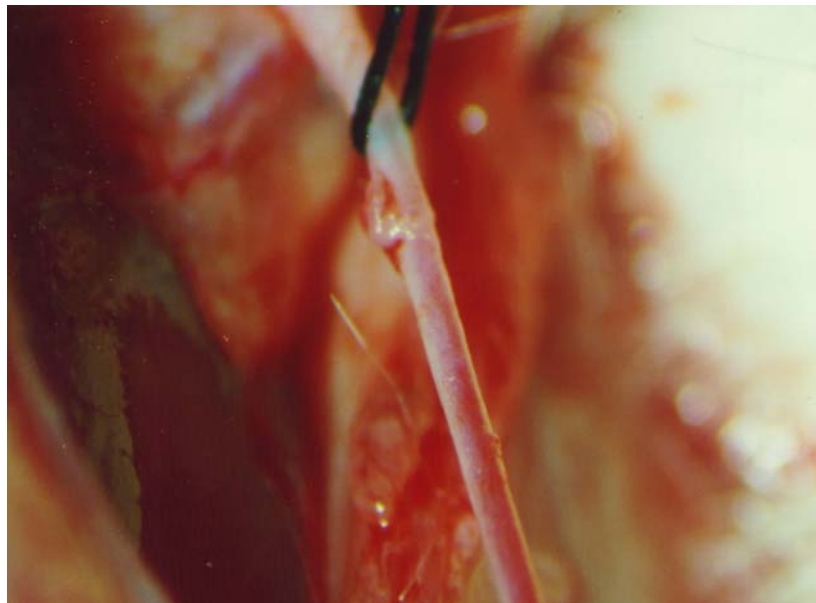
Les extraccions sanguínies s'han realitzat al laboratori de Cirurgia Experimental de la Unitat de Cirurgia de la Facultat de Medicina i Ciències de la Salut de Reus (Tarragona) de la Universitat Rovira i Virgili.

Amb l'animal anestesiàt i en decúbit supí es realitza una petita incisió làterocervical dreta o esquerra (Figura 19) i es procedeix a la dissecció de la vena jugular externa i lligadura proximal (Figura 20). Sota la magnificació 2x del microscopi estereoscòpic es practica la venotomia i canulació amb el catèter de silicona (Figures 21 i 22), tot obtenint per aspiració de buit amb el sistema Vacutainer® dues mostres d'1.5 cc de sang cada una que es col·lecten en dos tubs refredats amb gel.

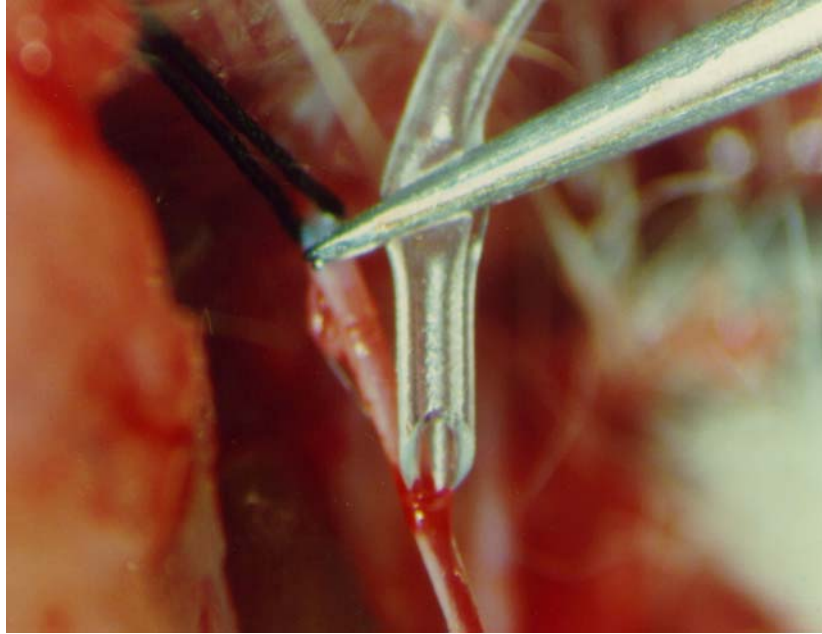


**Figura 19:** Dissecció làterocervical esquerra

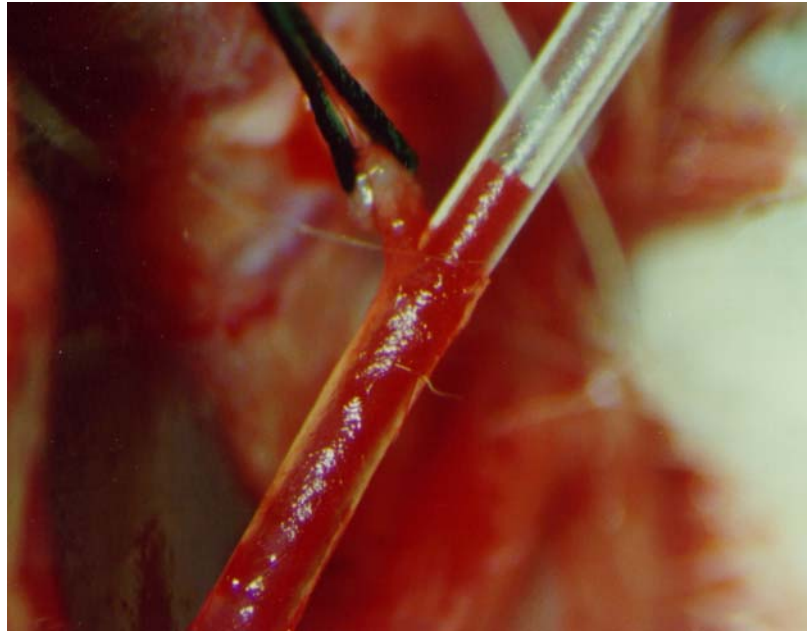
Finalitzada l'extracció es retira el catèter i es lliga la vena distalment amb seda 4/0 i es tanca la pell amb sutura discontinua d'àcid poliglicòlic. Per afavorir la reposició de la volèmia, a l'animal se l'injecten 3 cc de sèrum fisiològic via subcutània a la regió dorsal del llom.



**Figura 20:** Dissecció de la vena jugular externa



**Figura 21:** Canulació de vena jugular externa



**Figura 22:** Extracció de sang

#### 4.2.10.- OBTENCIÓ DE SANG DE LA VENA COCCÍGIA DE LA CUA

Amb l'animal dins un sistema d'immobilització (gàbia tubular), d'on queda la cua per fora per poder-la manipular, apliquem un torniquet de goma a la base de la cua obtenint una ingurgitació de les venes. Amb una agulla de 22 G es procedeix a punxionar la vena coccígia obtenint una gota que permet la determinació de glucèmia al moment (Figura 23).



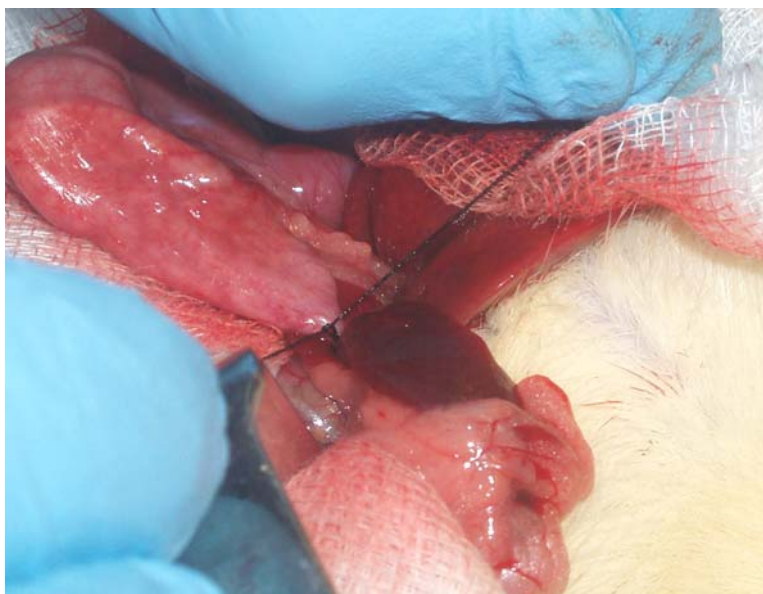
**Figura 23:** Glucèmia de sang de la vena coccígea de la cua

#### 4.2.11.- DESCRIPCIÓ DE LA INTERVENCIÓ QUIRÚRGICA

Les intervencions quirúrgiques s'han realitzat al laboratori de Cirurgia Experimental de la Unitat de Cirurgia de la Facultat de Medicina i Ciències de la Salut de Reus (Tarragona) de la Universitat Rovira i Virgili. A continuació es descriu de forma detallada la gastrectomia tubular i les maniobres que s'han realitzat per la mateixa.

## GASTRECTOMIA TUBULAR

Dejú de l'animal de 6-8 hores. Prèvia anestèsia i en decúbit supí, es practica una laparotomia mitjana de 4 cm en sentit craneo-caudal des de l'apèndix xifoides. Es col·loquen els separadors de Farabeuf, s'identifiquen les estructures i es tracciona suaument l'estómac des del cos per tal d'alliberar-ho del fetge, quin lòbul esquerre el cobreix en gran part, i seccionar els delicats lligaments gastro-hepàtics i gastro-epiplòics. Per a la dissecció de la corbadura major en l'extensió necessària per a la gastrectomia cal la lligadura amb seda 6/0 de vasos curts cap a la melsa i de vasos gastro-epiplòics de la regió de l'antra (Figura 24).

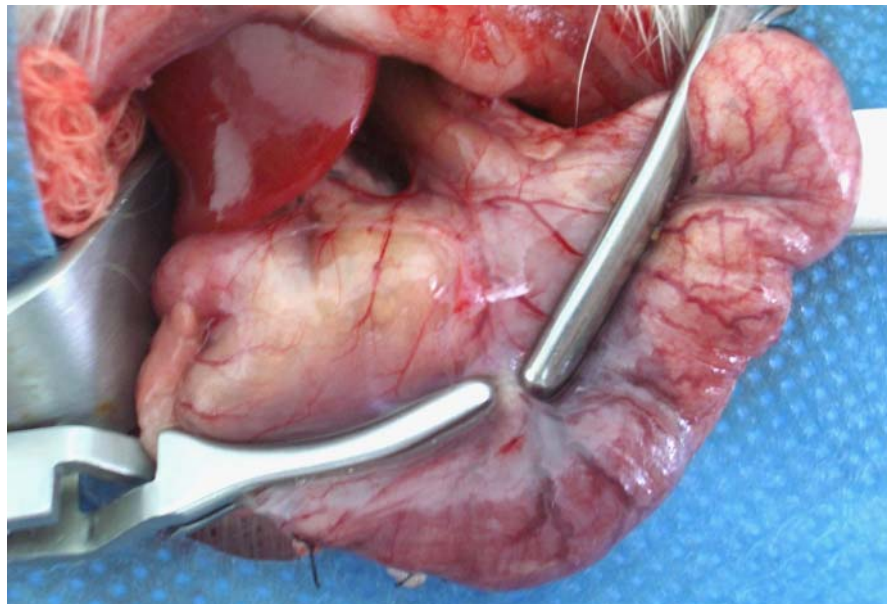


**Figura 24:** Lligadura de vasos curts

Amb aquesta disposició es defineix la línia d'incisió per a la gastrectomia tubular longitudinal que abastarà tot el rúmen i gran part del fundus gàstric i es col·loquen dos pinces tipus "Bulldog" que limitaran la sortida del contingut gàstric durant la sutura posterior (Figures 25, 26 i 27).



**Figura 25:** Preparació de la corbadura major de l'estómac per a la gastrectomia tubular

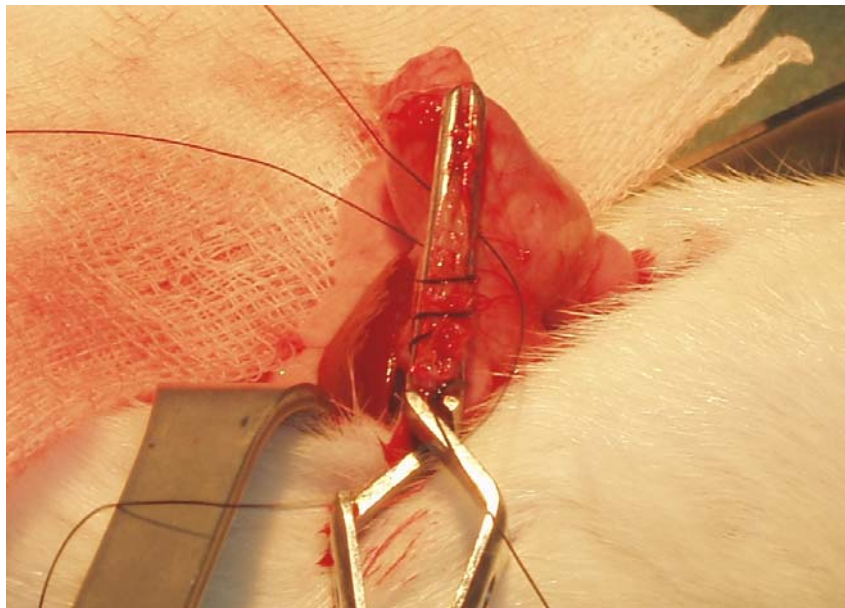


**Figura 26:** Col·locació dels Bulldogs

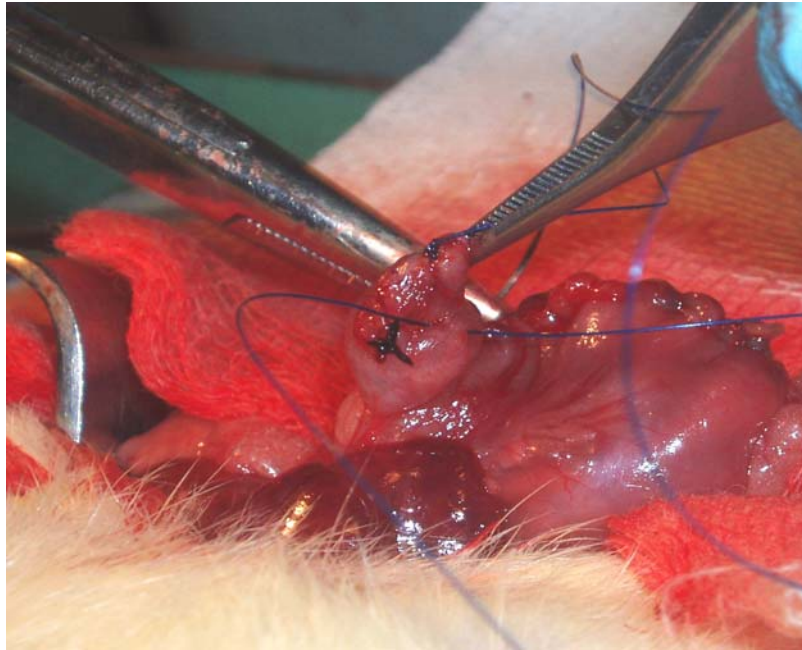


**Figura 27:** Gastrectomia tubular

Realitzada l'exèresi es procedeix al tancament mitjançant una doble línia de sutura continua de fundus a antre amb polipropilè de 5/0 (Figures 28 i 29).

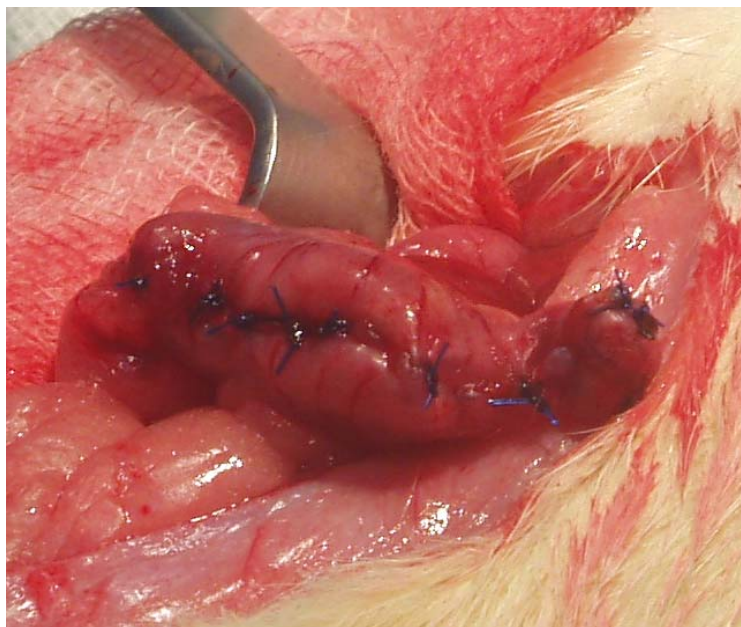


**Figura 28:** Sutura contínua del remanent gàstric



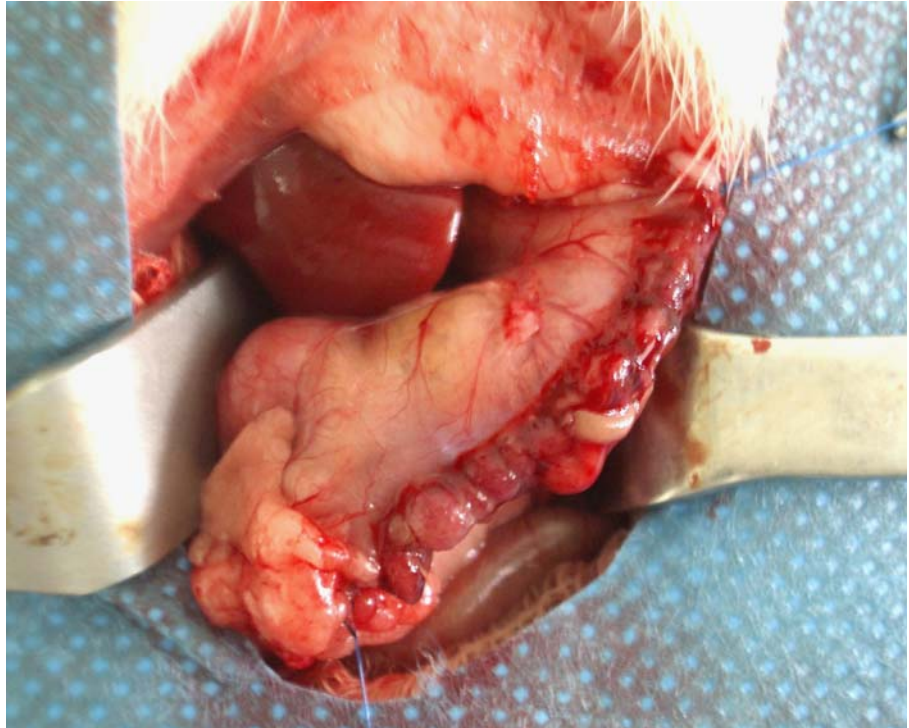
**Figura 29:** Sutura contínua del remament gàstric (visió lateral)

Un cop realitzada la sutura contínua es procedeix a aplicar de 5 a 6 punts de reforç a la nova corbadura (Figura 30). L'estanqueïtat es comprova per simple pressió o bé es pot injectar sèrum fisiològic a través d'una sonda orogàstrica.



**Figura 30:** Aplicació de punts de reforç

Comprovada l'hemostàsia es restableixen les estructures a la seva posició anatòmica i es procedeix al tancament de la laparotomia en dues capes, muscular i pell, amb sutura continua d'àcid poliglicòlic 3/0. L'aspecte tubular final de la gastrectomia es mostra a la figura 31.

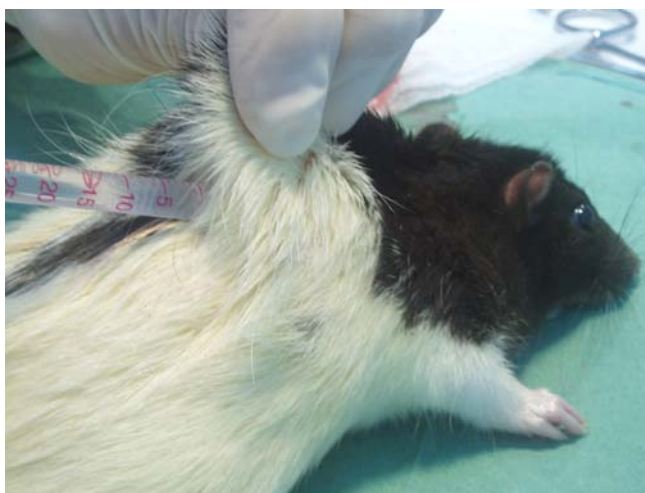


**Figura 31:** Aspecte final de la gastrectomia tubular

#### 4.2.12.- CURES POSTOPERATÒRIES

Dieta absoluta el dia de la intervenció. Per facilitar la hidratació de l'animal durant el postoperatori, s'injecten 5 cc de sèrum glucosat 10% (rates ZDF) i glucosalí al 5% a la resta d'animals cada 24 hores durant les primeres 48 hores (Figura 32).

Durant les primeres 72 hores els animals reben dieta líquida, introduint-se posteriorment el pinso estàndard. Durant tot el curs postoperatori, se'ls ha subministrat aigua clorada *ad libitum*. S'han realitzat controls de la ferida de laparotomia amb cures tòpiques amb povidona iodada si ha precisat.



**Figura 32:** Injecció de sèrum subcutani

#### 4.2.13.- PROCESSAMENT DE LES MOSTRES

El processament de les mostres sanguínies desde la seva extracció fins a la seva congelació a  $-70^{\circ}$  C, s'ha realitzat al laboratori de cirurgia experimental de la Unitat de Cirurgia de la Facultat de Medicina i Ciències de la Salut. Totes les extraccions de sang s'han realitzat en condicions de fred, mantenint els tubs de buit i tots els ependofs en gel tal i com precisa la Grelina total i el GLP-1, ja que

es tracta de molècules molt termolàbils. La centrifugació emprada, també ha estat en condicions de refrigeració (2-4°C).

La determinació i processament de les mostres per a Radioimmunoassaig s'ha realitzat al Laboratori de la Unitat d'Obesitat, del Departament d'Endocrinologia i diabetis de l'Hospital Clínic Universitari de Barcelona. A continuació es mostra el protocol de processament de la sang seguit per cadascuna de les hormones que s'han determinat. L'esquema general es mostra a continuació a la figura 33.

## **INSULINA**

- Plasma necessari: 120 µl
- Extracció de sang total (0,5-1 ml) en un tub amb EDTA com a anticoagulant.
- Centrifugar el més aviat possible a 1.000 xg durant 15 minuts i a 4°C.  
(Si la centrifugació no és immediata, guardar el tub a la nevera)
- Recollir el plasma en un tub. Identificar el tub i congelar a -70°C.
- Radioimmunoassaig amb al·liquota doblada. Kit específic per Insulina plasmàtica de rata Linco®. El límit de detecció és de 93 pg/ml.

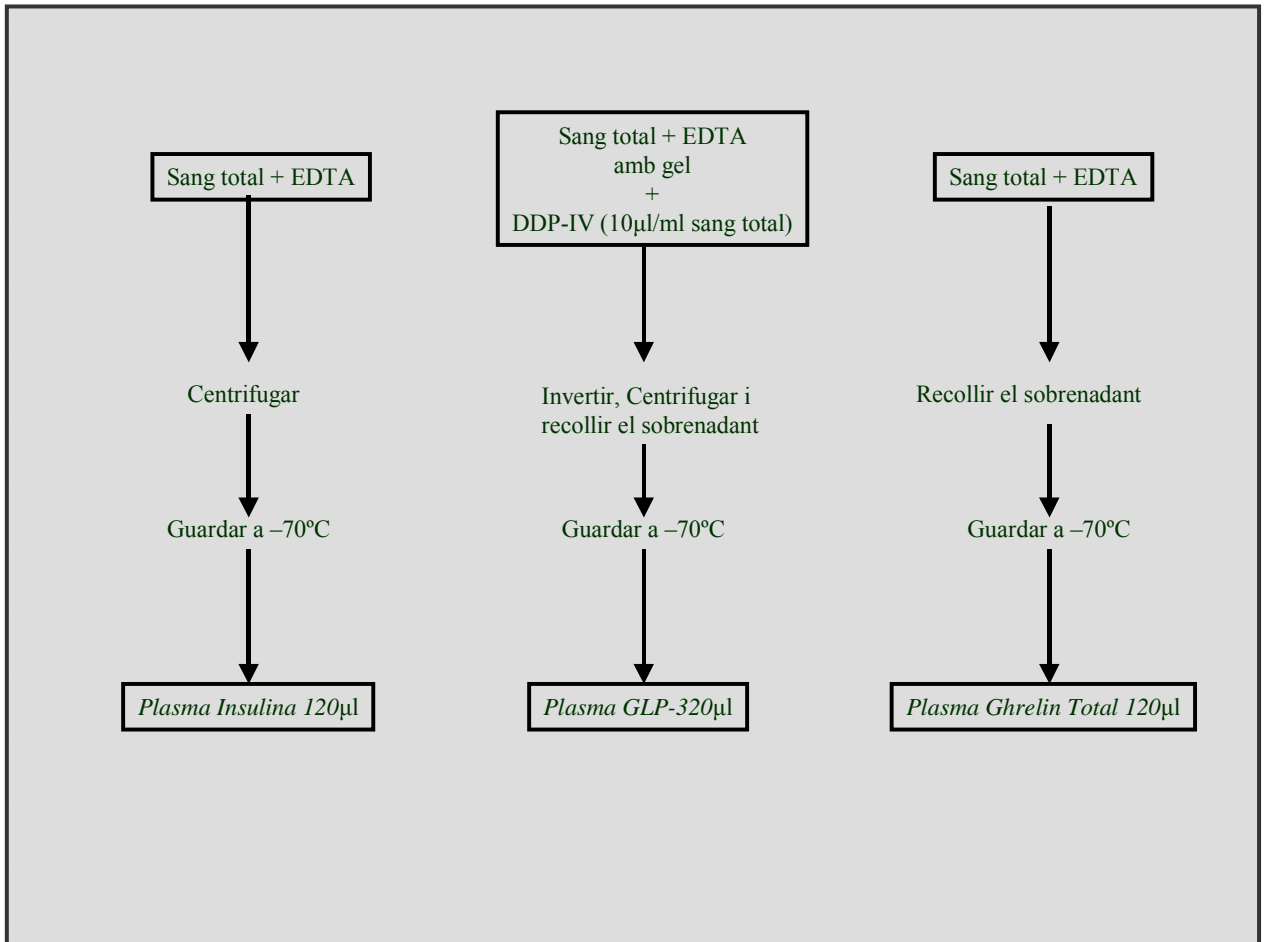
## **GRELINA TOTAL**

- Plasma necessari: 120 µl
- Extracció de sang total (0,5-1 ml) en un tub amb EDTA com a anticoagulant.
- Centrifugar el més aviat possible a 1.000 xg durant 15 minuts i a 4°C.  
(Si la centrifugació no és immediata, guardar el tub a la nevera)
- Recollir el plasma en un tub. Identificar el tub i congelar a -70°C.
- Radioimmunoassaig amb al·liquota doblada. Kit específic per Grelina plasmàtica de rata Linco®. El límit de detecció és de 0,02 ng/ml.

## GLP-1

Aquesta és una molècula molt inestable. La mostra ha de tractar-se sempre en gel. Per a l'extracció de plasma, la sang total s'ha de tractar primer amb un inhibidor (Dipeptidil dipeptidasa-DDP-IV) en el moment de l'extracció. La Dipeptidil peptidasa IV és una amino peptidasa present al sèrum que causa la degradació d'algunes hormones com el GLP-1. Aquest inhibidor evita aquesta degradació.

- Plasma necessari: 320 µl
- Extreure la sang en un tub amb EDTA com a anticoagulant, prèviament refredat a la nevera i mantingut en gel durant l' extracció .
- Posar el tub amb gel e immediatament (< 30 segons) afegir l'inhibidor DDP-IV (Linco ® ): 10 µl de DDP-IV per 1 ml de sang total. DPP-IV inhibitor (Linco Research Catalog # DPP4 (1ml))
- Invertir el tub per tal de mesclar-ho
- Centrifugar immediatament a 1000 xg durant 10 minuts en una centrifuga refrigerada (2-4°C). Si no pot ser immediatament, deixar el tubs en gel i centrifugar dins de l'hora de l'extracció.
- Recollir el plasma en un tub. Identificar el tub i congelar a -70°C.
- Radioimmunoassaig amb al·liquota doblada. Kit específic per GLP-1 plasmàtic de rata Linco®. El límit de detecció és de 1 pmol/ml.



**Figura 33:** Esquema del processament de les mostres

#### 4.2.14.- ANÀLISI ESTADÍSTIC DE LES DADES

##### 4.2.14.1.- Justificació del nombre de casos per grup ( $n$ ) :

Pel càlcul del nombre de rates a intervenir s'han utilitzat les fórmul·les corresponents a la comparació de mitjanes per a dades aparellades i l'anàlisi de la variança per a cada una de les principals variables (pèrdua de pes, variacions dels nivells d'enteroglucagó, disminució dels nivells de glucosa i variació dels valors de Grelina).

Per una potència mínima d'un 80% i alfa de 0.05, escollim el valor que precisa de major  $n$  per la seva significació ha estat la pèrdua de pes (amb una  $n$  total de 10), quedant d'aquesta manera incloses de forma suficient les altres variables a estudiar. Tanmateix totes les variables s'han sotmès als esmentats anàlisis per les seves variacions estàndard segons el programa estadístic Sample Power 2.0.

#### 4.2.14.2.- Anàlisi dels resultats

L'estratègia que s'ha seguit en l'anàlisi estadístic dels resultats ha estat diferent si es tractava de l'anàlisi de les diferents variables dintre de cada model i la comparació dels resultats dels diferents models.

Per la comparació de mitjanes dintre d'un mateix model (models 1,2,3,4) s'ha aplicat la  $t$  de Student-Fisher amb  $n-1$  graus de llibertat en el supòsit que la població de la variable *diferència* segueixi una llei normal. En els casos en els que no es compleix aquest supòsit de normalitat, s'aplica la prova no paramètrica de  $W$  de Wilcoxon per a dades aparellades.

Per a la comparació de dues variables quantitatives s'ha utilitzat el coeficient de correlació de Pearson.

En el cas de comparacions de mitjanes d'una variable en dos models diferents s'ha aplicat la  $t$  de Student-Fisher per a mostres independents sempre que s'ha complert la hipòtesi que les dues mostres segueixen una llei normal per a la variable estudiada i d'igualtat de variàncies. En els casos en els que no s'han complert aquests supòsits, s'ha aplicat la prova no paramètrica de  $W$  de Wilcoxon per a mostres independents.

Per a la comparació de morbi-mortalitat post-quirúrgica s'ha utilitzat la  $X^2$  (comparació de proporcions).

Per l'anàlisi de les dades s'ha utilitzat el programa estadístic SPSS-PC 13.1.

## **5.- RESULTATS**

## 5.1.- EVOLUCIÓ DEL PES ABANS I DESPRÉS DE LA INTERVENCIÓ

### 5.1.1.- MODEL 1 (SPRAGUE DAWLEY)

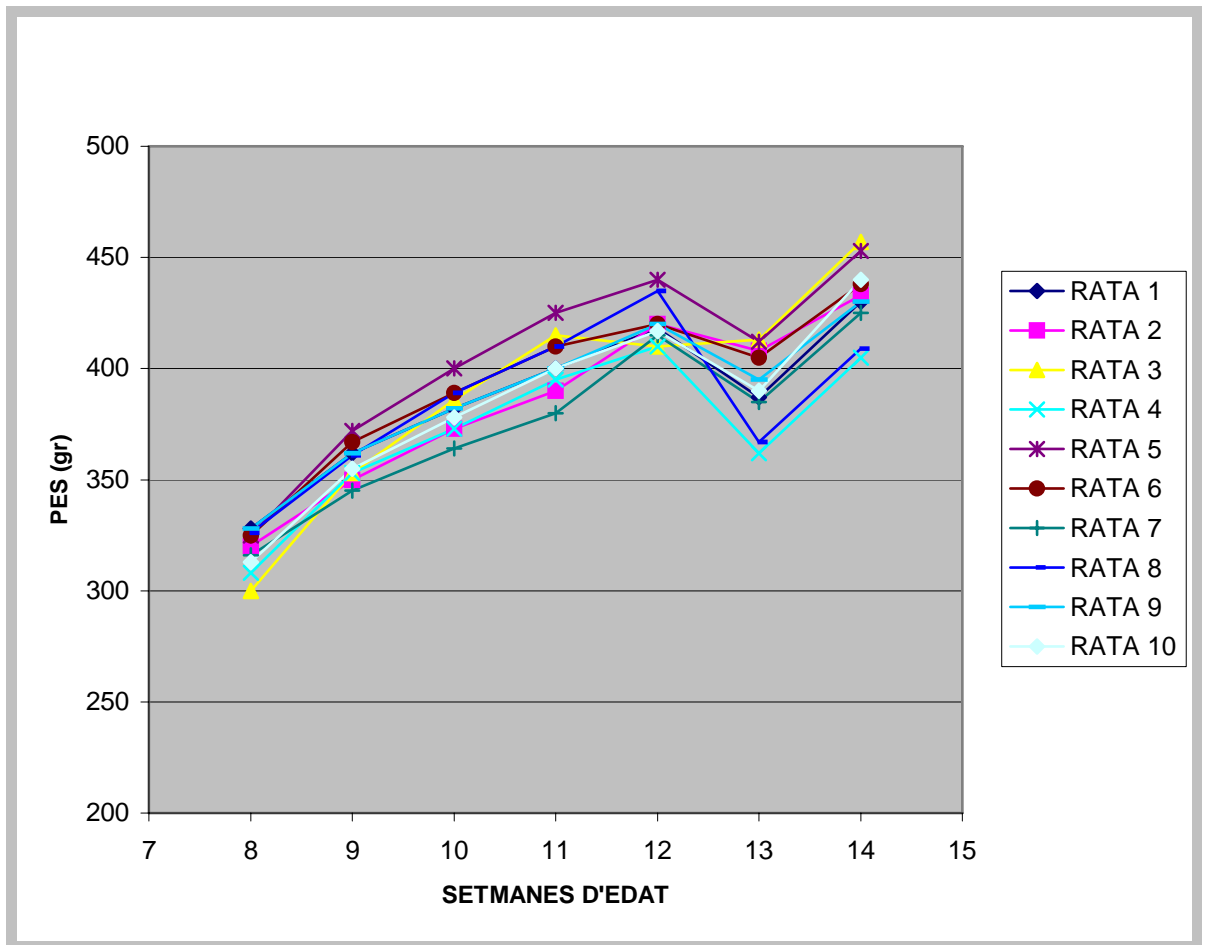
A la gràfica 5.1.1.1, es mostra l'evolució del pes de cada una de les 10 rates Sprague Dawley no sotmeses a dieta cafeteria des del dia de la incorporació a l'estudi fins a la setmana 14 (sacrifici).

Els valors de les mitjanes del pes per aquest grup s'exposen a la taula 5.1.1.1 on s'observa un augment progressiu del pes fins a la setmana de la intervenció el qual es correspon amb els augments estàndard per aquest tipus de rates (veure gràfica 5.3.3); és dir, amb l'augment de pes propi de l'edat.

En la gràfica 5.1.1.2 es mostra la evolució del pes per dies postintervenció d'aquest grup observant-se una pèrdua de pes progressiva postintervenció amb un punt màxim de pèrdua de pes que s'estableix el dia quart després de la intervenció quirúrgica (taula 5.1.1.2).

La pèrdua de pes observada a la setmana 13 es estadísticament significativa ( $p < 0.05$ ) però es recupera a la setmana 14 on s'observa un augment de pes mot superior (40 gr.) al que es mostra entre la setmana 11 i 12 (18 gr.). Si comparem aquests augments de pesos entre la setmana 11-12 i 13-14, s'estableixen diferències estadísticament significatives. Aquestes diferències s'estableixen entre el dia 4 postintervenció i el dia 15. En aquests 11 dies es produeix un augment de pes de 62 gr. de mitjana (taula 5.1.1.2).

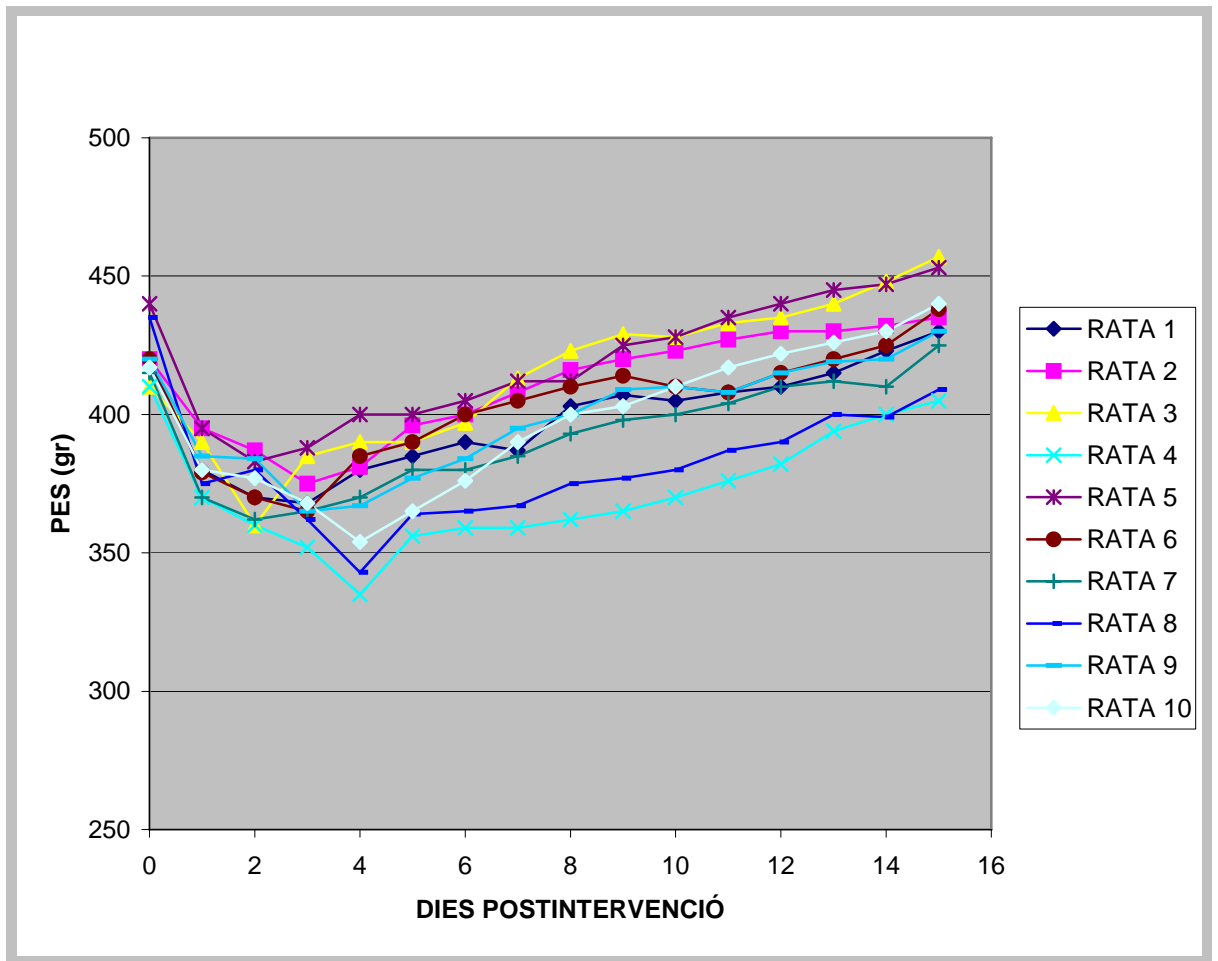
Aquesta recuperació ponderal a partir de la setmana 13, fa que s'arribin als de nou als nivells preoperatoris, i aquesta recuperació situa als animals a la mateixa mitjana de pes de les rates Sprague Dawley no intervingudes per la mateixa edat (14 setmanes) (veure gràfica 5.3.3).



Gràfica 5.1.1.1.- Evolució del pes pre i postintervenció (setmanes). Model 1 Sprague Dawley

PES (gr.)	8 SETM	9 SETM	10 SETM	11 SETM	12 SETM	13 SETM	14 SETM
Mitjana	318.9	357.9	381.6	402.5	420.5	392.4	432.0
D.S.	9.4	8.2	10.2	12.9	9.7	17.8	16.6

Taula 5.1.1.1.- Mitjanes i DS del pes per setmanes



Gràfica 5.1.1.2.- Evolució del pes postintervenció (dies). Model 1 Sprague Dawley

PES (gr.)	DIA IQ	DIA 4 (valor mínim)	DIA 15
Mitjana	420.5	369.3	432.2
D.S.	9.7	10.7	16.6

Taula 5.1.1.2.- Mitjanes i DS del pes per dies màxim, mínim i final

### **5.1.2.- EVOLUCIÓ DEL PES ABANS I DESPRÉS DE LA INTERVENCIÓ: MODEL 2 (SPRAGUE DAWLEY CAFETERIA)**

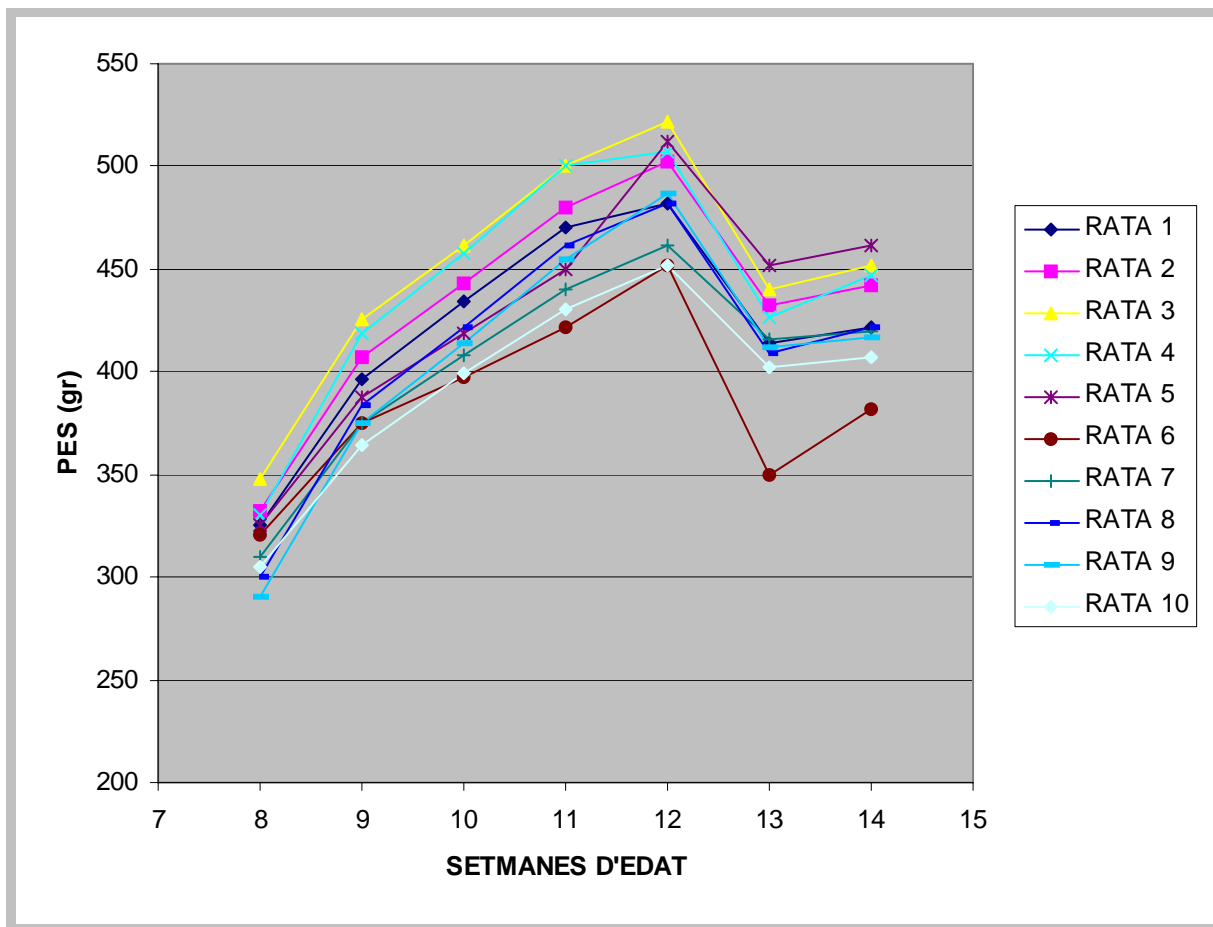
A la gràfica 5.1.2.1, es mostra l'evolució del pes de cada una de les 10 rates Sprague Dawley sotmeses a dieta cafeteria des del dia de la incorporació de l'estudi fins a la setmana 14 (sacrifici).

Els valors de les mitjanes del pes per aquest grup s'exposen a la taula 5.1.2.1 on s'observa un augment progressiu del pes fins a la setmana de la intervenció molt superiors als que es correspondrien pels augments estàndard per aquest tipus de rates (veure gràfica 5.3.3). A la gràfica 5.1.2.2 es mostra l'evolució del pes per dies postintervenció d'aquest grup observant-se una pèrdua de pes progressiva postintervenció amb un punt màxim de pèrdua de pes que s'estableix el dia quart després de la intervenció quirúrgica (taula 5.1.2.2).

La pèrdua de pes observada a la setmana 13 es estadísticament significativa ( $p < 0.05$ ) i mostra un augment lleuger a la setmana 14 que no és estadísticament significatiu. Si comparem els augments de pesos entre la setmana 11-12 (26 gr.) i 13-14 (12 gr.), s'estableixen diferències estadísticament significatives. L'augment de pes postintervenció és significativament inferior.

Si calculem la màxima recuperació de pes que s'estableix entre el dia 4 postintervenció i el dia 15, aquesta és de 30 gr. (taula 5.1.2.2), i es mostra estadísticament significativa encara que es situa a la meitat de l'observada al model 1 per aquest mateix període de temps. Aquesta petita recuperació ponderal a partir de la setmana 13 no aconsegueix que s'arribin als nivells preoperatoris.

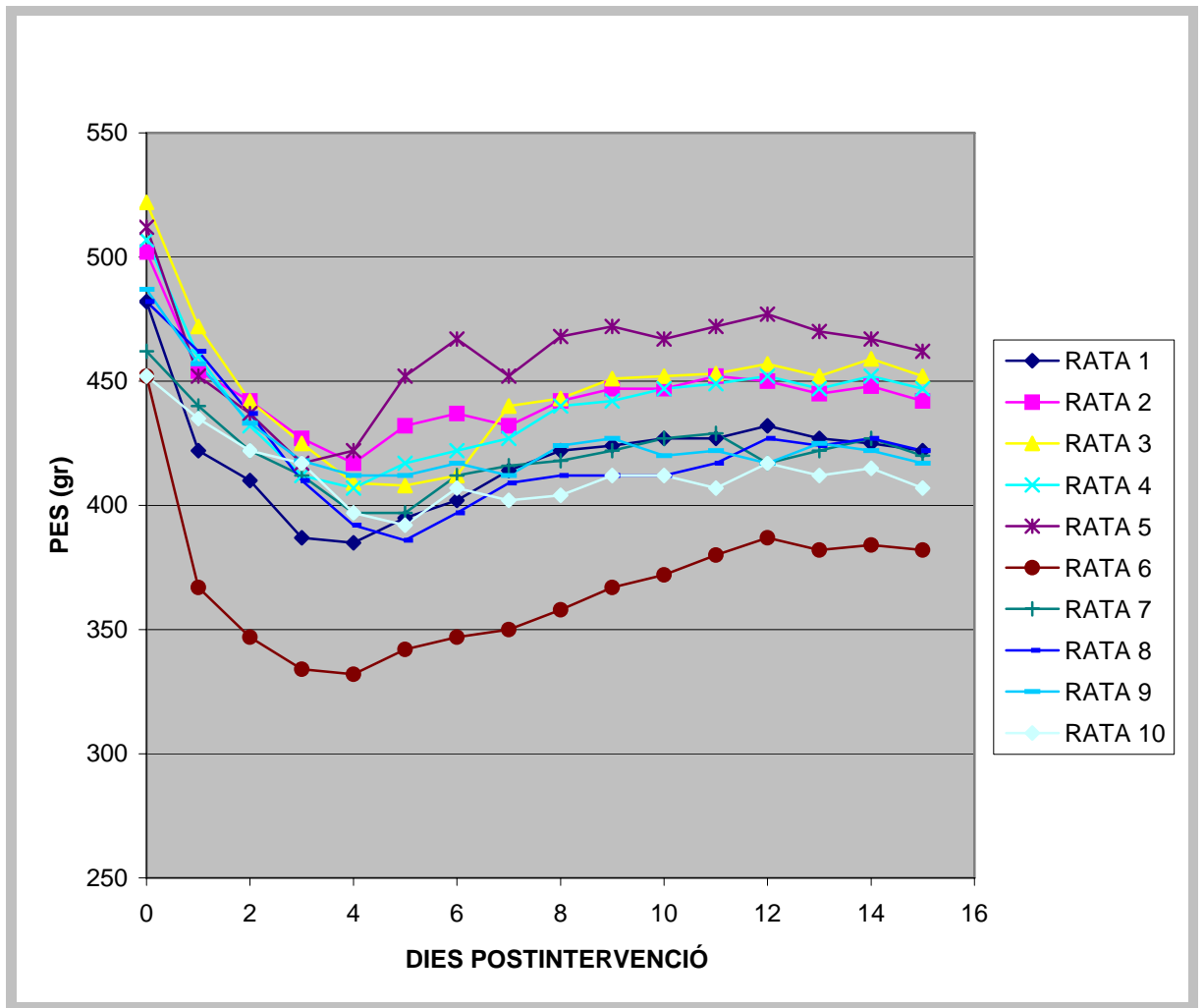
La pèrdua de pes postintervenció fa que les rates Sprague Dawley obesas per dieta cafeteria, es col·loquin a la mateixa mitjana de pes de les rates no intervingudes de la mateixa edat (14 setmanes) (veure gràfica 5.3.3); és a dir, el que seria el pes normal per una rata no obesa.



Gràfica 5.1.2.1.- Evolució del pes pre i postintervenció (setmanes). Model 2 Sprague Dawley cafeteria

PES (gr.)	8 SETM	9 SETM	10 SETM	11 SETM	12 SETM	13 SETM	14 SETM
Mitjana	318.6	390.8	425.3	460.9	486.0	415.4	427.3
D.S.	17.2	20.6	23.0	27.0	24.9	27.6	23.8

Taula 5.1.2.1.- Mitjanes i DS del pes per setmanes



Gràfica 5.1.2.2.- Evolució del pes postintervenció (dies). Model 2 Sprague Dawley cafeteria

PES (gr.)	DIA IQ	DIA 4 (valor mínim)	DIA 15
Mitjana	486.1	397.1	427.3
D.S.	24.9	25.5	23.8

Taula 5.1.2.2.- Mitjanes i DS del pes per dies màxim, mínim i final

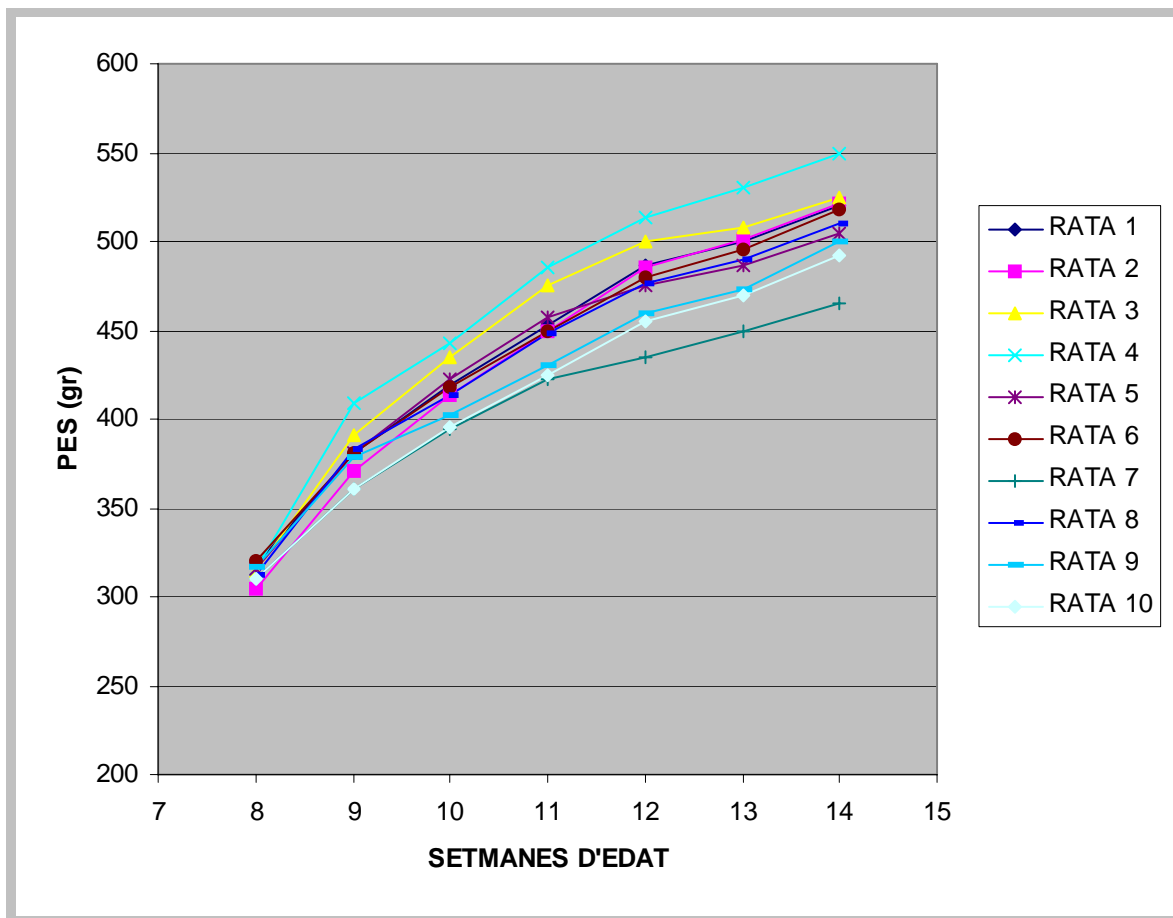
### **5.1.3.- EVOLUCIÓ DEL PES ABANS I DESPRÉS DE LA INTERVENCIÓ: MODEL 2 (SPRAGUE DAWLEY CAFETERIA CONTROLS)**

A la gràfica 5.1.3.1, es mostra l'evolució del pes de cada una de les 10 rates Sprague Dawley alimentades amb dieta cafeteria, des del dia de la incorporació de l'estudi fins a la setmana 14 (sacrifici) i sobre les quals no hem practicat cap intervenció quirúrgica i tan sols s'ha restablert la dieta normal a partir de la setmana 12.

Els valors de les mitjanes del pes per aquest grup s'exposen a la taula 5.1.3.1 on s'observa un augment progressiu del pes fins a la setmana de la intervenció molt superior al que es correspondria pels augments estàndard per aquest tipus de rates (veure gràfica 5.3.3).

A la gràfica 5.1.3.2 es mostra l'evolució del pes per dies. El grup de rates no intervingudes presenten un augment progressiu de pes a pesar d'haver suspès la dieta cafeteria. Aquest augment es mostra estadísticament significatiu ( $p > 0.05$ ) des del dia 0 (que correspon a la data de suspensió de la dieta cafeteria) fins el dia 15. En aquest període es produeix un augment de pes de 34 gr. de mitjana (17 gr./setmana). Aquests augments són inferiors als augments que es produeixen en el període de dieta cafeteria (entre les setmanes 10 i 12 s'observa un increment de pes de 30.5 gr./setmana de mitjana). A la taula 5.1.3.2 es mostra la mitjana de pes a les setmanes 12, 13 i 14.

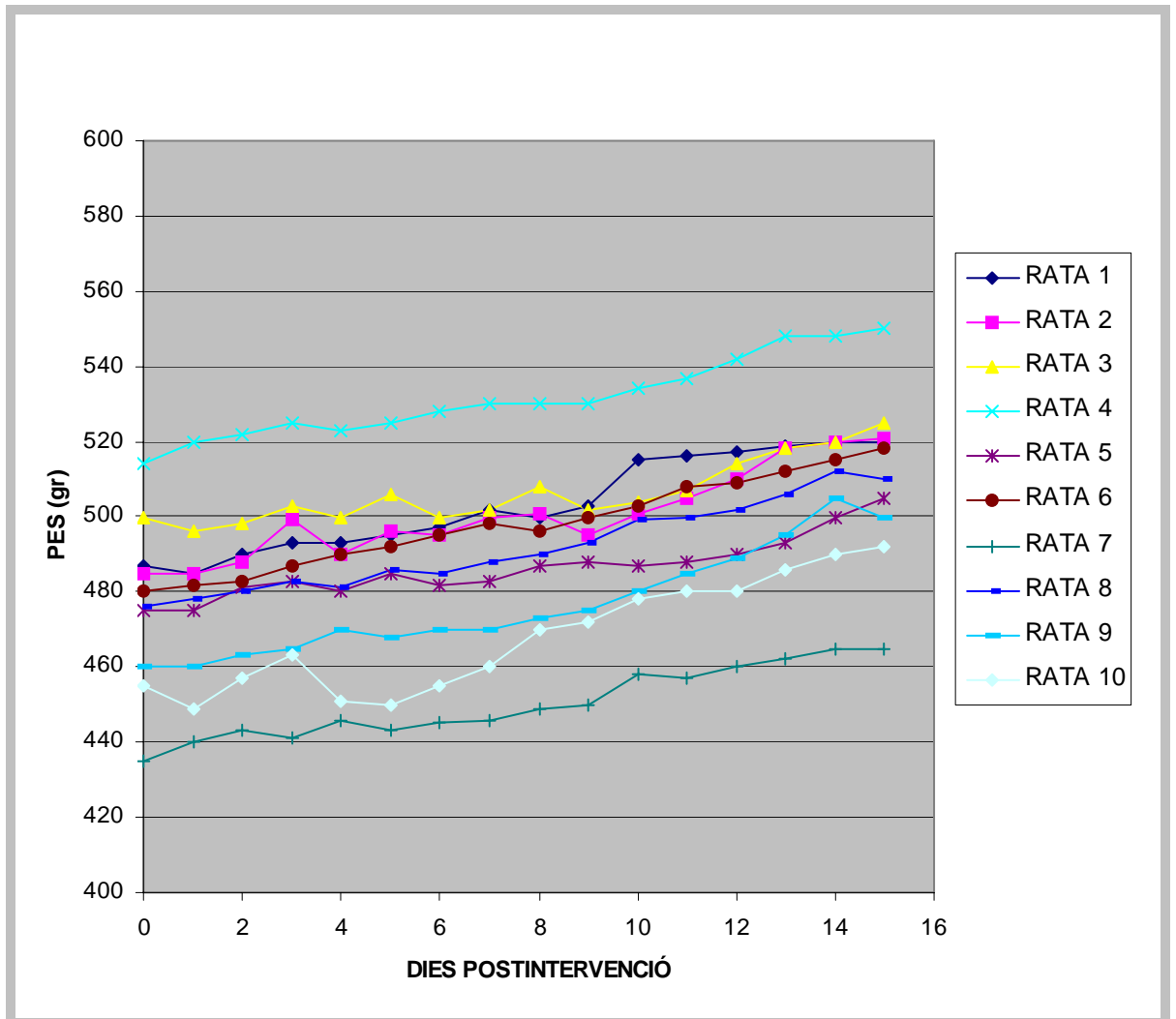
Una vegada suspesa la dieta cafeteria, les rates Sprague Dawley no intervingudes segueixen mostrant pesos superiors per l'edat respecte la mitjana de pes de les rates no intervingudes de la mateixa edat (14 setmanes) (veure gràfica 5.3.3); és a dir, continuen amb el sobrepès adquirit.



Gràfica 5.1.3.1.- Evolució del pes pre i postintervenció (setmanes). Model 2 Sprague Dawley cafeteria controls

PES (gr.)	8 SETM	9 SETM	10 SETM	11 SETM	12 SETM	13 SETM	14 SETM
Mitjana	313.9	379.8	415.6	449.5	476.7	490.4	510.6
D.S.	4.5	14.0	15.6	20.3	22.6	22.5	22.5

Taula 5.1.3.1.- Mitjanes i DS del pes per setmanes



Gràfica 5.1.3.2.- Evolució del pes postintervenció (dies). Model 2 Sprague Dawley cafeteria controls

PES (gr.)	Setm 12	DIA 7	DIA 15
Mitjana	476.7	487.9	510.6
D.S.	22.6	24.2	22.5

Taula 5.1.3.2.- Mitjanes i DS del pes per en rates no intervingudes

#### **5.1.4.- EVOLUCIÓ DEL PES ABANS I DESPRÉS DE LA INTERVENCIÓ: MODEL 3 (ZUCKER FATTY)**

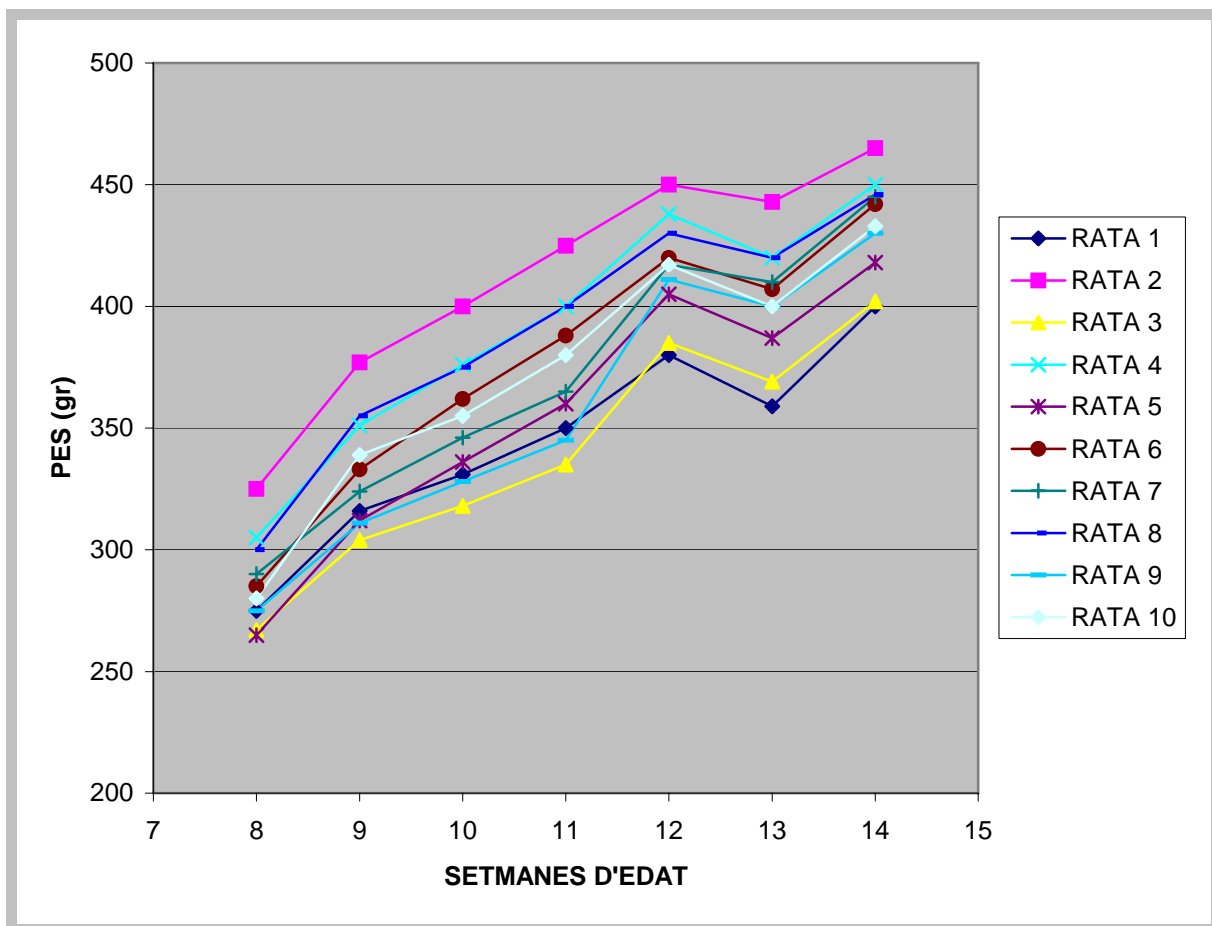
A la gràfica 5.1.4.1, es mostra l'evolució del pes de cada una de les 10 rates Zucker Fatty des del dia de la incorporació a l'estudi fins a la setmana 14 (sacrifici).

Els valors de les mitjanes del pes per aquest grup s'exposen a la taula 5.1.4.1 on s'observa un augment progressiu del pes fins a la setmana de la intervenció similar als que e correspondria pels augments estàndard d'aquest tipus de rates.

A la gràfica 5.1.4.2 es mostra l'evolució del pes per dies postintervenció d'aquest grup observant-se una pèrdua de pes progressiva postintervenció amb un punt màxim de pèrdua de pes que s'estableix el dia primer després de la gastroplàstia tubular (taula 5.1.4.2). La pèrdua de pes observada a la setmana 13 no és estadísticament significativa i mostra un augment a la setmana 14 que es mostra estadísticament significatiu ( $p < 0.05$ ).

Si comparem els augments de pesos entre la setmana 11-12 (40 gr.) i 13-14 (31gr.), tot i que són inferiors després de la intervenció, aquestes diferències no són estadísticament significatives.

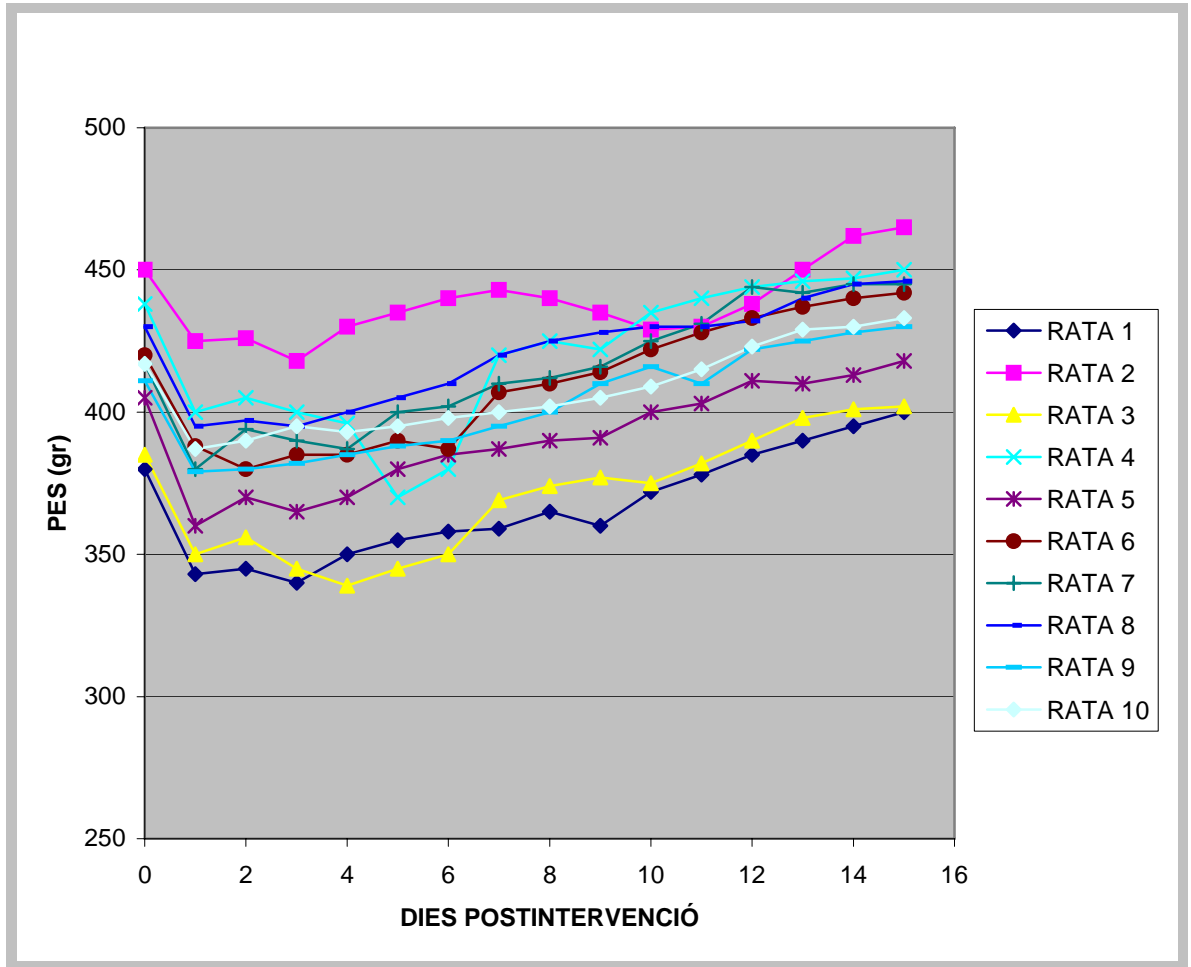
A diferència dels models 1 i 2, la recuperació de pes es produeix ja al segon dia de la intervenció (taula 5.1.4.2). Aquesta recuperació ponderal a partir del dia 2 postquirúrgic aconsegueix superar els nivells preoperatoris a partir del dia 12 .



Gràfica 5.1.4.1.- Evolució del pes pre i postintervenció (setmanes). Model 3 Zucker Fatty

PES (gr.)	8 SETM	9 SETM	10 SETM	11 SETM	12 SETM	13 SETM	14 SETM
Mitjana	286.7	332.2	352.7	374.8	415.3	401.5	433.1
D.S.	18.7	23.3	25.8	28.6	21.7	24.9	21.0

Taula 5.1.4.1.- Mitjanes i DS del pes per setmanes



Gràfica 5.1.4.2.- Evolució del pes postintervenció (dies). Model 3 Zucker Fatty

PES (gr.)	DIA IQ	DIA 1 (valor mínim)	DIA 15
Mitjana	415.3	380.7	433.1
D.S.	23.7	24.5	21.5

Taula 5.1.4.2.- Mitjanes i DS del pes per dies màxim, mínim i final

### **5.1.5.- EVOLUCIÓ DEL PES ABANS I DESPRÉS DE LA INTERVENCIÓ: MODEL 4 (ZUCKER DIABETIC FATTY)**

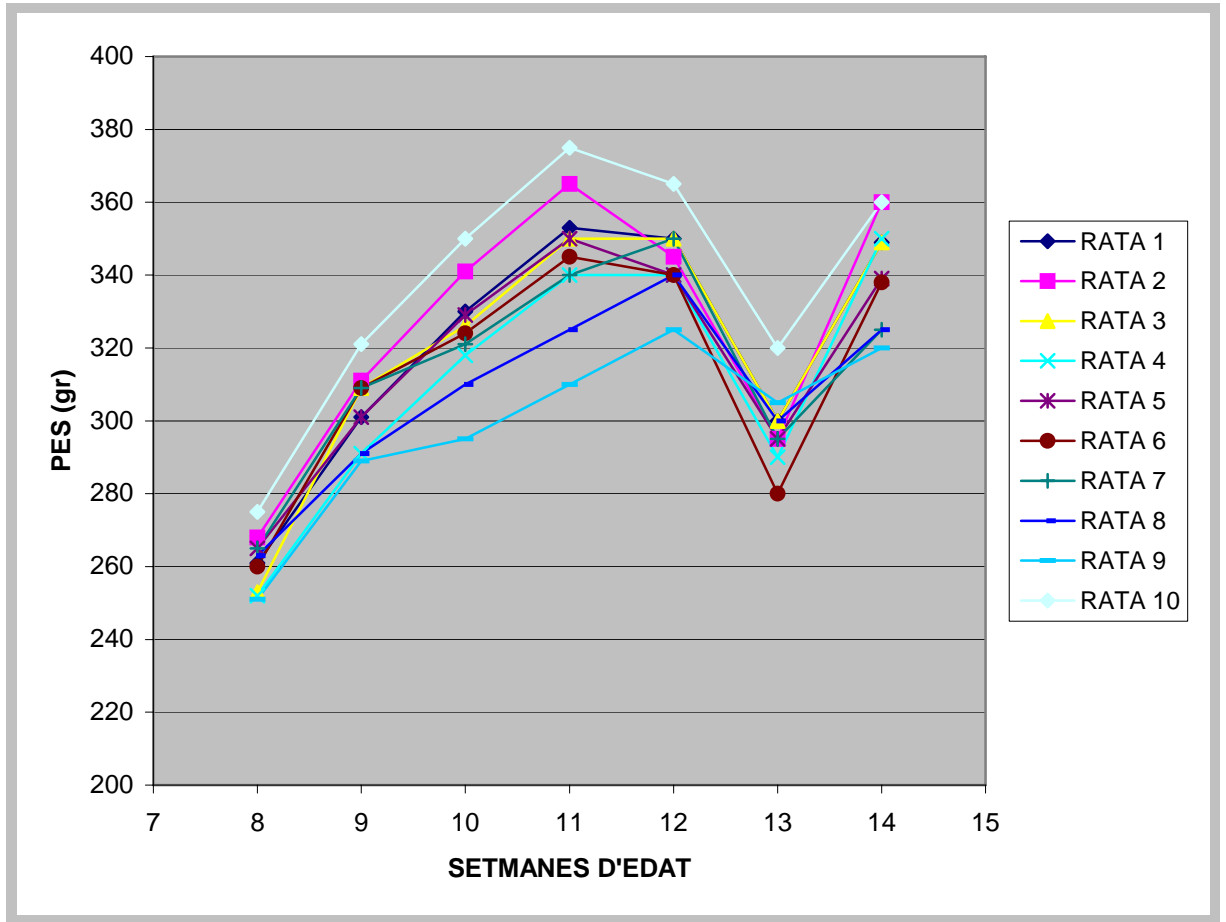
A la gràfica 5.1.5.1, es mostra l'evolució del pes de cada una de les 10 rates Zucker Diabetic Fatty des del dia de la incorporació a l'estudi fins a la setmana 14 (sacrifici).

Els valors de les mitjanes del pes per aquest grup s'exposen a la taula 5.1.5.1 on s'observa un augment progressiu del pes fins a la setmana de la intervenció similar al que correspondria per l'augment estàndard per aquest tipus de rates.

A la gràfica 5.1.5.2 es mostra l'evolució del pes per dies postintervenció d'aquest grup observant-se una pèrdua de pes progressiva postintervenció amb un punt màxim de pèrdua de pes que s'estableix el dia 7 després de la gastroplàstia tubular (taula 5.1.5.2). La pèrdua de pes observada a la setmana 13 és estadísticament significativa ( $p < 0.05$ ) i mostra un augment a la setmana 14 que és també estadísticament significatiu ( $p < 0.05$ ).

Durant la primera setmana de la intervenció, la pèrdua de pes és de 46.4 gr. i durant la segona setmana la recuperació del pes és molt similar (44 gr.). Tan la pèrdua de pes com la seva recuperació són estadísticament significatives.

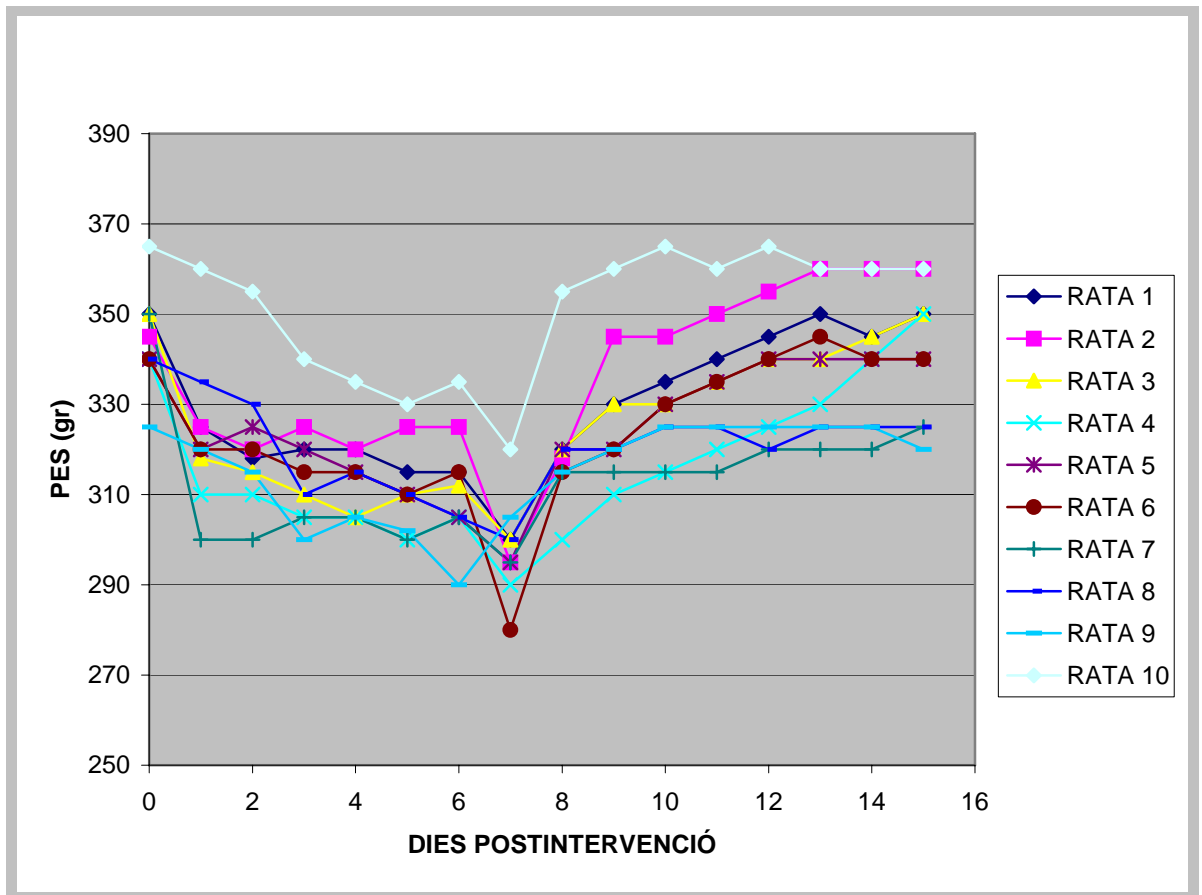
En canvi si comparem l'evolució del pes entre les 12 i 14 setmanes observem que no es produeix pràcticament cap variació (taula 5.1.5.1) no essent aquestes diferències estadísticament significatives.



**Gràfica 5.1.5.1.-** Evolució del pes pre i postintervenció (setmanes). Model 4 Zucker Diabetic Fatty

PES (gr.)	8 SETM	9 SETM	10 SETM	11 SETM	12 SETM	13 SETM	14 SETM
Mitjana	261.3	303.2	324.3	345.3	344.5	298.0	341.5
D.S.	7.6	10.4	15.2	18.5	10.3	10.3	14.5

**Taula 5.1.5.1.-** Mitjanes i DS del pes per setmanes



**Gràfica 5.1.5.2.-** Evolució del pes postintervenció (dies). Model 4 Zucker Diabetic Fatty

PES (gr.)	DIA IQ	DIA 7 (valor mínim)	DIA 15
Mitjana	344.5	298.1	342.1
D.S.	10.3	10.3	14.5

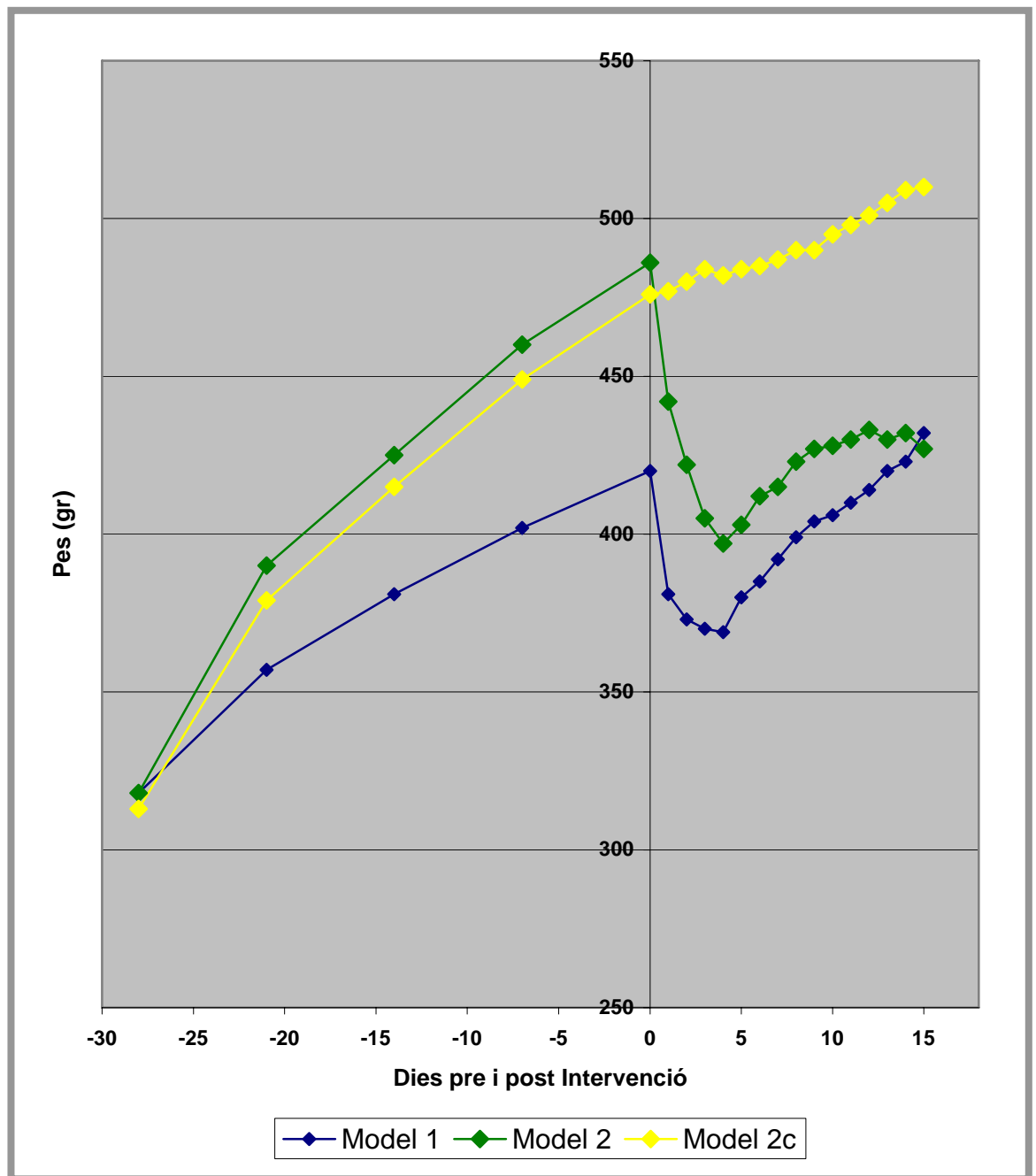
**Taula 5.1.5.2.-** Mitjanes i DS del pes per dies màxim, mínim i final

### **5.1.6.- EVOLUCIÓ DEL PES ABANS I DESPRÉS DE LA INTERVENCIÓ: COMPARACIÓ DELS MODELS 1 I 2 (RATES SPRAGUE DAWLEY)**

A la gràfica 5.1.6.1 es mostra l'evolució del pes en els tres grups de rates Sprague Dawley. En groc hi ha l'evolució del pes del grup no intervingut quirúrgicament (control). Aquest grup presenta un augment progressiu del seu pes que es situa en 30 gr. setmanals entre la setmana 10 i 12. Un cop hem suprimit la dieta cafeteria aquest increment de pes pateix un descens significatiu. Si comparem els increment de pesos entre la setmana 12 i 14 per aquest grup control, aquest és de 34 gr., molt similar a l'increment de pes basal que tenen aquest tipus de rates no sotmeses a cap intervenció dietètica i que mostren un augment de pes entre la setmana 12 i 14 de 30 gr. (gràfica 5.3.3).

El model 2 (en verd) corresponent a les rates Sprague Dawley sotmeses a gastrectomia tubular, mostra una corba molt similar a la del grup control fins la setmana de la intervenció. A partir d'aquest moment es produeix un descens significatiu en el pes durant els primers dies post intervenció, mostrant una recuperació ràpida amb una posterior estabilització a partir del dia 9 post intervenció (taula 5.1.8.1). Entre el dia 9 i 15 postintervenció no es produeix cap increment de pes en aquest grup, a diferència del grup control que augmenta una mitjana de 20 grams i del model 1 (no obeses) que augmenta una mitjana de 28 gr.

El descens de pes postintervenció en el grup de dieta cafeteria és superior al que mostra el model 1 de rates no obeses, essent la recuperació del pes més important també en el model 1. Tot això comporta que a la setmana 14 després de la intervenció, els pesos de les rates del model 1 i 2 siguin pràcticament idèntics.



MODEL 1: Sprague Dawley no obeses / MODEL 2: Sprague Dawley obeses intervingudes / MODEL 2 C: Sprague Dawley obeses no intervingudes)

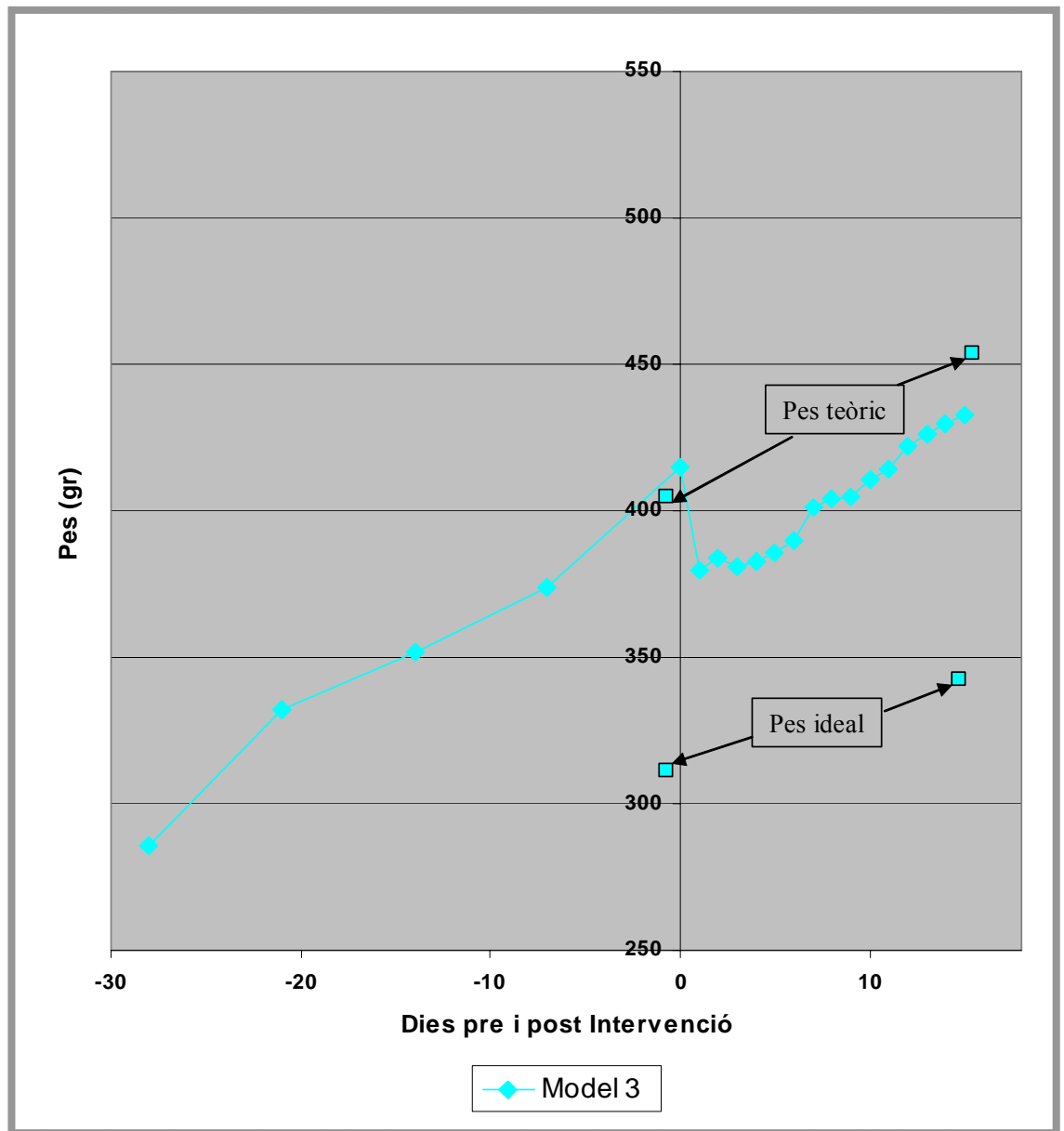
Gràfica 5.1.6.1.- Evolució de la mitjana de pèrdua de pes postquirúrgica (dies) en els tres models de rates Sprague Dawley, amb els tres respectius models.

### **5.1.7.- EVOLUCIÓ DEL PES ABANS I DESPRÉS DE LA INTERVENCIÓ: COMPARACIÓ DELS MODELS 3 I 4 (RATES ZUCKER FATTY)**

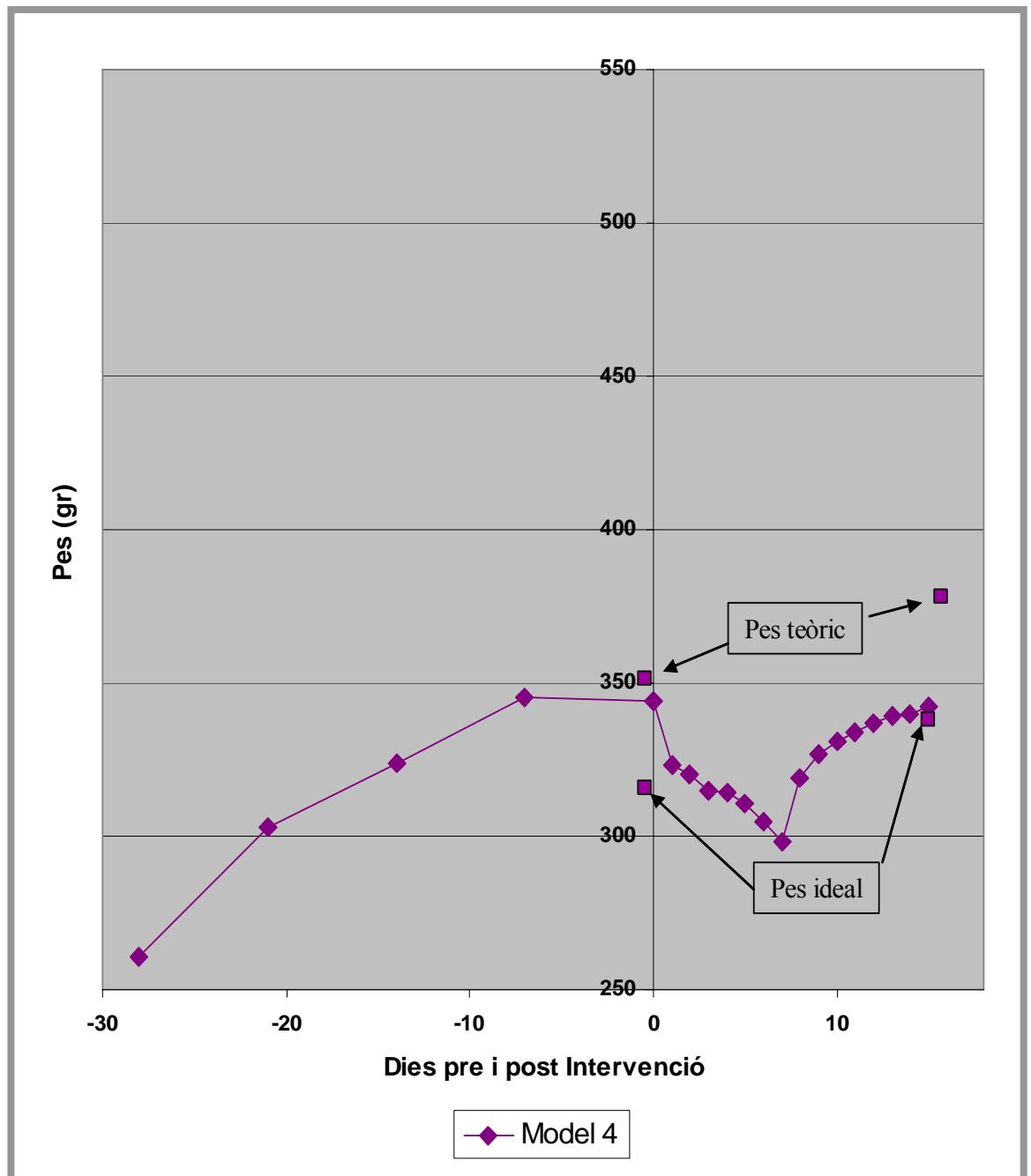
A les gràfiques 5.1.7.1 i 5.1.7.2 es mostra l'evolució de les mitjanes de pes en els models 3 (Zucker Fatty) i 4 (Zucker Diabetic Fatty).

En el cas del model 3, el pes abans de la intervenció és molt similar al estàndard per aquest tipus de rates i clarament superior al pes ideal. Després de la intervenció, la pèrdua de pes no arriba al pes teòric que hauria de tenir la rata per l'edat però queda encara molt per damunt del pes ideal.

En el cas del model 4, el pes abans de la intervenció és també molt similar al estàndard per aquest tipus de rates i clarament superior al pes ideal. En el model 4 l'evolució del pes post intervenció no només no arriba al pes teòric sinó que es situa al seu pes ideal.



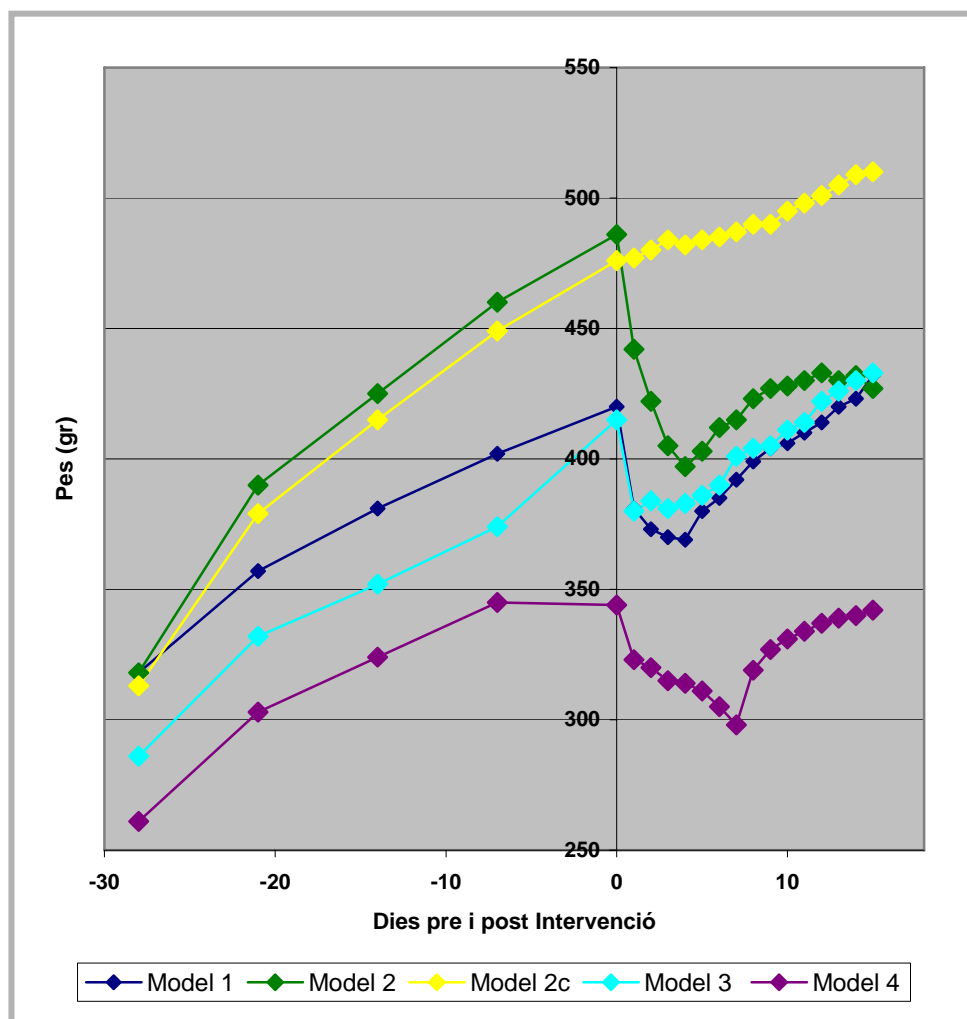
Gràfica 5.1.7.1.- Rates Zucker Fatty: evolució de la mitjana de la pèrdua de pes postquirúrgica (dies)



Gràfica 5.1.7.2.- Rates Zucker Diabetic Fatty: evolució de la mitjana de la pèrdua de pes postquirúrgica (dies)

### 5.1.8.- EVOLUCIÓ DEL PES ABANS I DESPRÉS DE LA INTERVENCIÓ: MODELS 1, 2, 3 i 4.

En la següent gràfica (5.1.8.1) es mostren els resultats de l'evolució del pes des de l'inici de l'estudi del 4 models expressats conjuntament. Els resultats que apareixen no pretenen establir comparacions entre els diferents models.



(MODEL 1: Sprague Dawley no obeses / MODEL 2: Sprague Dawley obeses intervingudes / MODEL 2 C: Sprague Dawley obeses no intervingudes / MODEL 3: Zucker Fatty / MODEL 4: Zucker Diabetic Fatty)

Gràfica 5.1.8.1. - Evolució de les mitjanes de la pèrdua de pes en els 4 models

A la següent taula (5.1.8.1) es mostren els resultats de l'evolució del pes diari a partir de la intervenció dels 4 models. Pel que fa al model 2 control l'evolució del pes que es mostra és a partir de la suspensió de la dieta cafeteria que correspon al moment de la intervenció quirúrgica pels altres models.

	<b>Model 1 (SD) Mitjana / DS</b>	<b>Model 2 (SD caf.) Mitjana / DS</b>	<b>Model 2 (SD control) Mitjana / DS</b>	<b>Model 3 (Zucker) Mitjana / DS</b>	<b>Model 4 (ZDF) Mitjana / DS</b>
<b>Gastrectomia tubular</b>	420.5 / 9.7	486.1 / 24.9	476.7 / 22.6	415.3 / 23.7	344.5 / 10.3
Dia 1	381.9 / 9.2	442.1 / 30.1	477.1 / 23.1	380.7 / 24.5	323.3 / 15.8
Dia 2	373.3 / 10.3	422.4 / 28.3	480.5 / 22.2	384.3 / 23.6	320.8 / 14.5
Dia 3	370.3 / 10.7	405.9 / 27.5	484.2 / 23.5	381.5 / 24.6	315.1 / 11.7
Dia 4	369.2 / 20.9	397.1 / 25.5	482.4 / 22.7	383.5 / 25.7	314.1 / 9.6
Dia 5	380.3 / 14.7	403.3 / 29.3	484.6 / 24.9	386.3 / 25.8	311.2 / 9.9
Dia 6	385.6 / 15.6	412.1 / 30.4	485.2 / 23.9	390.1 / 25.5	305.2 / 12.4
Dia 7	392.1 / 18.4	415.4 / 27.6	487.9 / 24.2	401.1 / 24.9	298.1 / 10.3
Dia 8	399.4 / 18.7	423.1 / 29.4	490.4 / 22.5	404.3 / 23.3	319.8 / 13.7
Dia 9	404.7 / 20.3	427.6 / 28.4	490.8 / 21.6	405.8 / 23.4	327.1 / 15.1
Dia 10	406.4 / 19.1	428.3 / 26.9	495.9 / 21.2	411.3 / 22.4	331.5 / 14.7
Dia 11	410.3 / 18.9	430.8 / 26.6	498.3 / 22.0	414.7 / 21.4	334.1 / 13.7
Dia 12	414.9 / 18.4	433.3 / 25.9	501.3 / 22.7	422.2 / 20.9	337.5 / 15.1
Dia 13	420.1 / 16.1	430.6 / 24.3	505.7 / 23.3	426.7 / 20.7	339.5 / 14.4
Dia 14	423.4 / 17.1	432.6 / 24.4	509.5 / 21.9	430.6 / 21.6	340.1 / 13.7
Dia 15	432.20 / 16.6	427.3 / 23.8	510.6 / 22.5	433.1 / 21.1	342.1 / 14.5

**Taula 5.1.8.1.-** Mitjanes de pes diari postquirúrgic dels 4 models experimentals

### **5.1.9.- VARIACIÓ DEL PES DESPRÉS DE LA INTERVENCIÓ SEGONS ELS DIFERENTS MODELS I LES VARIABLES GENERADES DE PÈRDUA DE PES I D'EXCÉS DE PES GLOBAL I AJUSTAT PER L'EDAT**

En aquest apartat es mostren els valors de les diferents variables generades a partir de les variacions del pes abans i després de la intervenció quirúrgica (taula 5.1.9.1). En el model 1 (Sprague Dawley) la pèrdua de pes global corregida per l'edat és només del  $4.6\% \pm 4.4$  i no es pot parlar de pèrdua d'excés de pes perquè en aquest cas no es tracta d'un model de rates obeses.

En les rates Sprague Dawley sotmeses a dieta cafeteria l'excés de pes perdut es situa al 76.4% (perden el 76,4% de l'excés de pes que tenien en el moment de la intervenció) i considerant el factor edat, el % d'excés de pes perdut corregit per l'edat és del 116% que representa el 16% més de l'excés de pes que tindrien passades dues setmanes de la intervenció. Cal tenir en compte que en aquestes rates es produeix un increment en el pes degut només a l'edat. La pèrdua de pes global es situa en un 12% encara que corregida per l'edat augmenta fins un 19.4%.

Pel que fa a les rates Zucker Fatty l'excés de pes perdut es situa en el 18.8 % (no perden pes, en guanyen). En canvi, si comptem amb el factor edat, el % d'excés de pes perdut corregit per l'edat és del 7.3 %, perden un 7.3% de l'excés de pes que tindrien a les 14 setmanes si no haguessin estat sotmeses a una intervenció. No existeix en aquest grup una pèrdua global de pes sinó que guanya un 4,3% encara que considerat l'edat sí que s'observa una molt discreta pèrdua de pes global que corregida per l'edat es situa en un 7.5%.

En el cas de les rates Zucker Diabetic Fatty l'excés de pes perdut es del 12.1 % i en canvi comptant amb el factor edat, el % d'excés de pes perdut corregit per l'edat és del 107.6 % situant-les a la setmana 14 dintre dels estàndards de pes ideal per aquestes rates. En canvi no es produeix una pèrdua global de pes en valors absoluts però sí, quan s'analitza corregida per l'edat (5.6%).

	<b>Model 1 (SD) Mitjana / DS</b>	<b>Model 2 (SD caf.) Mitjana / DS</b>	<b>Model 3 (Zucker) Mitjana / DS</b>	<b>Model 4 (ZDF) Mitjana / DS</b>
<b>% Excés de pes perdut</b>	----	76.4 / 27.0	-18.8 / 7.0	12.1 / 46.0
<b>% Excés de pes perdut corregit per l'edat</b>	----	116.0 / 38.7	7.3 / 4.6	107.6 / 49.1
<b>% de pes perdut</b>	- 2.7 / 4.4	12.0 / 2.0	- 4.3 / 1.1	0.86 / 3.2
<b>% de pes perdut corregit per l'edat</b>	4.6 / 4.4	19.4 / 2.0	7.5 / 1.2	5.6 / 3.2

Taula 5.1.9.1.- Variables generades per models experimentals

## 5.2.- CANVIS EN LA INGESTA ABANS I DESPRÉS DE LA INTERVENCIÓ

A continuació es mostra l'evolució de la ingesta expressada en Kcal/dia a les gràfiques i taules corresponents als quatre models experimentals.

Tal i com s'observa a la gràfica 5.2.1.1, en el model 1 (Sprague Dawley no obeses), hi ha un manteniment en els nivells d'ingesta i la mitjana de la ingesta diària abans de la intervenció no es modifica amb la intervenció quirúrgica, fins i tot augmenta a la segona setmana de la intervenció passant de 73 Kcal /dia a 84.4 Kcal/dia a la setmana 14 (taula 5.2.1.1). Aquest increment es mostra estadísticament significatiu ( $p < 0.05$ ).

A la gràfica 5.2.2.1. s'exposa l'evolució que segueix la corba corresponent a la ingesta del les rates Sprague Dawley engreixades amb dieta cafeteria. En aquesta observem una disminució molt important en els nivells d'ingesta. Observem que la ingesta després de la intervenció quirúrgica passa de les 150.2 Kcal/dia de mitjana a les 63.1 Kcal/dia a la setmana 13 i a les 72 Kcal/dia a la setmana 14 (després de la intervenció hem suprimit la dieta de cafeteria) (taula 5.2.2.1). Si comparem la ingesta calòrica entre el model 1 i el model 2 intervingut, veiem que la ingesta és clarament inferior en el grup obès, essent aquesta diferència significativa ( $p < 0.05$ ).

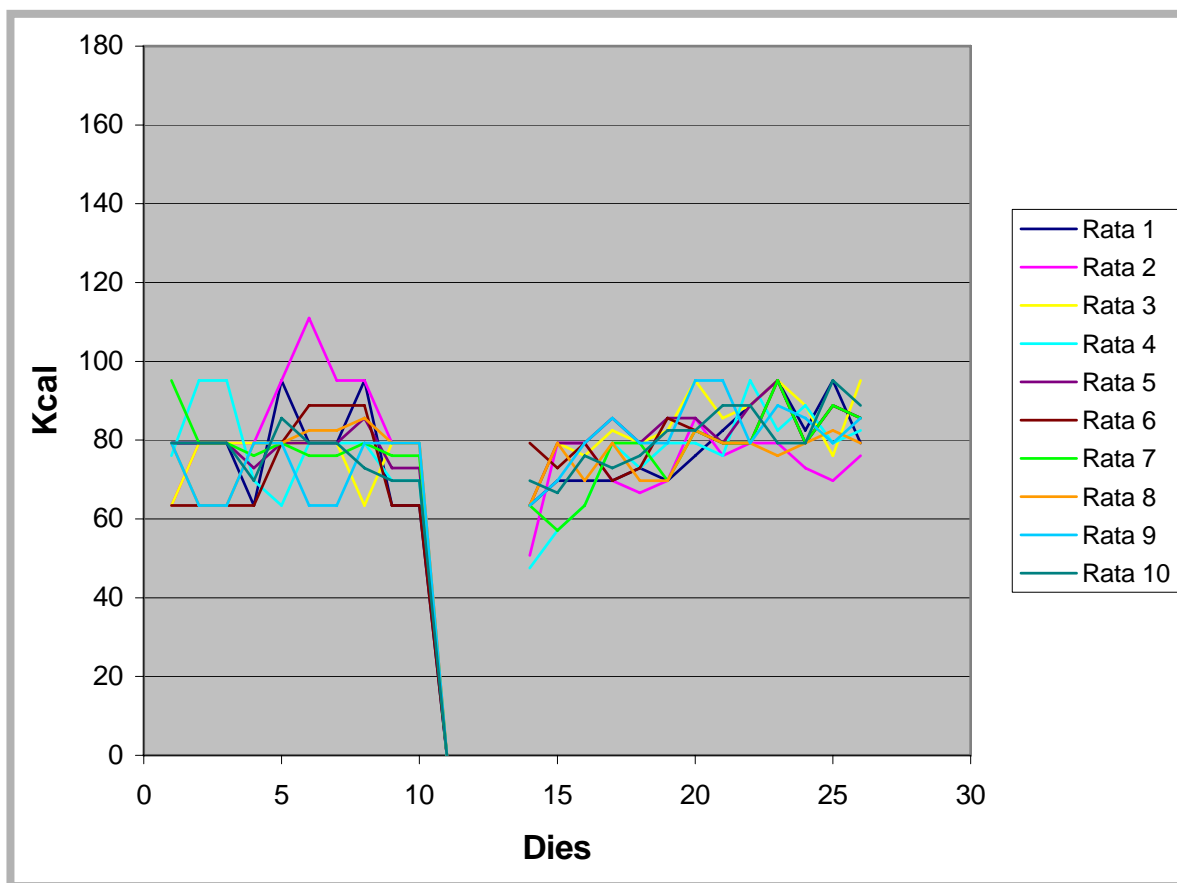
Observat el comportament de les rates Sprague Dawley cafeteria però no intervingudes (model 2 control), es comprova que un cop retirada la dieta hipercalòrica, la ingesta es situa també a uns nivells molt inferiors als inicials (gràfica 5.2.3.1). Si analitzem els valors de la taula 5.2.3.1 corresponents a les mitjanes i desviacions estàndard d'aquest grup i la seva ingesta per setmanes, veiem que la ingesta es situa als mateixos nivells que les rates del model 1 no obeses intervingudes.

En el model 3 (Zucker Fatty), la ingesta després de la intervenció quirúrgica no es modifica, essent pràcticament la mateixa a la primera setmana de la

intervenció tal i com s'observa a la gràfica 5.2.4.1. Segons mostren les dades de la taula 5.2.4.1, a la segona setmana postintervenció la ingesta augmenta en un 22.2 % essent la diferència estadísticament significativa ( $p < 0.05$ ). A l'igual que passa amb l'evolució del pes postintervenció, en aquest model d'obesitat la ingesta no es veu modificada per la intervenció quirúrgica.

En el model 4 (Zucker Diabetic Fatty), es parteix d'una ingesta preoperatoria molt superior a la dels altres grups degut a la diabetis establerta que tenen aquests animals tal i com s'observa a la gràfica 5.2.5.1. La mitjana a la setmana 12 abans de la gastrectomia tubular és de 128,5 Kcal /dia i a la primera setmana es redueix la ingesta en un 51% (65,7 Kcal/dia) (taula 5.2.5.1). Ja a la segona setmana la ingesta es situa a 107,9 Kcal/dia, havent disminuït la ingesta respecte als nivells preoperatoris en un 16.03%, essent aquest fet estadísticament significatiu ( $p < 0.05$ ).

### 5.2.1.- EVOLUCIÓ DE LA INGESTA: MODEL 1 (SPRAGUE DAWLEY)

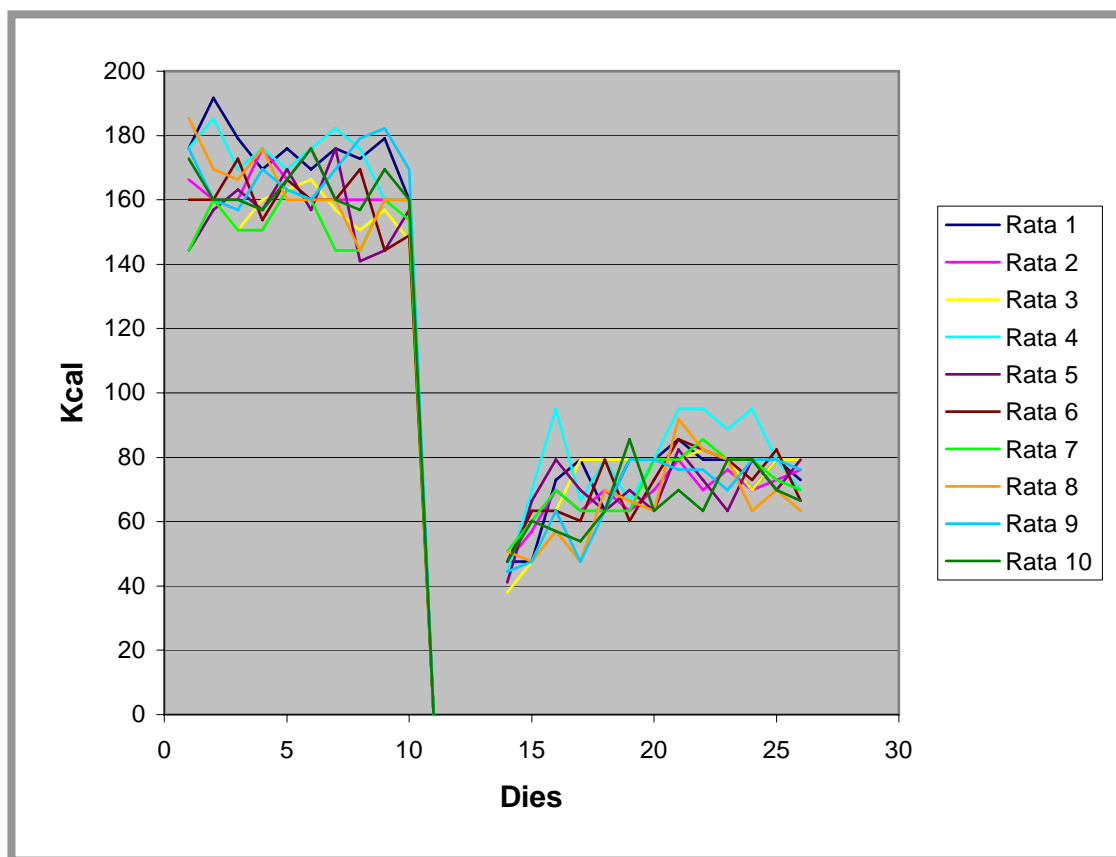


Gràfica 5.2.1.1.- Evolució de la ingesta pre i postintervenció (dies)

INGESTA Kcal/dia	8 SETM	9 SETM	10 SETM	11 SETM	12 SETM	13 SETM	14 SETM
Mitjana	66.9	69.5	72.6	76.1	73.3	77.4	84.4
D.S.	7.0	5.4	6.0	10.0	6.4	6.8	5.4

Taula 5.2.1.1.- Mitjanes i DS de la ingesta per setmanes

### 5.2.2.- MODEL 2 (SPRAGUE DAWLEY CAFETERIA)

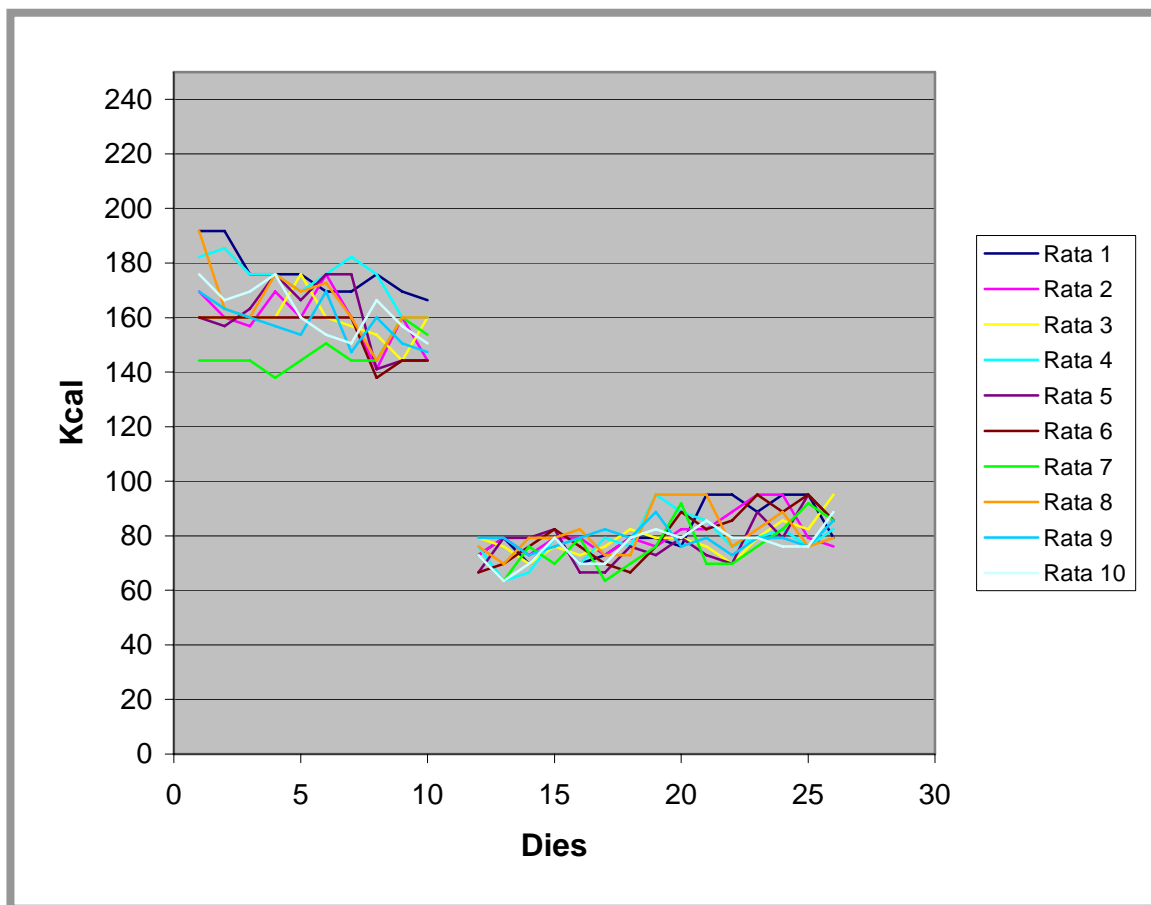


Gràfica 5.2.2.1.- Evolució de la ingesta pre i postintervenció (dies)

INGESTA Kcal/dia	8 SETM	9 SETM	10 SETM	11 SETM	12 SETM	13 SETM	14 SETM
Mitjana	66.0	163.9	156.3	152.8	150.2	63.1	72.0
D.S.	5.0	9.4	6.1	7.0	6.2	11.3	5.6

Taula 5.2.2.1.- Mitjanes i DS de la ingesta per setmanes

### 5.2.3.- MODEL 2 (SPRAGUE DAWLEY CAFETERIA CONTROLS)

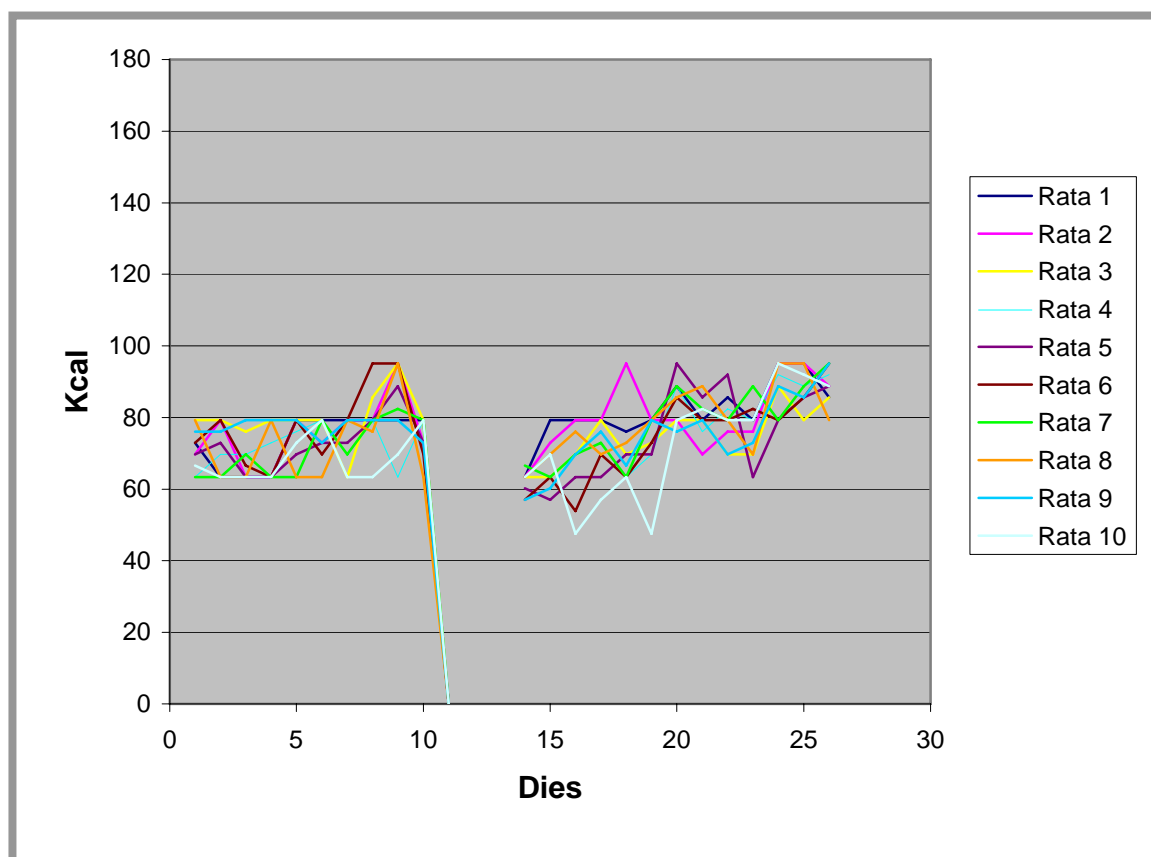


Gràfica 5.2.3.1.- Evolució de la ingesta pre i postintervenció (dies)

INGESTA Kcal/dia	8 SETM	9 SETM	10 SETM	11 SETM	12 SETM	13 SETM	14 SETM
Mitjana	64.4	158.5	155.3	162.6	153.1	70.3	84.1
D. S.	5.4	5.0	7.5	9.4	8.1	6.3	8.8

Taula 5.2.3.1.- Mitjanes i DS de la ingesta per setmanes

### 5.2.4.- MODEL 3 (ZUCKER FATTY)

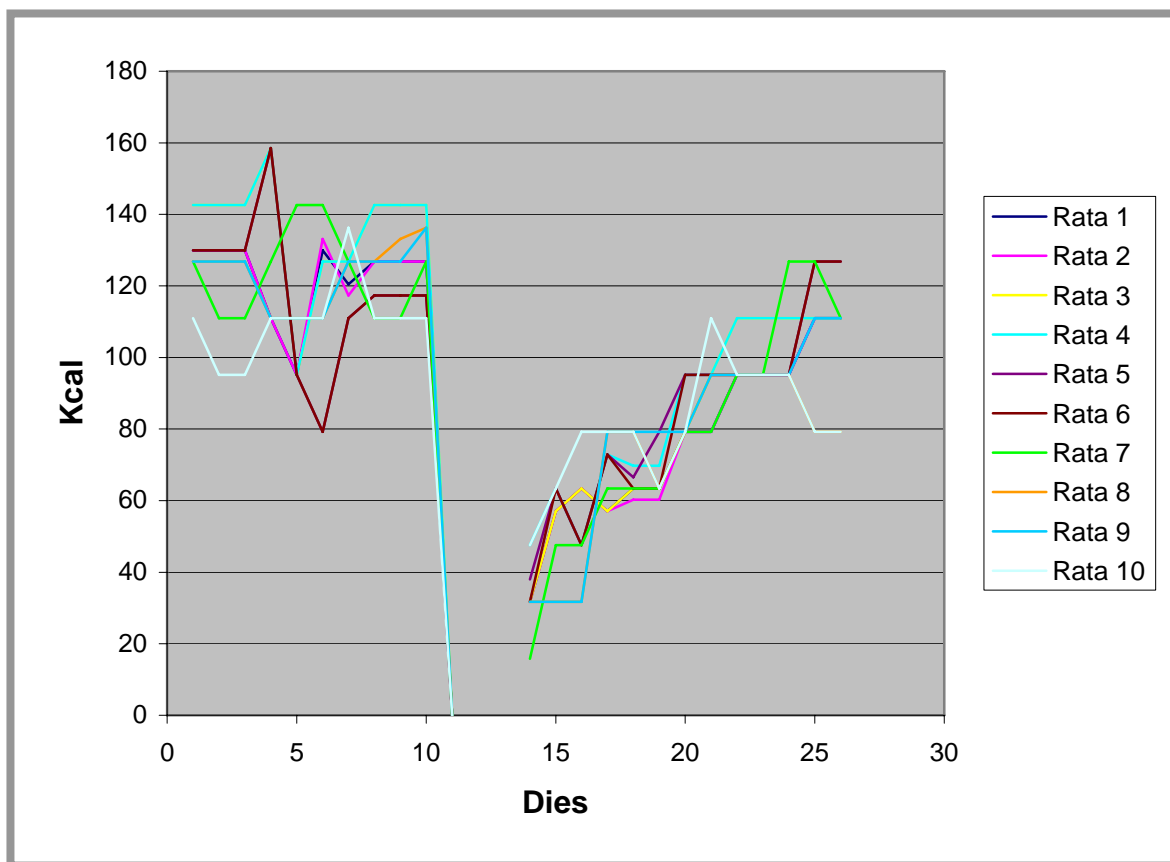


Gràfica 5.2.4.1.- Evolució de la ingesta pre i postintervenció (dies)

INGESTA Kcal/dia	8 SETM	9 SETM	10 SETM	11 SETM	12 SETM	13 SETM	14 SETM
Mitjana	66.3	68.2	75.5	74.2	74.8	72.9	89.1
D.S.	8.2	6.5	6.3	6.5	5.4	9.7	5.2

Taula 5.2.4.1.- Mitjanes i DS de la ingesta per setmanes

### 5.2.5.- MODEL 4 (ZUCKER DIABETIC FATTY)



Gràfica 5.2.5.1.- Evolució de la ingesta pre i postintervenció (dies)

INGESTA Kcal/dia	8 SETM	9 SETM	10 SETM	11 SETM	12 SETM	13 SETM	14 SETM
Mitjana	109.8	112.6	122.1	126.6	128.5	65.7	107.9.
D.S.	13.2	10.7	7.5	14.1	11.0	5.4	16.4

Taula 5.2.5.1.- Mitjanes i DS de la ingesta per setmanes

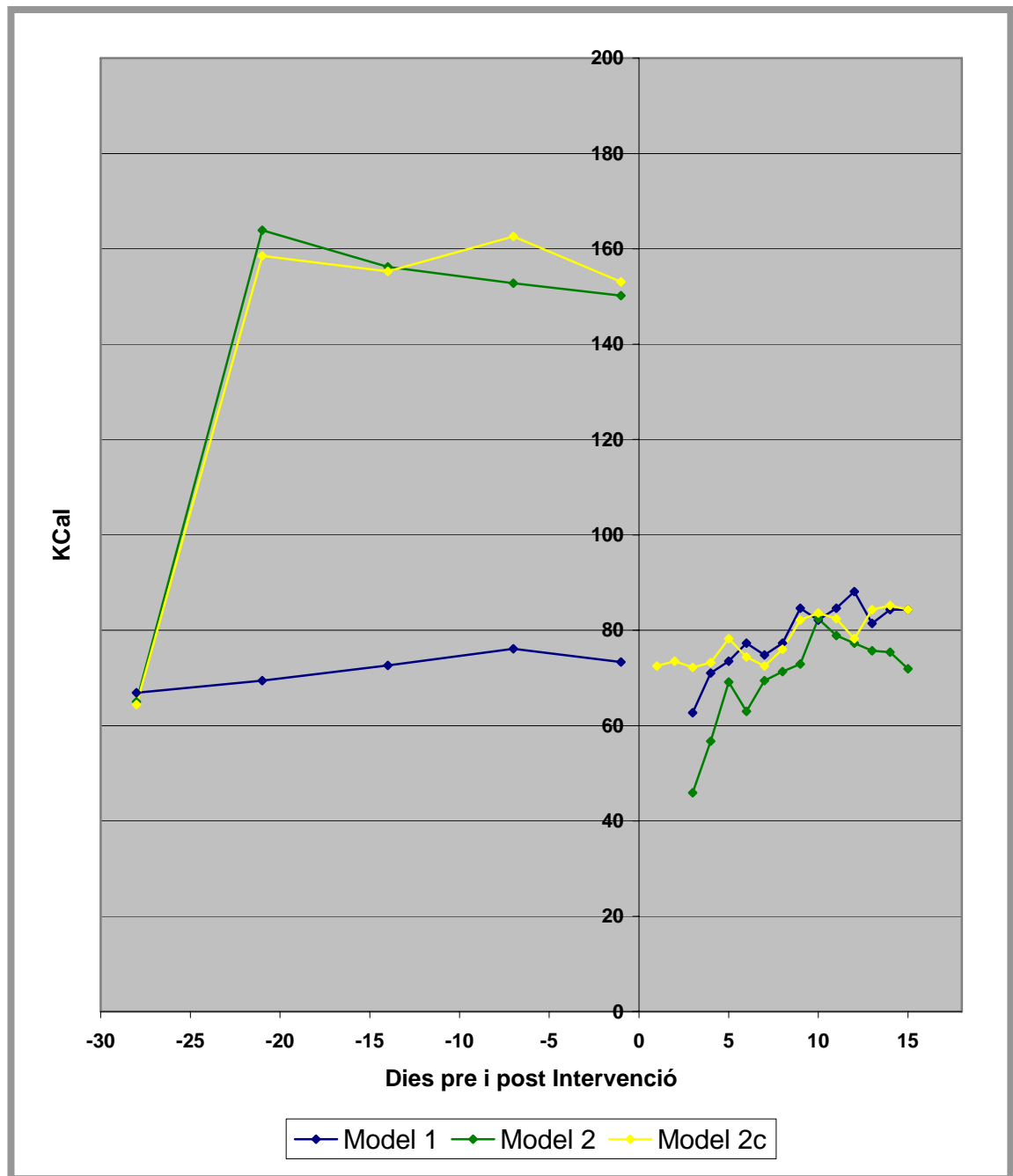
### 5.2.6.- VARIACIÓ DE LA INGESTA EN ELS 4 MODELS

A la gràfica 5.2.6.1 es mostra l'evolució de la ingesta en els tres grups de rates Sprague Dawley. En groc hi ha l'evolució de la ingesta del grup no intervingut quirúrgicament (control). Aquest grup presenta després de la primera setmana de no donar dieta cafeteria (setmana 13 fins a la setmana 14), un augment de les Kcal ingerides en aquest període respecte al de l'interval de la setmana 12-13, encara que no de forma significativa.

El model 2 (en verd) corresponent a les rates Sprague Dawley que va ser sotmès a gastrectomia tubular, mostra una corba molt similar a les del grup control fins la setmana de la intervenció. A partir d'aquest moment es produeix un descens significatiu en la ingesta durant els primers dies post intervenció, que posteriorment es va recuperant fins que a partir dels 10 dies de la intervenció comença a disminuir de nou col·locant-se per sota dels controls i de les Sprague Dawley no obesas de forma significativa ( $p < 0.05$ ) (taula 5.2.6.1).

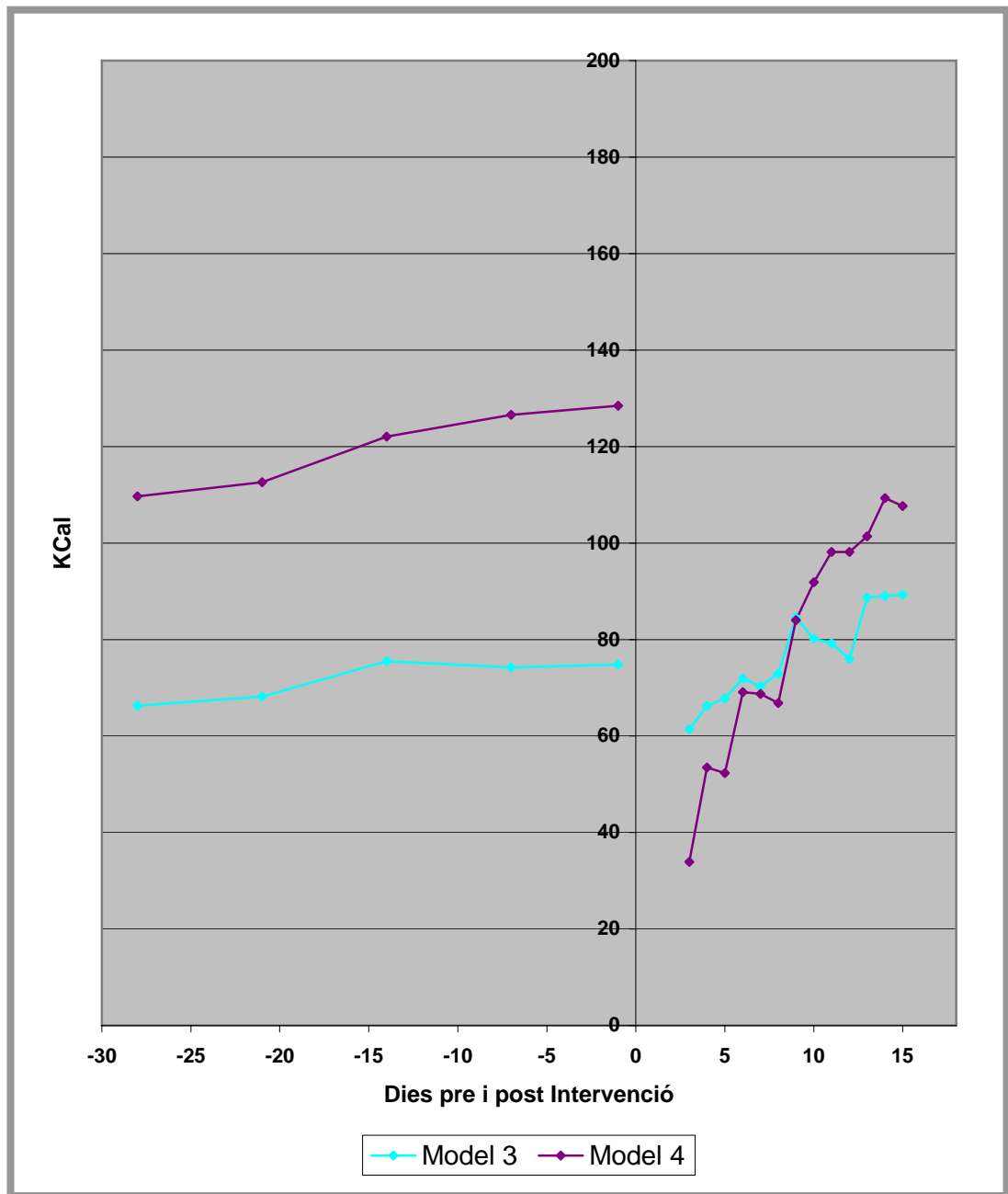
En el model 1 (en blau a la gràfica) que correspon a les rates Sprague Dawley no obesas s'observa una tendència a l'estabilització de la ingesta. La ingesta puja fins a superar els nivells preoperatoris coincidint amb els mateixos nivells que les rates del model 2 control no intervingut.

En les gràfiques 5.2.6.2 es mostra l'evolució de les mitjanes d'ingesta en els models 3 (Zucker Fatty) i 4 (Zucker Diabetic Fatty). En el cas del model 3 després de la intervenció, la ingesta es recupera de forma progressiva fins que a la setmana 14 es superen els nivells preoperatoris de forma significativa ( $p < 0.05$ ). En canvi en el model 4, la ingesta disminueix de forma molt clara durant la primera setmana postintervenció, (situant-se als nivells més baixos de tots els models experimentals fins i tot), i progressivament torna a augmentar però no arribant als nivells preoperatoris, fins obtenir els nivells d'ingesta més elevats de tots els models. Aquesta diferència s'ha mostrat estadísticament significativa ( $p < 0.05$ ).



(MODEL 1: Sprague Dawley no obesas intervingudes / MODEL 2: Sprague Dawley obesas intervingudes / MODEL 2 C: Sprague Dawley obesas no intervingudes)

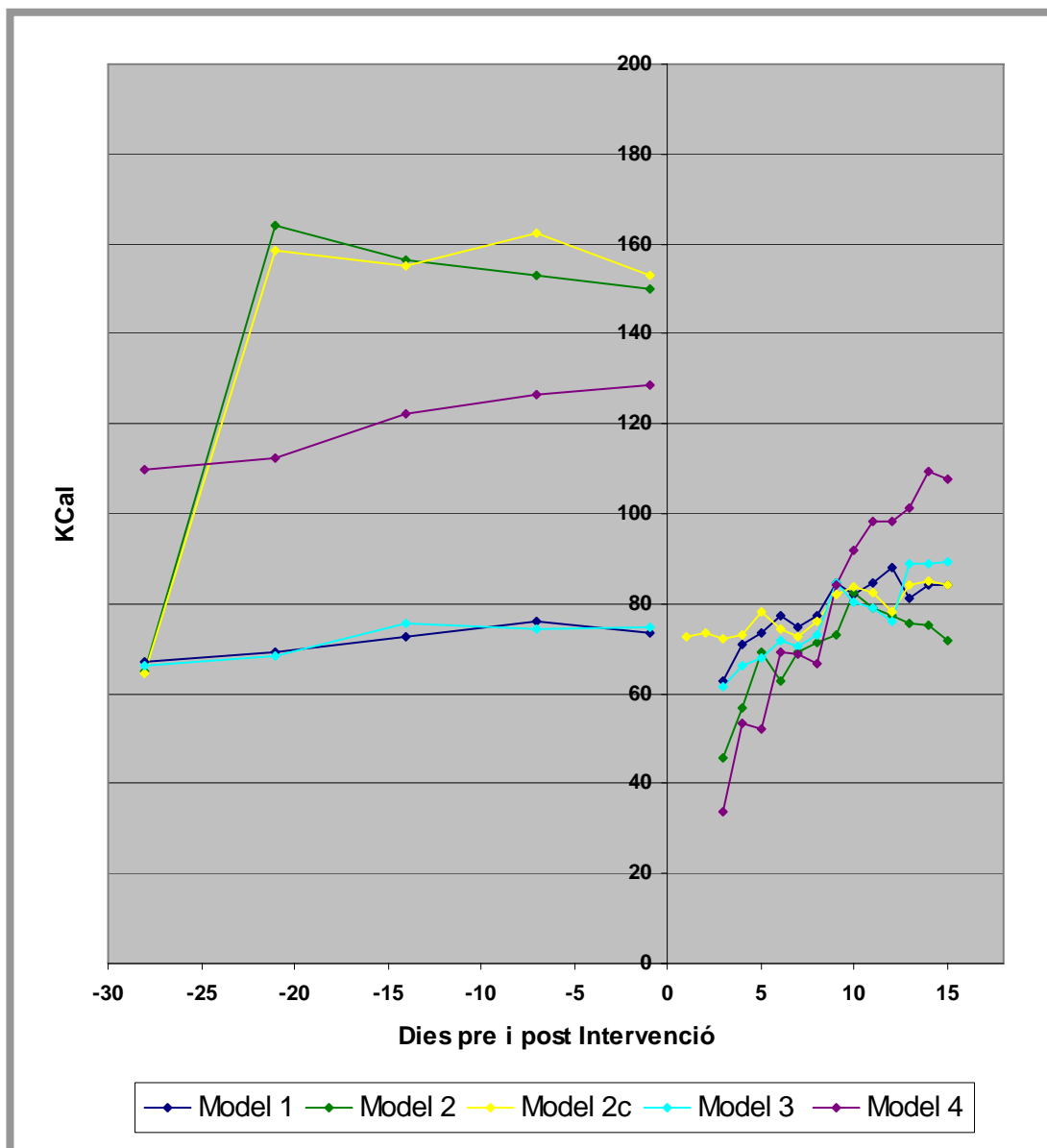
Gràfica 5.2.6.1.- Evolució de les mitjanes de la variació de la ingesta (dies) en els models 1 i 2.



(MODEL 3: Zucker Fatty / MODEL 4: Zucker Diabetic Fatty)

**Gràfica 5.2.6.2.-** Evolució de les mitjanes de la variació de la ingesta en els models 3-4 ( Rates Zucker i Zucker Diabetic Fatty respectivament).

A la següent gràfica es mostren els resultats de l'evolució de la ingesta des de l'inici de l'estudi del 4 models expressats conjuntament. Els resultats que apareixen no pretenen establir comparacions entre els diferents models.



(MODEL 1: Sprague Dawley no obesas intervingudes/ MODEL 2: Sprague Dawley obesas intervingudes / MODEL 2 C: Sprague Dawley obesas no intervingudes / MODEL 3: Zucker Fatty / MODEL 4: Zucker Diabetic Fatty)

**Gràfica 5.2.6.3.-** Evolució de les mitjanes de la variació de la ingesta en els 4 models (5 grups).

A la següent taula es mostren els resultats de l'evolució de la ingesta diària a partir de la intervenció dels 4 models. Pel que fa al model 2 control l'evolució de la ingesta que es mostra és a partir de la suspensió de la dieta cafeteria que correspon al moment de la intervenció quirúrgica pels altres models.

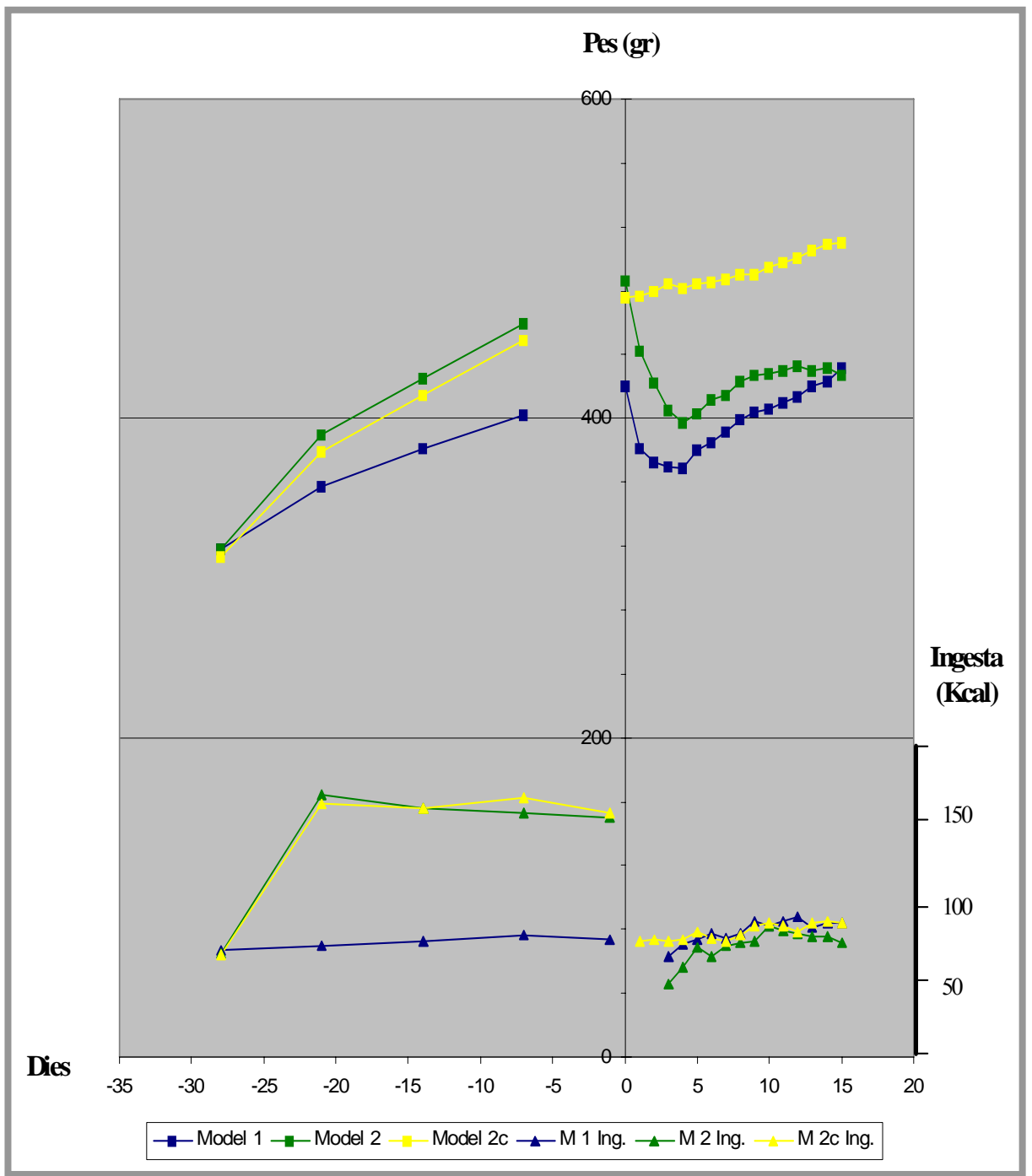
	<b>Model 1 (SD) Mitjana / DS</b>	<b>Model 2 (SD caf.) Mitjana / DS</b>	<b>Model 2 (SD controls) Mitjana / DS</b>	<b>Model 3 (Zucker) Mitjana / DS</b>	<b>Model 4 (ZDF) Mitjana / DS</b>
<b>Gastrectomia tubular</b>	---	---	---	---	---
Dia 1	Dieta líquida	Dieta líquida	72.5 / 5.6	Dieta líquida	Dieta líquida
Dia 2	Dieta líquida	Dieta líquida	73.5 / 4.4	Dieta líquida	Dieta líquida
Dia 3	62.7 / 8.8	45.9 / 4.0	72.2 / 7.1	61.4 / 3.4	33.9 / 9.0
Dia 4	71.0 / 8.7	56.7 / 8.6	73.2 / 4.3	66.2 / 6.5	53.5 / 12.5
Dia 5	73.5 / 6.4	69.1 / 11.4	78.2 / 3.6	67.8 / 10.3	52.3 / 15.0
Dia 6	77.3 / 6.3	63.0 / 11.3	74.4 / 5.4	71.9 / 7.3	69.1 / 9.5
Dia 7	74.8 / 4.5	69.4 / 7.2	72.5 / 5.6	70.3 / 9.7	68.7 / 7.6
Dia 8	77.3 / 6.8	71.3 / 8.7	76.0 / 4.9	72.9 / 9.7	66.8 / 6.9
Dia 9	87.6 / 6.1	72.9 / 7.3	82.1 / 8.1	84.6 / 5.9	84.0 / 7.6
Dia 10	82.1 / 6.0	82.4 / 7.4	83.6 / 6.8	80.2 / 5.1	91.9 / 10.0
Dia 11	84.6 / 5.9	78.9 / 8.8	82.4 / 8.4	79.2 / 6.6	98.2 / 6.6
Dia 12	88.1 / 8.0	77.3 / 6.7	78.2 / 8.8	76.0 / 7.3	98.2 / 6.6
Dia 13	81.4 / 4.9	75.7 / 8.7	84.3 / 7.0	88.7 / 7.0	101.4 / 11.0
Dia 14	84.3 / 8.3	75.4 / 4.9	85.2 / 6.5	89.0 / 5.2	109.3 / 17.4
Dia 15	84.3 / 5.4	71.9 / 5.6	84.3 / 8.8	89.3 / 5.1	107.7 / 16.3

**Taula 5.2.6.1.-** Mitjanes dels 4 models experimentals de la ingesta postquirúrgica

### 5.2.7.- RELACIÓ ENTRE ELS CANVIS DE PES I INGESTA ABANS I DESPRÉS DE LA INTERVENCIÓ

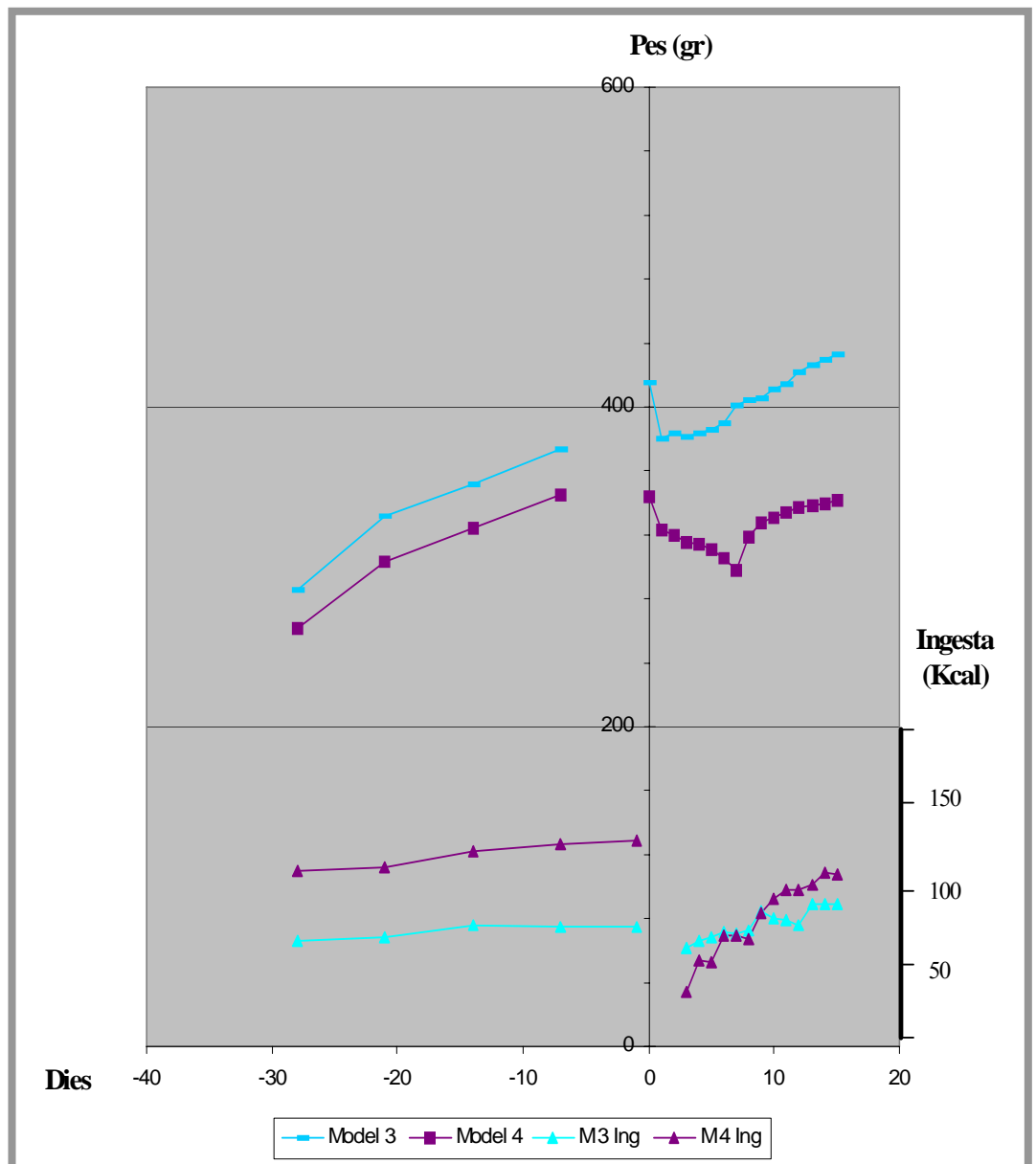
A la gràfica 5.2.7.1 es representen conjuntament els valors de l'evolució de pes i de la ingesta en els models 1 i 2 (3 grups) de rates Sprague Dawley. Si observem conjuntament l'evolució del pes i de la ingesta per cada un dels models, el model 2 és el que pateix una major reducció de pes i és el que mostra uns nivells d'ingesta postoperatòria mes baixos que el porten a la setmana 14 a tenir els mateixos pesos que el model 1, tot i que el model 1 no havia estat sotmès a dieta cafeteria i sí havia estat intervingut. Pel que fa al model 2 controls, és el que mostra un nivell més alt d'ingesta també després d'haver suspès la dieta cafeteria. Això es correspon amb un augment progressiu de pes. Si fem un anàlisi de correlacions entre el pes i la ingesta trobem unes correlacions significatives ( $p < 0.05$ ) a les 14 setmanes entre el pes i la ingesta tant en el model 1 ( $r = 0.61$ ) i en el model 2 ( $r = 0.68$ ).

A la gràfica 5.2.7.2 es representen conjuntament els valors de l'evolució de pes i de la ingesta en els models 3 i 4 de rates Zucker. Si observem conjuntament l'evolució del pes i de la ingesta per cada un dels models podem comprovar que existeix un comportament molt diferent en el patró d'ingesta observant-se una disminució molt més important de la ingesta postintervenció en el model 4 que la situa per sota del model 3. En el cas del pes també s'estableixen uns patrons diferents; mentre en el model 3 les repercussions sobre el pes són discretes, en el cas del model 4 es produeix una caiguda molt important del pes amb una recuperació pobre i tardana que es correspon amb una ingesta inferior a la basal. Tot i la tendència observada gràficament entre l'evolució del pes i la ingesta no hem pogut demostrar correlacions significatives per aquests dos models.



(MODEL 1: Sprague Dawley no obesas intervingudes / MODEL 2: Sprague Dawley obesas intervingudes / MODEL 2 C: Sprague Dawley obesas no intervingudes / MODEL 3: Zucker Fatty / MODEL 4: Zucker Diabetic Fatty)

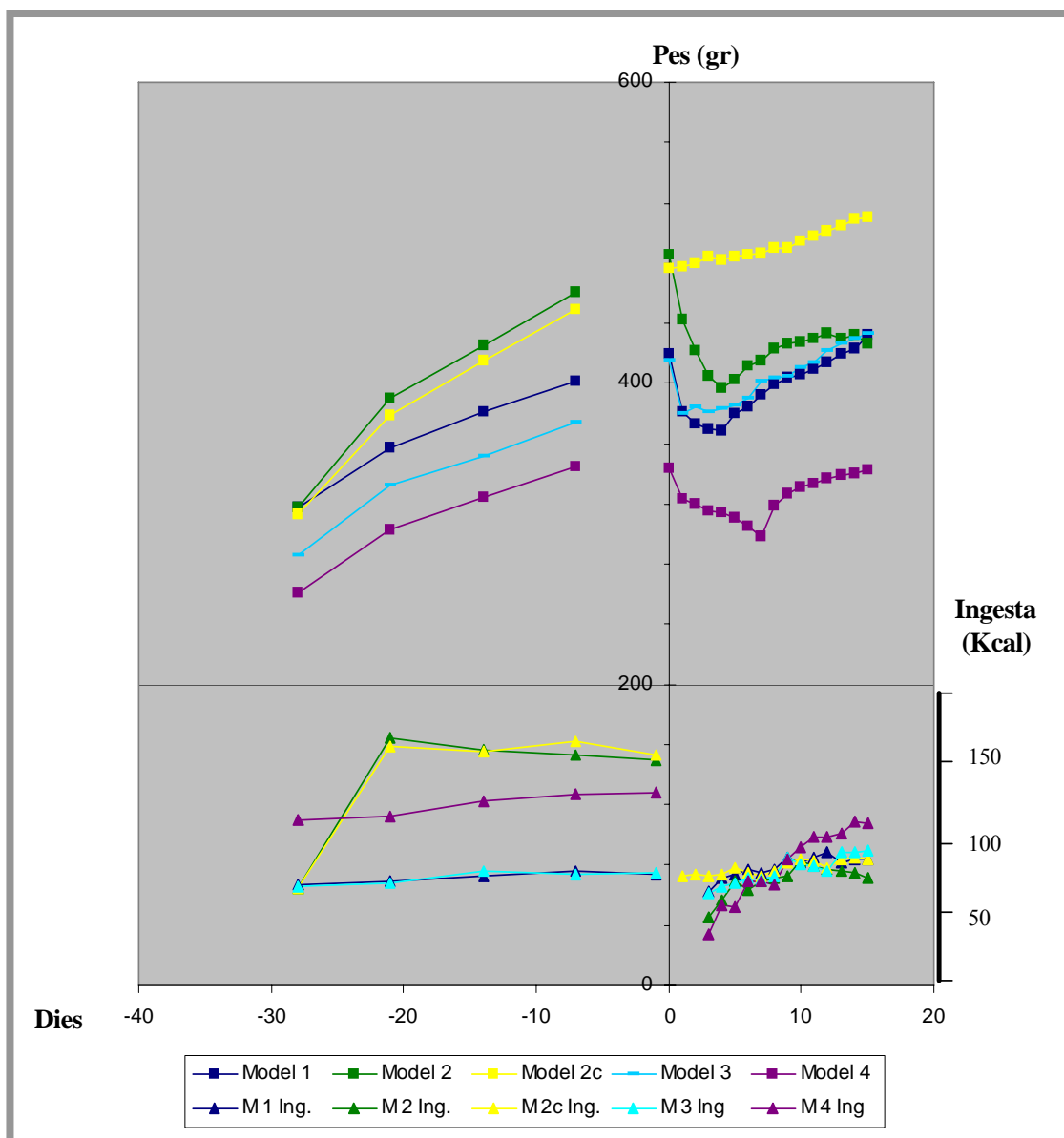
**Gràfica 5.2.7.1.-** Evolució de les mitjanes de la variació de la ingesta i del pes en els models de rates Sprague Dawley.



MODEL 3: Zucker Fatty / MODEL 4: Zucker Diabetic Fatty)

Gràfica 5.2.7.2.- Evolució de les mitjanes de la variació de la ingesta i del pes en els 2 models de rates Zucker.

A la següent gràfica es mostren els resultats de l'evolució del pes i de la ingesta des de l'inici de l'estudi del 4 models expressats conjuntament. Els resultats que apareixen no pretenen establir comparacions entre els diferents models.



(MODEL 1: Sprague Dawley no obesas intervingudes / MODEL 2: Sprague Dawley obesas intervingudes / MODEL 2 C: Sprague Dawley obesas no intervingudes / MODEL 3: Zucker Fatty / MODEL 4: Zucker Diabetic Fatty)

Gràfica 5.2.7.3.- Evolució de les mitjanes de la variació de la ingesta i del pes en els 4 models.

### 5.3.- EVOLUCIÓ DEL PES I LA INGESTA EN LES RATES SPRAGUE DAWLEY SOTMESES A DIETA ESTÀNDARD I A DIETA CAFETERIA

A continuació es mostren els resultats de les corbes de pes de les rates Sprague Dawley en el grup sotmès a dieta Standard i en el grup sotmès a dieta cafeteria. El grup sotmès a dieta cafeteria és el conjunt del model 2 format pel grup de 10 rates que varen ser sotmeses a intervenció quirúrgica i els seus controls, formant un total de 20 animals.

A la taula 5.3.1 i 5.3.3 es mostren les mitjanes i desviacions estàndard de l'evolució del pes en els dos models d'animals. A les taules 5.3.2 i 5.3.4 es mostren les mitjanes i desviacions estàndard de l'evolució de la ingesta calòrica en els dos models d'animals.

A la gràfica 5.3.1 s'han agrupat els resultats de l'evolució del pes del grup sotmès a dieta cafeteria i del grup control. Després de l'aplicació d'un anàlisi de  $t$  de Student per a mostres independents, s'ha obtingut una alta significació estadística ( $p < 0.001$ ) a partir de la setmana d'aplicació de la dieta cafeteria.

Pel que fa a la ingesta calòrica, després de l'aplicació de la dieta cafeteria s'estableixen unes diferències molt importants entre els 2 grups amb una alta significació estadística. Una vegada establerta aquesta diferència, no s'observa cap variació en el patró d'ingesta dintre de cada grup (gràfica 5.3.2) encara que existeix una tendència a la disminució de la ingesta en el grup sotmès a dieta cafeteria i una tendència a l'augment en el grup sotmès a dieta estàndard. Cap d'aquestes variacions s'ha mostrat significativa.

A la gràfica 5.3.3 es mostra la corba de pes estàndard de les rates Sprague Dawley segons les dades subministrades per *Charles River*.

Setmanes	N	Mínim	Màxim	Mitjana	DS
8	10	300	328	318.9	9.4
9	10	345	372	357.9	8.2
10	10	364	400	381.6	10.2
11	10	380	425	402.5	12.9
12	10	410	440	420.5	9.7

**Taula 5.3.1.-** Model 1 (Rates Sprague Dawley dieta estàndard): Evolució del pes (gr.) per setmanes

Setmanes	N	Mínim	Màxim	Mitjana	DS
8	10	57	76	66.9	7.0
9	10	63	79	69.4	5.4
10	10	63	79	72.6	6.0
11	10	63	95	76.1	10.0
12	10	63	79	73.3	6.4

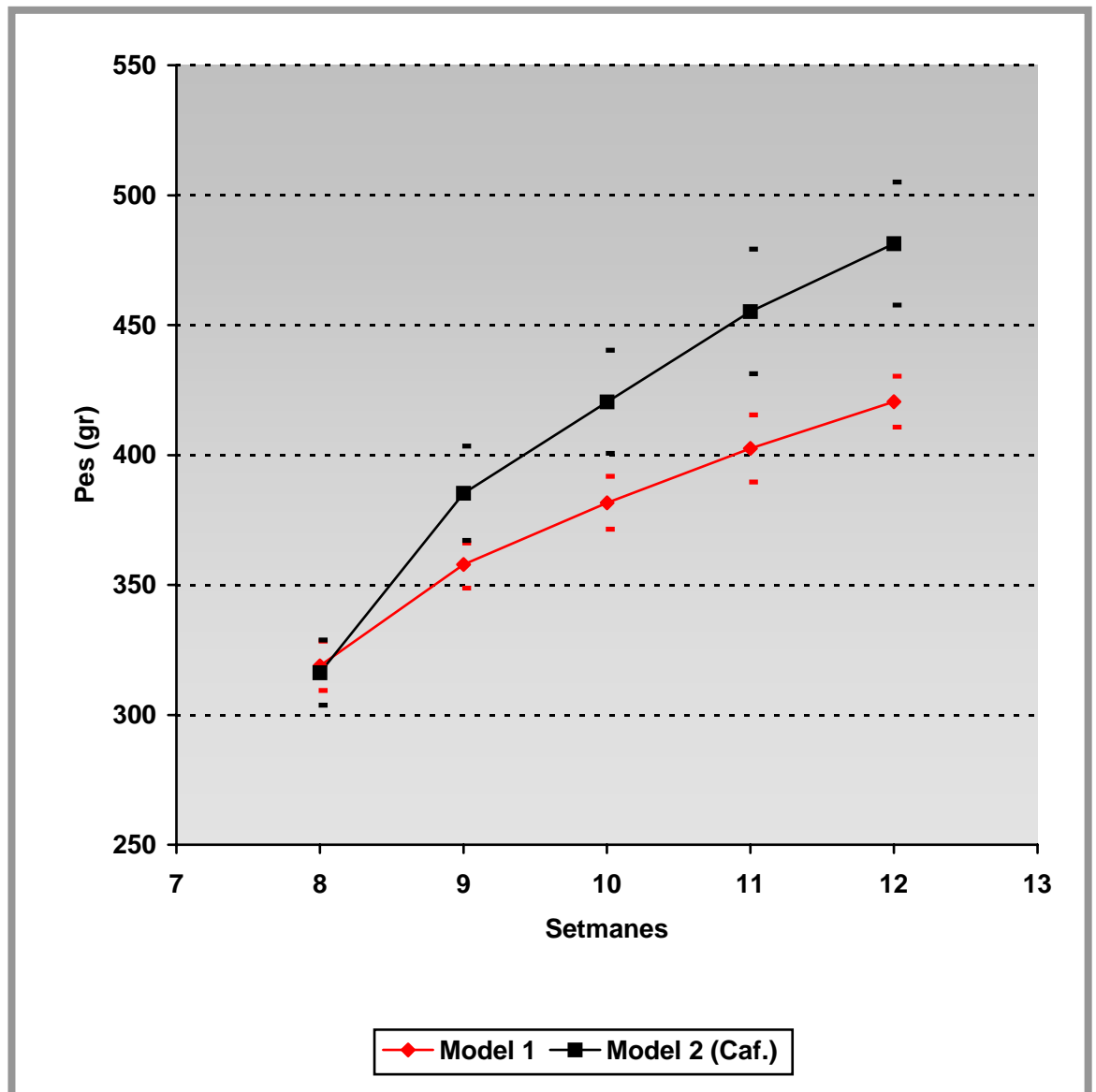
**Taula 5.3.2.-** Model 1 (Rates Sprague Dawley dieta estàndard). Evolució de les Kcal ingerides per setmanes

Setmanes	N	Mínim	Màxim	Mitjana	DS
8	20	290	348	316.2	12.5
9	20	361	426	385.3	18.1
10	20	394	462	420.4	19.8
11	20	422	500	455.2	23.9
12	20	435	522	481.3	23.6

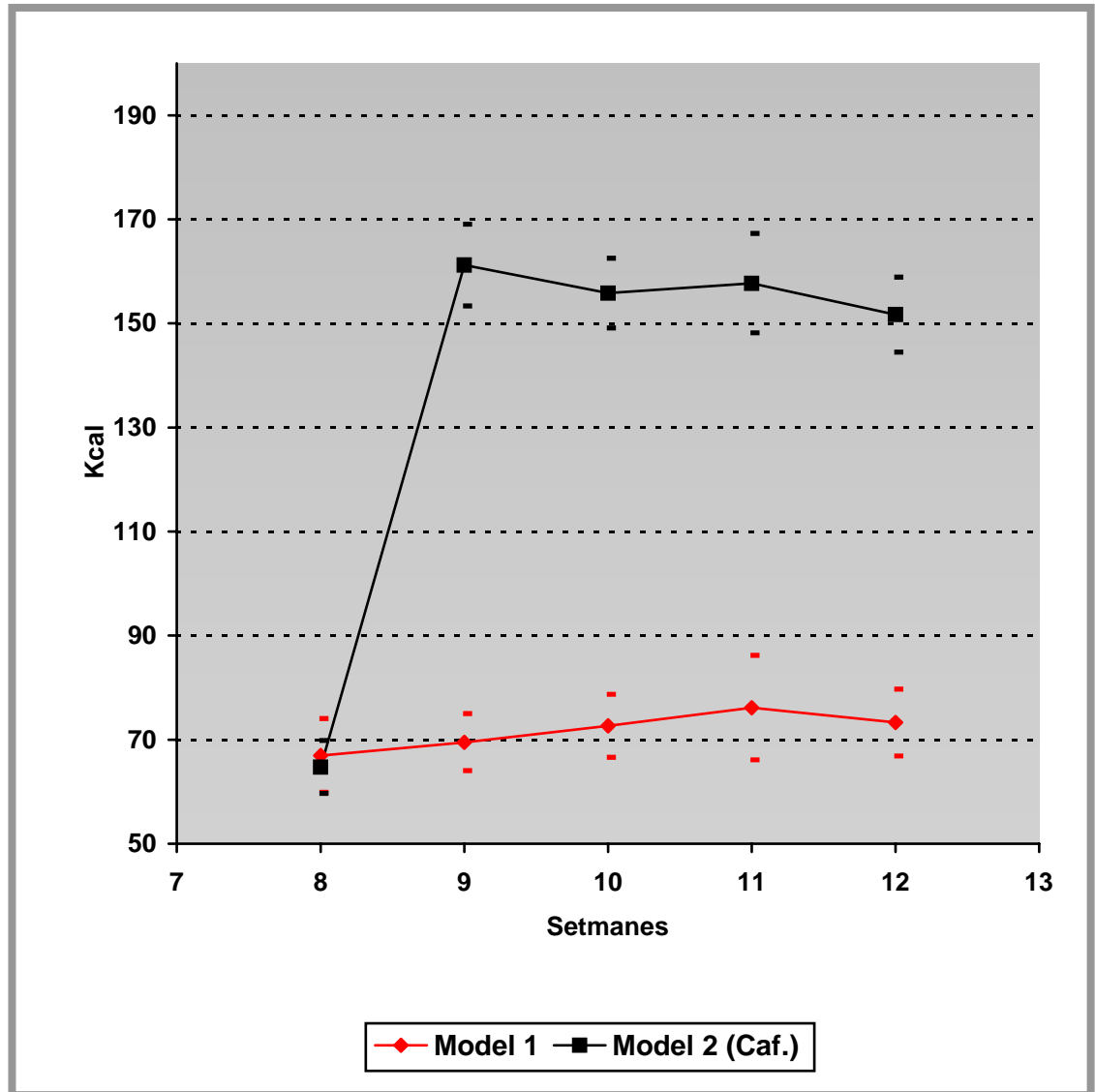
**Taula 5.3.3.-** Model 2 (Rates Sprague Dawley amb dieta cafeteria): Evolució del pes (gr.) per setmanes

Setmanes	N	Mínim	Màxim	Mitjana	DS
8	20	57	73	64.7	5.0
9	20	145	179	16.2	7.8
10	20	143	166	155.8	6.6
11	20	144	176	157.7	9.5
12	20	146	166	151.6	7.2

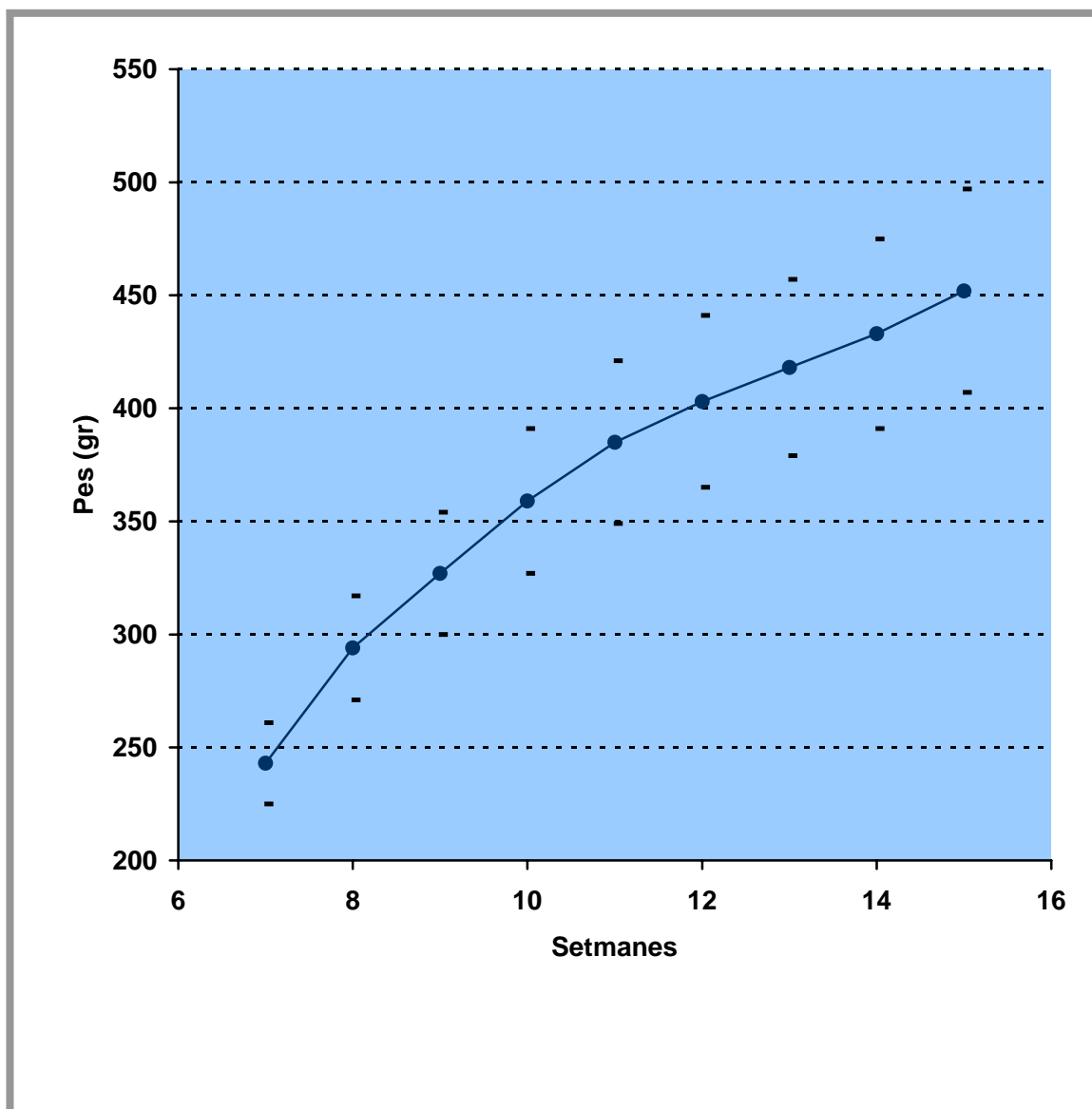
**Taula 5.3.4.-** Model 2 (Rates Sprague Dawley amb dieta cafeteria). Evolució de les Kcal ingerides per setmanes



Gràfica 5.3.1.- Evolució del pes en rates Sprague Dawley alimentades amb dieta estàndard i dieta cafeteria



**Gràfica 5.3.2.-** Evolució de la ingesta calòrica en rates Sprague Dawley alimentades amb dieta estàndard i dieta cafeteria



**Gràfica 5.3.3.-** Taula de creixement de les rates Sprague Dawley mascles. Dades cortesia de *Charles River Laboratoris*

En el grup de rates sotmeses a dieta cafeteria, existeix un ràpid augment de pes que ja després de la primera setmana es mostra estadísticament significatiu ( $p < 0.001$ ) si el comparem amb els seus controls. Aquestes diferències segueixen augmentant al llarg de les 4 setmanes de seguiment previs a la intervenció, i es corresponen amb un augment en el volum calòric d'aquest grup.

#### **5.4.- CANVIS EN LA GLUCÈMIA PLASMÀTICA ABANS I DESPRÉS DE LA INTERVENCIÓ**

En aquest apartat es mostra la variació de les glucèmies abans i després de la intervenció quirúrgica, segons els diferents models de rates, així com la seva variació per setmanes amb les mitjanes i desviacions estàndard corresponents. Posteriorment s'analitzen les correlacions de les diferents determinacions de la glucèmia i els valors de pes i d'íngesta per a cada model experimental.

A la gràfica 5.4.1.1 s'observa que en el model 1 (rates Sprague Dawley no obeses) hi ha una certa disminució de la glucèmia plasmàtica que posteriorment es recupera al final de l'estudi als nivells inicials previs a la intervenció quirúrgica. La diferència entre la setmana 13 i 14 no és significativa (taula 5.4.1.1).

En el model 2 (gràfica 5.4.2.1), s'observa una disminució dels nivells de glucèmia a la primera setmana postintervenció, essent aquest fet significatiu ( $p < 0.05$ ) segons les dades de la taula 5.4.2.1. Aquests animals presenten de base una hiperglucèmia deguda a la seva obesitat exògena produïda per la dieta cafeteria. Posteriorment, a la segona setmana de la gastrectomia tubular els animals tornen a una situació de normoglucèmia. A diferència, en el seu grup control no intervingut (gràfica 5.4.3.1), veiem que la supressió de la dieta cafeteria no millora els nivells de glucèmia plasmàtica, no mostrant cap variabilitat significativa entre les tres determinacions (taula 5.4.3.1).

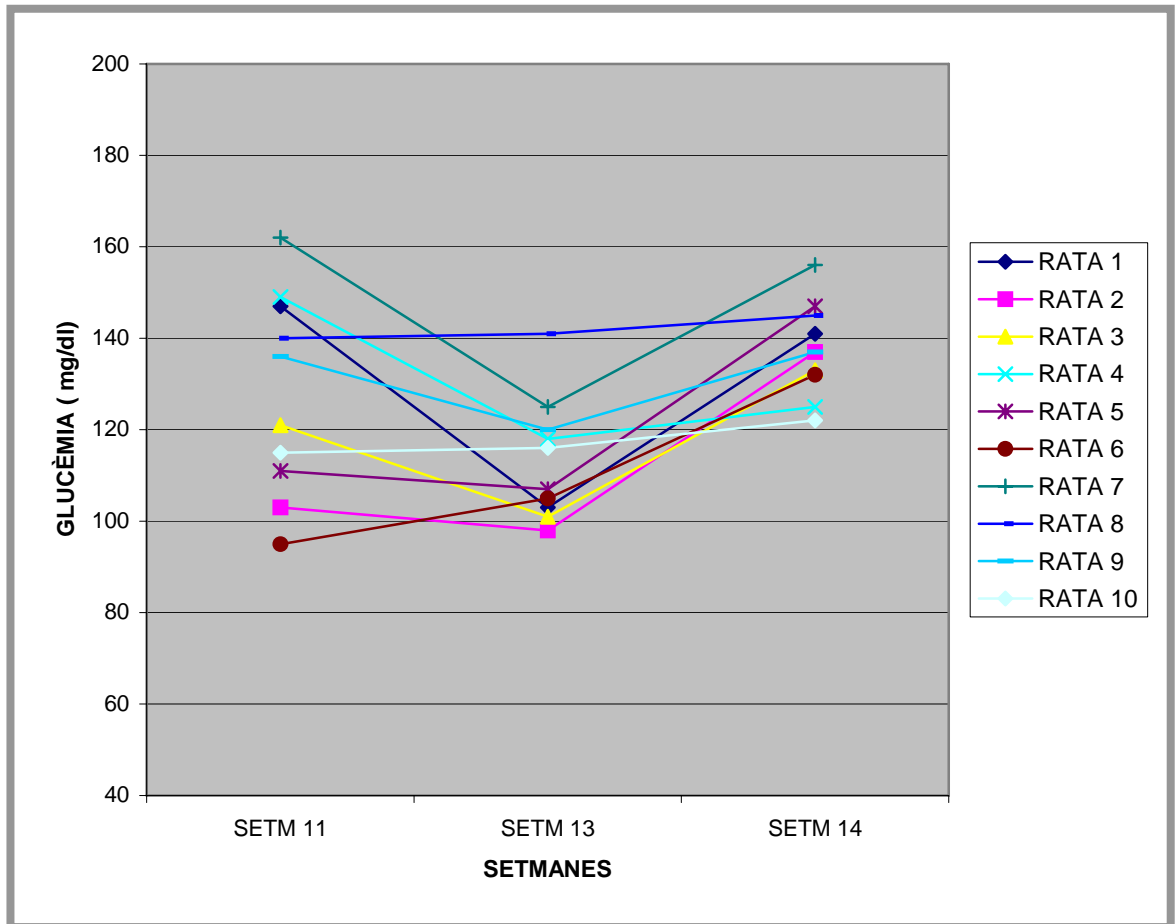
Al model 3 (Zucker Fatty) representats a la gràfica 5.4.4.1, els nivells de glucèmia són elevats, però es normalitzen una setmana després de la gastrectomia tubular. A les dues setmanes de la intervenció, en canvi, els nivells de glucèmia han augmentat (taula 5.4.4.1), si bé es situen per sota dels nivells preoperatoris encara que no de forma estadísticament significativa ( $p > 0.05$ ).

Al model 4 (Zucker Diabetic Fatty), partint d'una situació d'hiperglucèmia molt important, la intervenció produeix una millora important i altament

significativa ( $p < 0.01$ ) de la seva hiperglucèmia a la primera setmana postintervenció, però tot i així no s'arriba a nivells de normoglucèmia (taula 5.4.5.1).

A la setmana 14 (dues setmanes després de la intervenció) els nivells de glucèmia no mostren diferències significatives respecte els nivells de glucèmia pre intervenció, observant-se una recuperació molt important de les glucèmies entre la setmana 13 i 14 que es mostra estadísticament significativa.

### 5.4.1.- MODEL 1 (SPRAGUE DAWLEY)

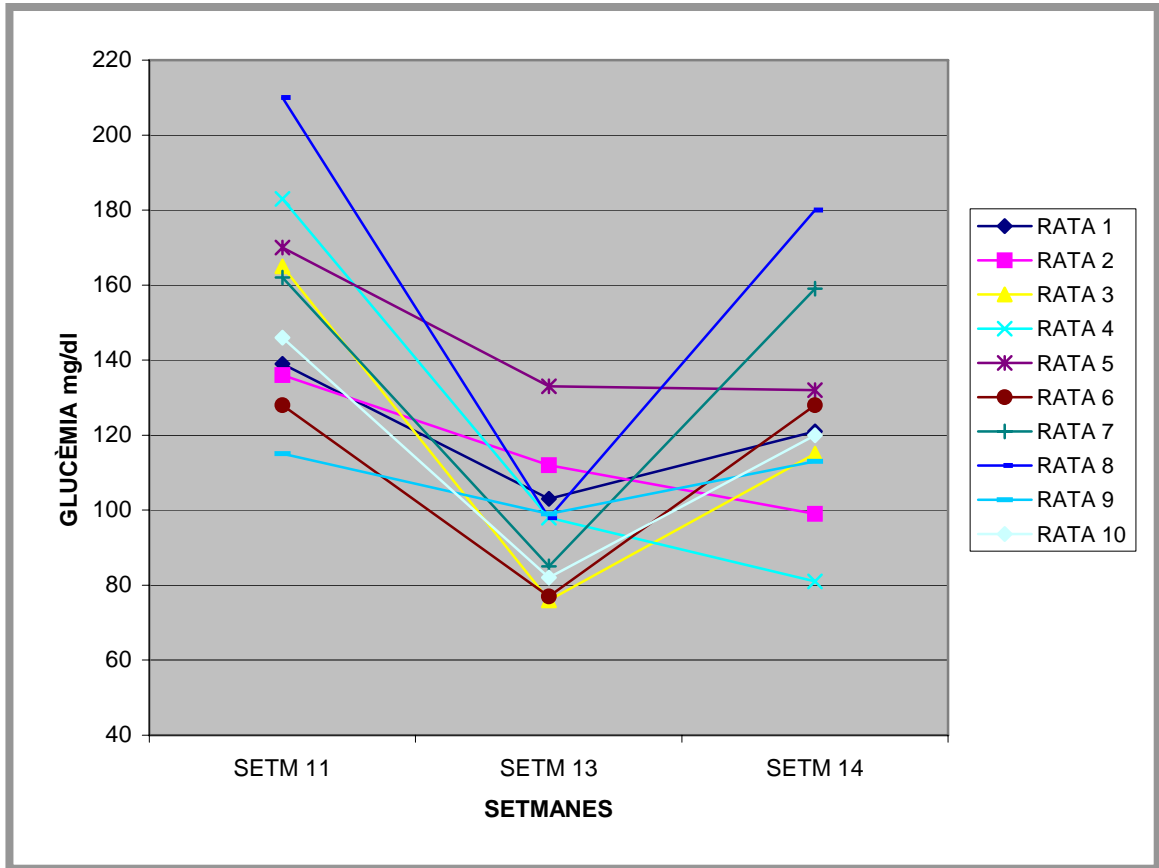


Gràfica 5.4.1.1.- Variacions de la glucèmia (setmanes)

GLUCÈMIA (mg/dl)	SETM 11	SETM 13	SETM 14
Mitjana	125.5	113.4	137.5
D.S.	24.7	13.2	10.2

Taula 5.4.1.1.- Variacions de la glucèmia (setmanes): Mitjanes i DS

### 5.4.2.- MODEL 2 (SPRAGUE DAWLEY DIETA CAFETERIA)

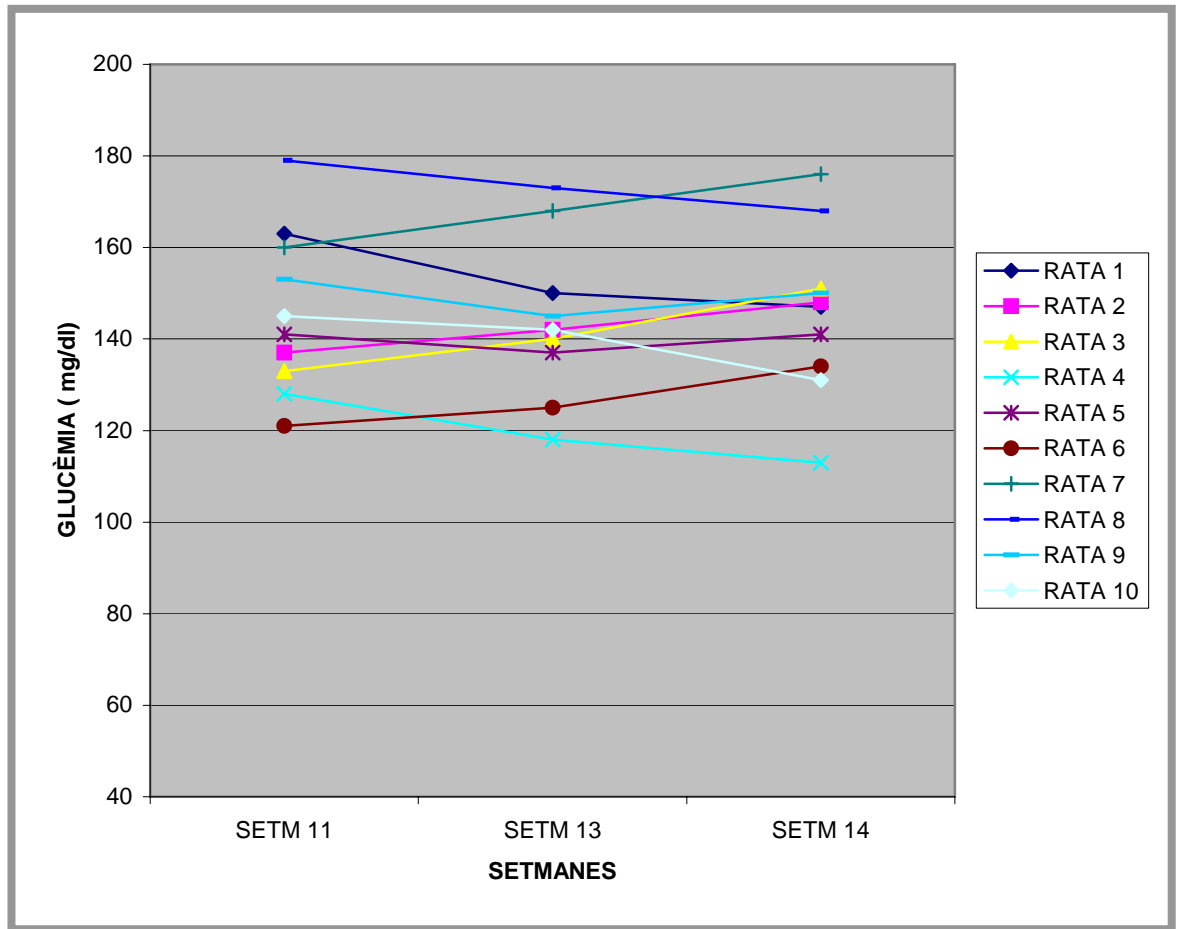


Gràfica 5.4.2.1.- Variacions de la glucèmia (setmanes)

GLUCÈMIA (mg/dl)	SETM 11	SETM 13	SETM 14
Mitjana	155.3	96.3	124.6
D.S.	28.3	17.4	28.1

Taula 5.4.2.1.- Variacions de la glucèmia (setmanes): Mitjanes i DS

### 5.4.3.- MODEL 2 (SPRAGUE DAWLEY DIETA CAFETERIA CONTROLS)

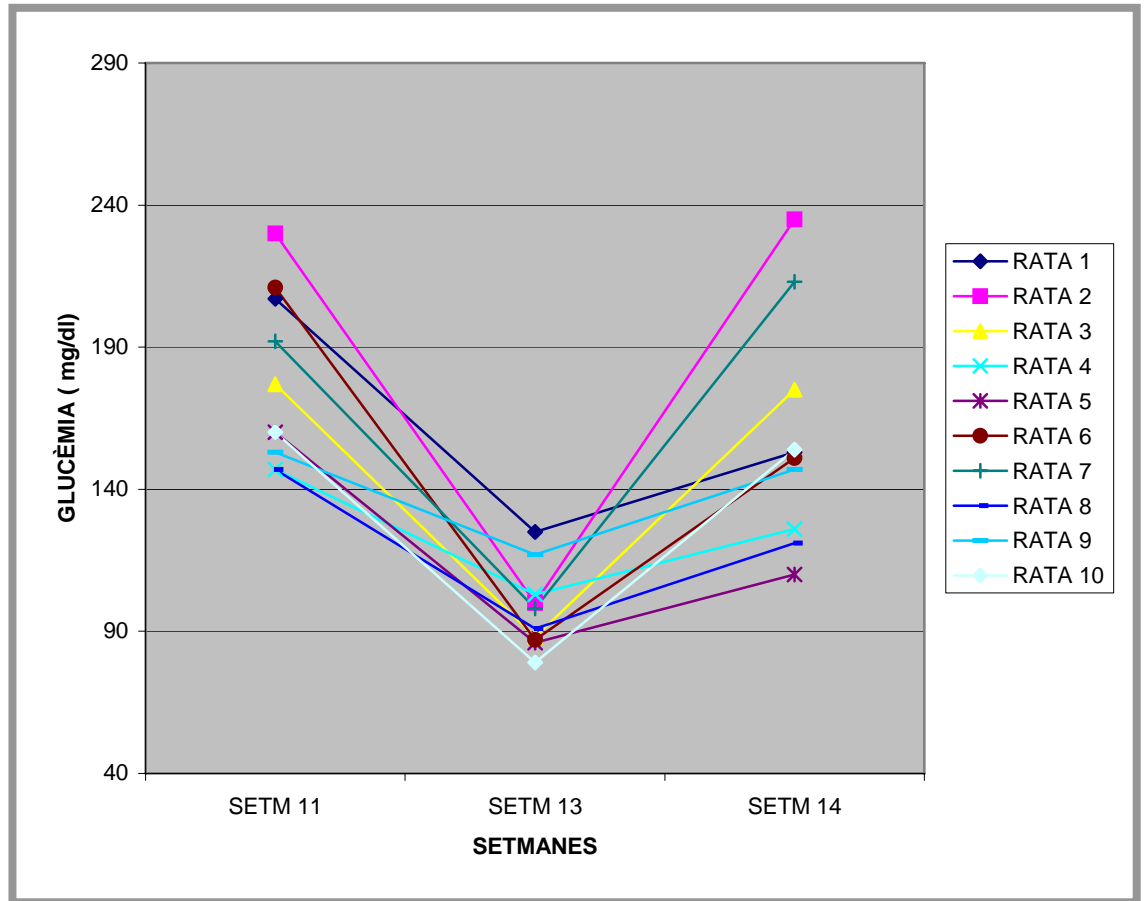


Gràfica 5.4.3.1- Variacions de la glucèmia (setmanes)

GLUCÈMIA (mg/dl)	SETM 11	SETM 13	SETM 14
Mitjana	146.0	144.0	145.8
D.S.	17.8	16.8	17.8

Taula 5.4.3.1.- Variacions de la glucèmia (setmanes): Mitjanes i DS

#### 5.4.4.- MODEL 3 (ZUCKER FATTY)

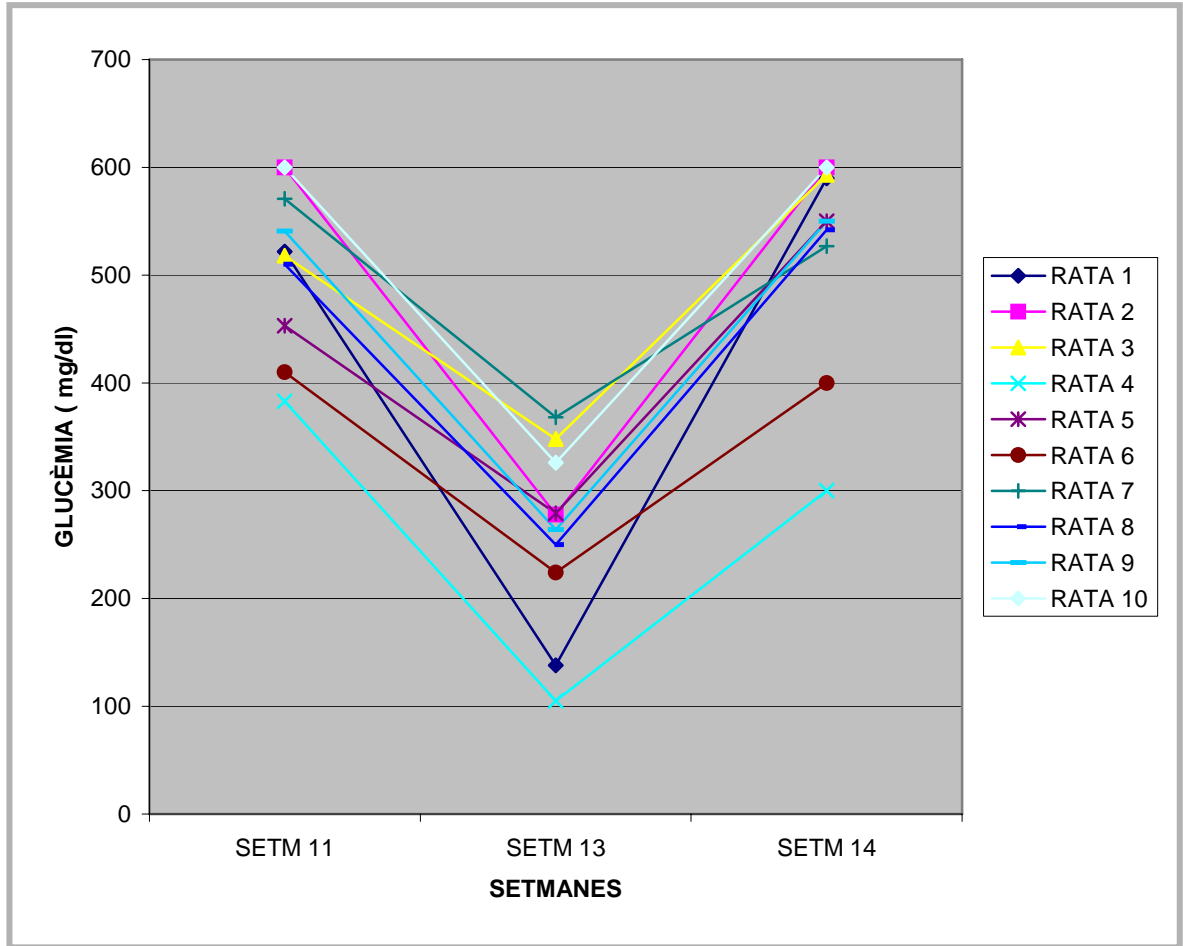


Gràfica 5.4.4.1.- Variacions de la glucèmia (setmanes)

GLUCÈMIA (mg/dl)	SETM 11	SETM 13	SETM 14
Mitjana	178.4	97.4	158.5
D.S.	29.8	14.4	39.6

Taula 5.4.4.1.- Variacions de la glucèmia (setmanes): Mitjanes i DS

### 5.4.5.- MODEL 4 (ZUCKER DIABETIC FATTY)



Gràfica 5.4.5.1- Variacions de la glucèmia (setmanes)

GLUCÈMIA (mg/dl)	SETM 11	SETM 13	SETM 14
Mitjana	510.8	258.0	525.2
D.S.	74.8	84.8	98.8

Taula 5.4.5.1.- Variacions de la glucèmia (setmanes): Mitjanes i DS

#### 5.4.6.- CORRELACIÓ AMB ELS CANVIS PONDERALS

Establint correlacions entre l'evolució del pes (Excés de pes perdut, % pes perdut) i les glucèmies a les setmanes 11, 13 i 14, s'observa que pel que fa al model 2, tan l'intervingut com el grup control, s'estableixen correlacions inverses entre la glucèmia a la setmana 13 i l'excés de pes perdut.

En el cas del model 2 operat s'observa una correlació negativa entre la glucèmia a la setmana 13 i l'excés de pes perdut ( $r = -0.57$ ) no significativa ( $p > 0.08$ ), encara que sí que ho és si ho correlacionem amb l'excés de pes perdut per l'edat ( $r = -0.59$ ) i ( $p < 0.05$ ).

En el cas del grup control (model 2 no interveningut) també trobem unes correlacions negatives encara que no significatives amb l'excés de pes perdut ( $r = -0.47$ ). Això vol dir que en el cas de les rates Sprague Dawley sotmeses a dieta cafeteria, la glucèmia es correlaciona negativament amb l'excés de pes perdut. A més excés de pes perdut, menor glucèmia a les 13 setmanes. En canvi, en el model 1 (Sprague Dawley no obeses), la glucèmia a la setmana de la intervenció es correlaciona positivament amb el % de pes perdut ( $r = 0.73$ ) i ( $p < 0.05$ ), i negativament amb l'increment de pes entre la setmana 12 i 13 ( $r = -0.82$ ) i ( $p < 0.05$ ). A més pes perdut, major nivells de glucèmia.

En el cas del model 3 (Zucker Fatty) només s'observen correlacions negatives amb l'excés de pes perdut corregit per l'edat ( $r = -0.58$ ). A major pes perdut corregit per l'edat, menor glucèmia a les 13 setmanes. En canvi, en el model 4 (ZDF), les correlacions s'estableixen entre la glucèmia a les 12 setmanes i són de caràcter invers a les del model 3 amb l'excés de pes perdut ( $r = 0.58$ ). A major excés de pes perdut, més glucèmia a la setmana 13.

#### 5.4.7.- CORRELACIÓ AMB LA INGESTA

Quan s'estableixen correlacions entre l'evolució de la ingesta i les glucèmies a les setmanes 11, 13 i 14 no s'observen correlacions estadísticament significatives per els models 1 i 2. Pel que fa a les rates Zucker, en el cas del model 4 (diabètiques) s'obté una correlació negativa entre la glucèmia i la ingesta a les 11 setmanes ( $r = -0.62$ ) ( $p < 0.05$ ). Aquesta correlació es torna fortament positiva si s'uneixen els dos grups de rates Zucker (ZDF i Zucker Fatty) ( $r = 0.83$ ) ( $p < 0.01$ ). Això posa tan sols de manifest els majors nivells d'ingesta de les rates ZDF.

Pel que fa a les rates Zucker Fatty, tan sols s'estableixen correlacions positives entre la glucèmia i la ingesta a la setmana 13 ( $r = 0.61$ ) ( $p < 0.05$ ).

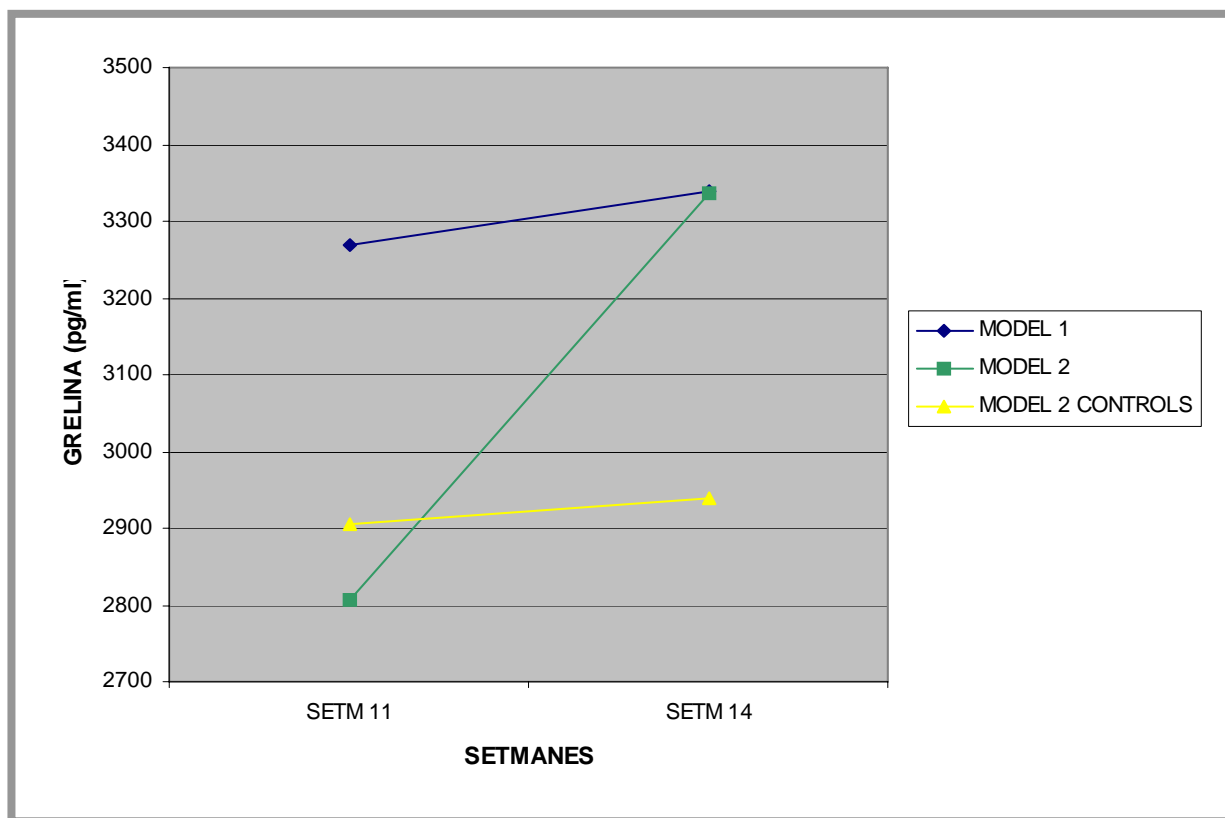
## 5.5.- CANVIS EN LA GRELINA PLASMÀTICA ABANS I DESPRÉS DE LA INTERVENCIÓ

En aquest apartat es mostra la variació de la Grelina plasmàtica abans i després de la gastroplàstia tubular, segons els diferents models de rates, així com la seva variació per setmanes amb les mitjanes i desviacions estàndard corresponents.

A la gràfica 5.5.1.1 i a la taula 5.5.1.1 s'expressen els valors de les mitjanes de la Grelina plasmàtica abans i després de la gastroplàstia tubular en els dos models de rates Sprague Dawley (1- Sprague Dawley no obesas intervingudes, 2- obesas per dieta cafeteria intervingudes i 2 controls- obesas per dieta cafeteria no intervingudes). Mentre que en el grup de rates no obesas (model 1) la Grelina pateix un lleuger augment postintervenció, en cap cas significatiu, les rates obesas per dieta cafeteria (model 2) presenten un augment molt important dels seus nivells de Grelina després de la gastroplàstia tubular que sí es mostra estadísticament significatiu. Els nivells de Grelina per aquest grup són inicialment molt més baixos que els del model 1 i després de la intervenció es situen en valors pràcticament idèntics als d'aquest model. També el model 2 control (rates obesas per dieta cafeteria no operades) mostra uns nivells de Grelina baixos similars al grup intervingut, però que en canvi, a les 14 setmanes després de retirar la dieta cafeteria la Grelina, pràcticament no varia respecte als seus nivells previs (veure taula 5.5.1.1).

A la gràfica 5.5.2.1 i a la taula 5.5.2.1 es mostren els valors de les mitjanes de la Grelina plasmàtica abans i després de la intervenció quirúrgica en els dos models de rates Zucker (3- Zucker Fatty i 4- Zucker Diabetic Fatty). En aquests dos models es parteix d'uns nivells de Grelina preoperatòria molt més baixos que en els models anteriors. Després de la gastrectomia tubular es produeix un augment estadísticament significatiu ( $p < 0.05$ ) de Grelina, tan en el model 3 com en el model 4, essent molt més important en el model 4, que partia de nivells inferiors als del model 3, i que se situa, després de la intervenció, en uns valors molt similars als observats en el model 3.

### 5.5.1.- MODELS 1 i 2 (SPRAGUE DAWLEY, SD CAFETERIA I CONTROLS)

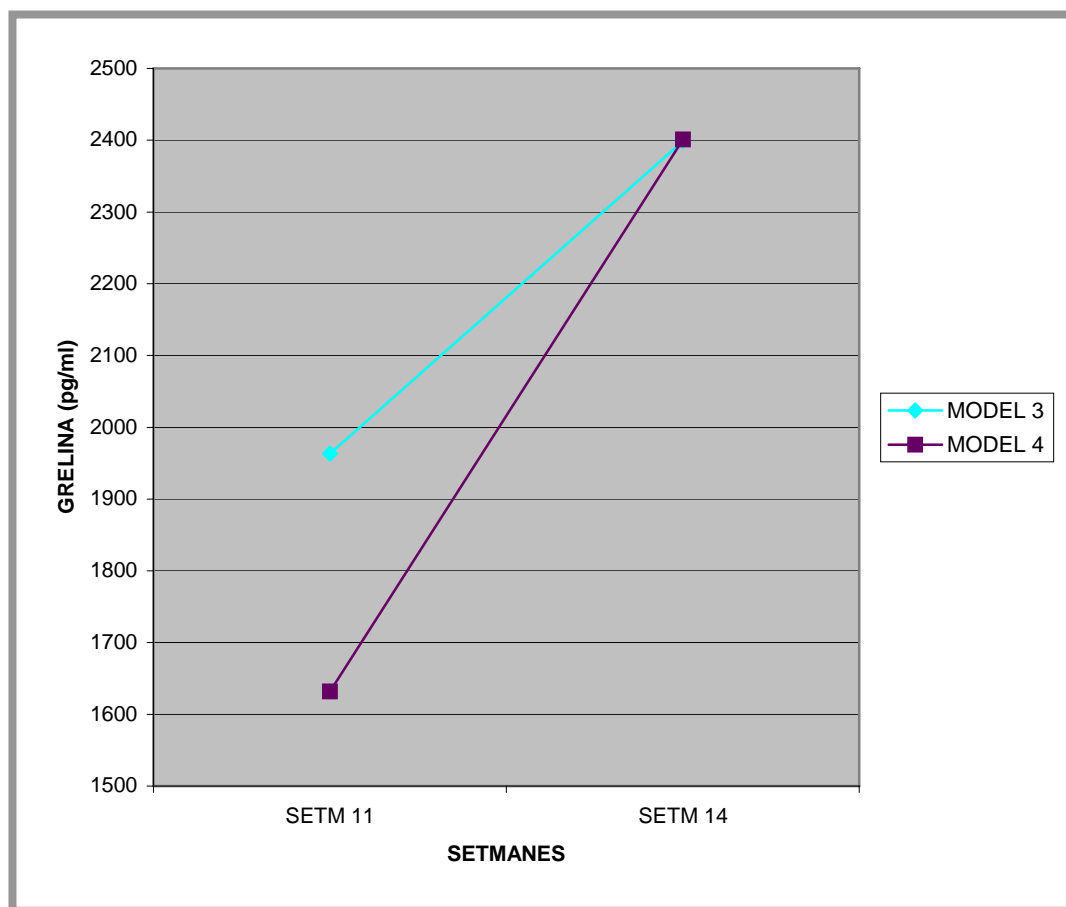


Gràfica 5.5.1.1.- Variacions de la Grelina plasmàtica

MODELS	GRELINA (pg/ml)	SETM 11	SETM 14
1 (Sprague Dawley)	Mitjana	3268,7	3339,3
	D.S.	554,5	367,1
2 (Sprague Dawley cafeteria)	Mitjana	2806,4	3337,1
	D.S.	708	528,9
2 (SD cafeteria controls)	Mitjana	2906,6	2938,6
	D.S.	420,5	369,9

Taula 5.5.1.1.- Variacions de la Grelina plasmàtica (setmanes): Mitjanes i DS

### 5.5.2.- MODELS 3 i 4 (ZUCKER FATTY I ZUCKER DIABETIC FATTY)



Gràfica 5.5.2.1- Variacions de la Grelina plasmàtica

MODELS	GRELINA (pg/ml)	SETM 11	SETM 14
3 (Zucker Fatty)	Mitjana	1963,1	2399,1
	D.S.	386,0	277,5
4 (Zucker Diabetic Fatty)	Mitjana	1632	2401,1
	D.S.	372,2	543,0

Taula 5.5.2.1.- Variacions de la Grelina plasmàtica (setmanes): Mitjanes i DS

## 5.6.- CANVIS EN EL GLP-1 PLASMÀTIC ABANS I DESPRÉS DE LA INTERVENCIÓ

En aquest apartat es mostra la variació del GLP-1 plasmàtic abans i després de la gastrectomia tubular, segons els diferents models de rates, així com la seva variació per setmanes amb les mitjanes i desviacions estàndard corresponents.

A la gràfica 5.6.1.1 i a la taula 5.6.1.1 s'expressen els valors de les mitjanes del GLP-1 plasmàtic abans i després de la intervenció quirúrgica dels models de rates Sprague Dawley (1- Sprague Dawley no obeses intervingudes, 2- obeses per dieta cafeteria intervingudes i 2 controls- obeses per dieta cafeteria no intervingudes).

En el model 1 de rates no obeses es parteix d'uns nivells de GLP-1 més baixos que als altres grups de rates obeses Sprague Dawley. Posteriorment a la gastrectomia tubular, els valors són lleugerament més baixos que els valors inicials però en tot cas la diferència no és estadísticament significativa.

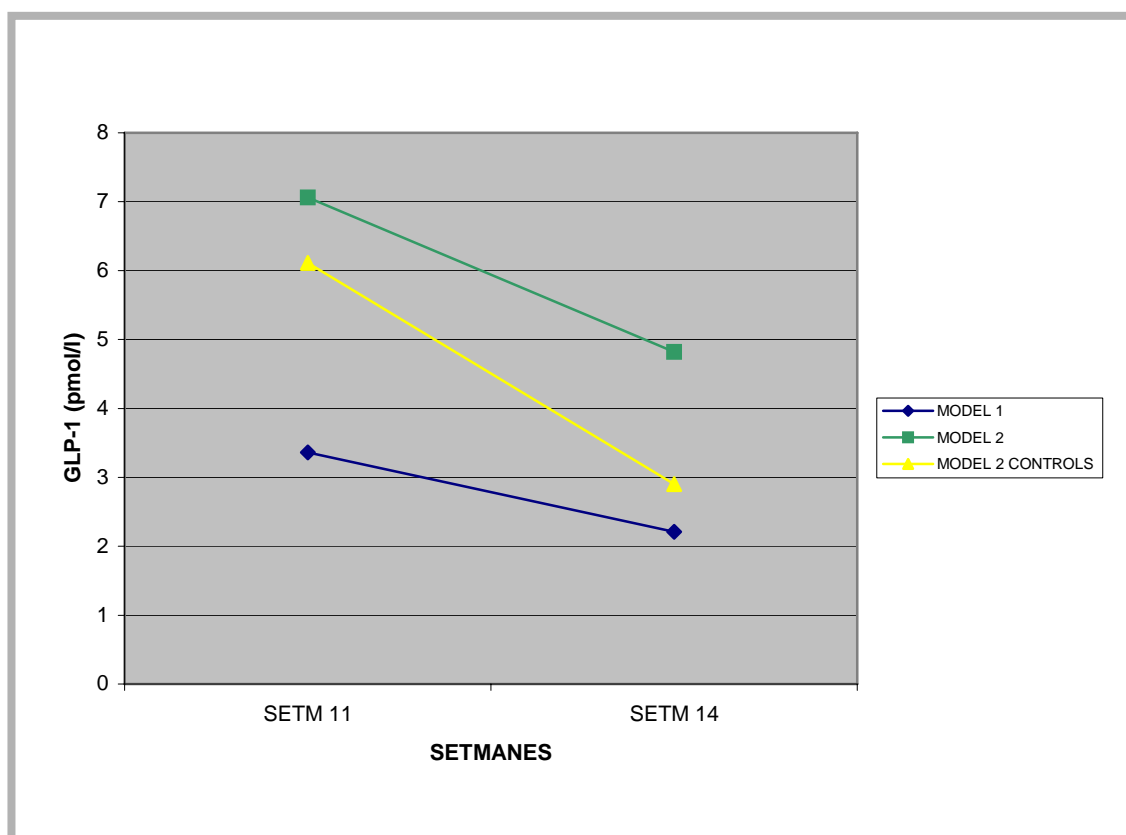
En el model 2 (obesitat per dieta cafeteria), els nivells de GLP-1 basals són més alts que en grup de rates no obeses. La diferència entre els valors preoperatoris entre el model 1 (no obeses) i el model 2 és estadísticament significativa ( $p < 0.05$ ). Després de la gastrectomia tubular els valors també disminueixen encara que de manera més important que en model 1, essent aquesta disminució dels valors estadísticament significativa ( $p < 0.05$ ).

El grup control del model 2 parteix d'uns valors inicials similars al grup no control, i després de suspendre la dieta cafeteria els nivells de GLP-1 també es situen a valors inferiors als inicials, essent aquesta diferència de valors estadísticament significativa ( $p < 0.05$ ). Crida l'atenció que la disminució del GLP-1 del model 1 i del model 2 intervingut segueix un paral·lelisme important i en canvi la disminució del GLP-1 del grup control té una pendent més pronunciada. Si es comparen els valors inicials i finals dels dos grups del model 2 (cafeteria intervinguts i cafeteria no intervinguts), no observem diferències significatives a la

setmana 11 però en canvi sí a la setmana 14, essent aquestes últimes estadísticament significatives. Les rates no operades mostren uns nivells significativament més baixos de GLP-1. A la gràfica 5.6.2.1 i a la taula 5.6.2.1 es mostren els valors de les mitjanes del GLP-1 plasmàtic abans i després de la intervenció quirúrgica ens els dos models de rates Zucker (3- Zucker Fatty i 4- Zucker Diabetic Fatty). En aquests dos models es parteix d'uns nivells de GLP-1 preoperatoris més alts que en els models anteriors. En les rates Zucker Fatty (model 3) després de la intervenció quirúrgica es produeix una disminució dels nivells plasmàtics de GLP-1 però sense significació estadística.

El model 4 (Zucker Diabetic Fatty) té uns valors de GLP-1 basals més elevats que a la resta de models i, després de la intervenció quirúrgica, aquests valors disminueixen de forma important quasi bé fins als nivells del model 3 posteriors a la intervenció. Aquesta disminució és estadísticament significativa ( $p < 0.05$ )

### 5.6.1.- MODEL 1 I 2 (SPRAGUE DAWLEY, SD CAFETERIA I CONTROLS)

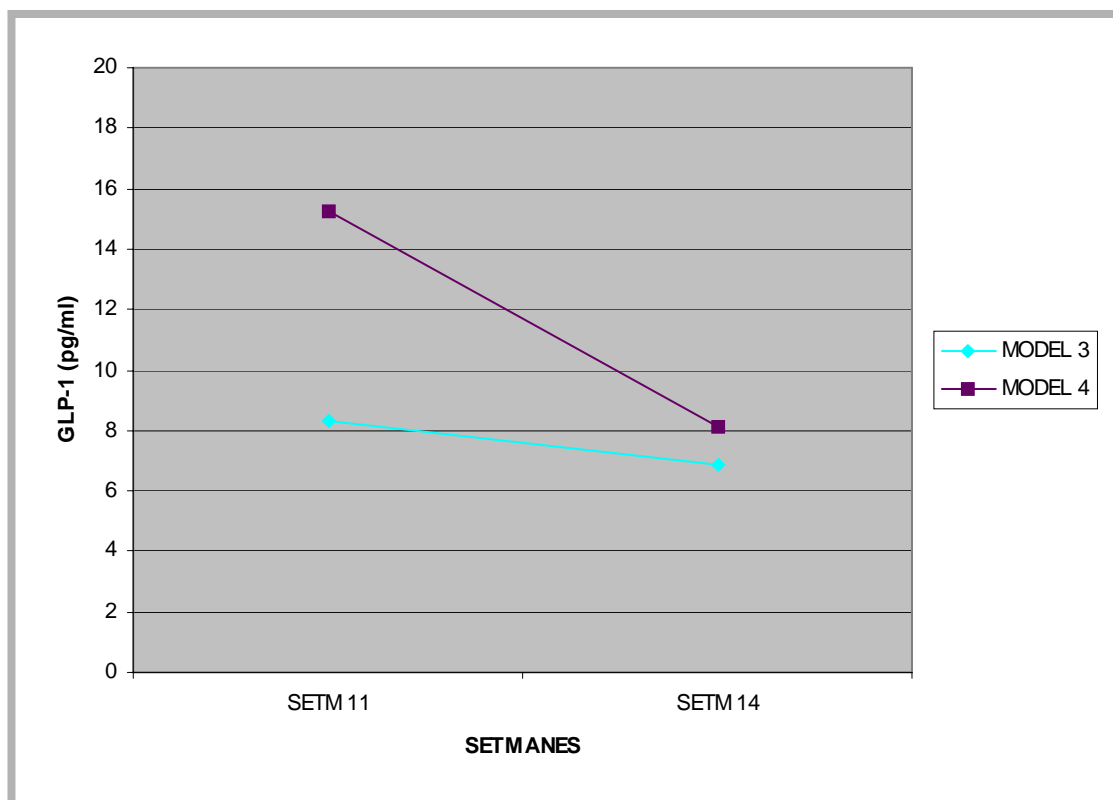


Gràfica 5.6.1.1- Variacions del GLP-1 plasmàtic

MODELS	GLP-1 (pmol/l)	SETM 11	SETM 14
1 (Sprague Dawley)	Mitjana	3,36	2,21
	D.S.	1,81	1,08
2 (Sprague Dawley cafeteria)	Mitjana	7,06	4,82
	D.S.	1,96	1,33
2 (SD cafeteria controls)	Mitjana	6,11	2,95
	D.S.	0,95	0,91

Taula 5.6.1.1.- Variacions del GLP-1 plasmàtic (setmanes): Mitjanes i DS

### 5.6.2.- MODELS 3 I 4 (ZUCKER FATTY I ZUCKER DIABETIC FATTY)



Gràfica 5.6.2.1- Variacions del GLP-1 plasmàtic

MODELS	GLP-1 (pmol/l)	SETM 11	SETM 14
3 (Zucker Fatty)	Mitjana	8,31	6,86
	D.S.	1,95	1,35
4 (Zucker Diabetic Fatty)	Mitjana	15,26	8,11
	D.S.	5,54	3,01

Taula 5.6.2.1.- Variacions del GLP-1 plasmàtic (setmanes): Mitjanes i DS

## 5.7.- CANVIS EN LA INSULINA PLASMÀTICA ABANS I DESPRÉS DE LA INTERVENCIÓ

En el present apartat es descriu la variació de la Insulina plasmàtica prèvia i posterior a la intervenció quirúrgica, segons els diferents models de rates, així com la seva variació per setmanes amb les mitjanes i desviacions estàndard corresponents.

A la gràfica 5.7.1.1 i a la taula 5.7.1.1 es mostren els valors de les mitjanes de la Insulina plasmàtica abans i després de la intervenció quirúrgica ens els dos models de rates Sprague Dawley amb els grups corresponents (1- Sprague Dawley no obesas intervingudes, 2- obesas per dieta cafeteria intervingudes i 2 controls- obesas per dieta cafeteria no intervingudes).

En el model 1 de rates no obesas els nivells preoperatoris d'Insulina pràcticament no es modifiquen després de la intervenció. En canvi en el model 2 obès per dieta cafeteria, els nivells d'Insulina són pràcticament el doble dels nivells del model 1 no obès. El mateix fet passa amb el grup control a nivell preoperatori, on els valors fins i tot superen lleugerament als del model 2. La diferència dels valors preoperatoris entre el model 1 i els dos grups del model 2 és estadísticament significativa ( $p < 0.05$ ).

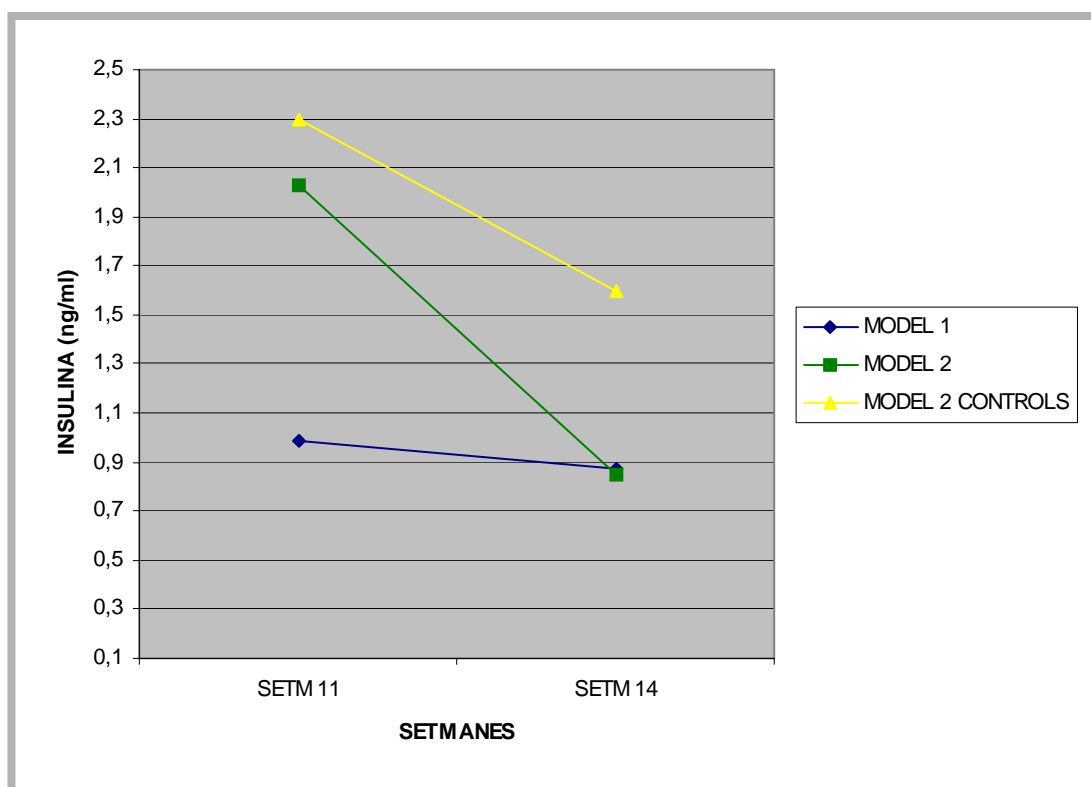
Posteriorment a la gastrectomia tubular, els valors d'Insulina del model 2 disminueixen de forma important situant-se als nivells del model 1 de rates no obesas, essent aquesta disminució estadísticament significativa ( $p < 0.001$ ). En canvi en el grup control, després de retirar la dieta cafeteria, els nivells d'Insulina disminueixen de forma menys pronunciada, doblant encara la mitjana d'Insulina del model 2 intervingut quirúrgicament. Aquesta diferència entre els nivells postoperatoris dels dos grups del model 2 de rates obesas és estadísticament significativa ( $p < 0.05$ ).

A la gràfica 5.7.2.1 i a la taula 5.7.2.1 es mostren els valors de les mitjanes de la Insulina plasmàtica abans i després de la intervenció quirúrgica ens els dos models de rates Zucker (3- Zucker Fatty i 4- Zucker Diabetic Fatty). El model 3

parteix d'una situació d'hiperinsulinisme basal i que després de la gastrectomia tubular experimenta una disminució dels seus valors però que en tot cas no resulta estadísticament significatiu.

En el cas del model 4, els valors preoperatoris d'Insulina són inferiors al del model 3 i després de la intervenció quirúrgica els valors experimenten un lleuger augment, però en tot cas tampoc resulta estadísticament significatiu. Cal assenyalar que aquest és l'únic model en el qual després de la intervenció quirúrgica no es produeix una disminució de la Insulina plasmàtica.

### 5.7.1.- MODELS 1 I 2 (SPRAGUE DAWLEY, SD CAFETERIA I CONTROLS)

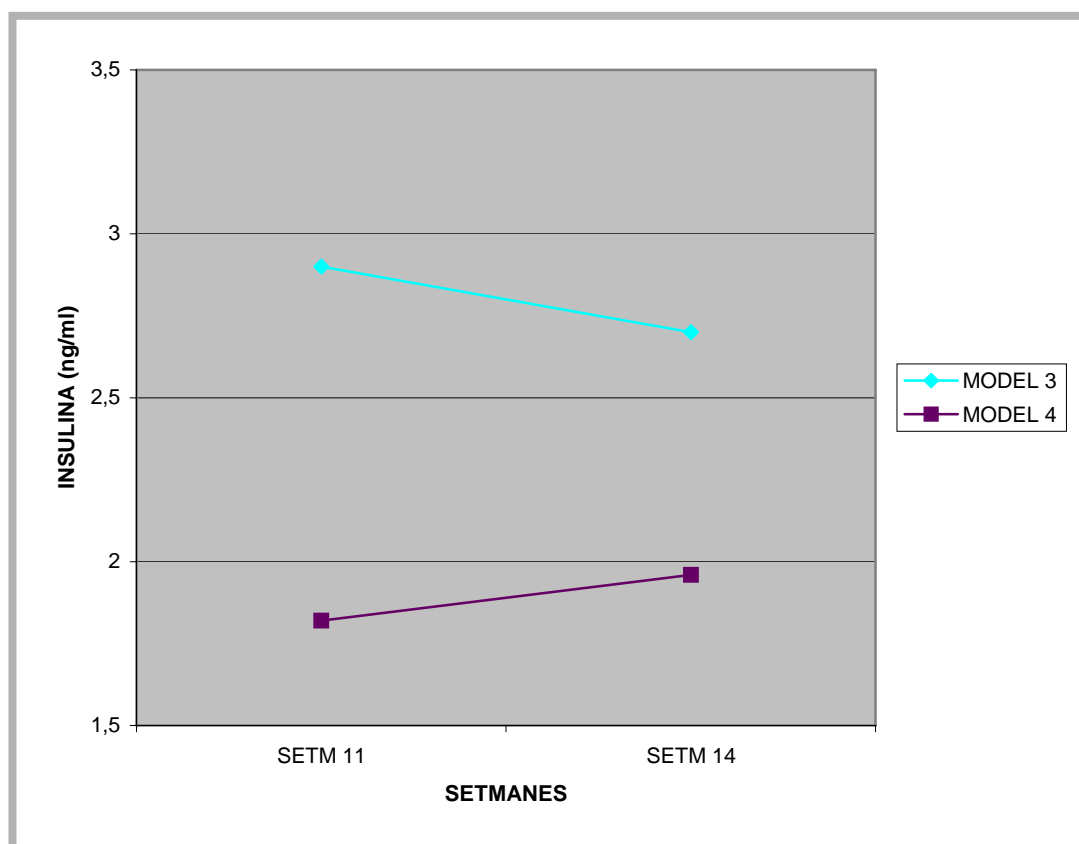


Gràfica 5.7.1.1- Variacions de la Insulina plasmàtica

MODELS	INSULINA (ng/ml)	SETM. 11	SETM. 14
1 (Sprague Dawley)	Mitjana	0,99	0,87
	D.S.	0,46	0,40
2 (Sprague Dawley cafeteria)	Mitjana	2,03	0,85
	D.S.	0,34	0,47
2 (SD cafeteria controls)	Mitjana	2,3	1,61
	D.S.	0,50	0,34

Taula 5.7.1.1.- Variacions de la Insulina plasmàtica (setmanes): Mitjanes i DS

### 5.7.2.- MODELS 3 I 4 (ZUCKER FATTY I ZUCKER DIABETIC FATTY)



Gràfica 5.7.2.1- Variacions de la Insulina plasmàtica

MODELS	INSULINA (ng/ml)	SETM 11	SETM 14
3 (Zucker Fatty)	Mitjana	2,9	2,7
	D.S.	0,29	0,36
4 (Zucker Diabetic Fatty)	Mitjana	1,82	1,96
	D.S.	0,39	0,69

5.7.2.1.- Variacions de la Insulina plasmàtica (setmanes): Mitjanes i DS

## **5.8.- VARIACIÓ DELS NIVELLS DE GRELINA, GLP-1, INSULINA, GLUCÈMIA PLASMÀTICA, PES I INGESTA ABANS I DESPRÉS DE LA INTERVENCIÓ**

En aquest apartat s'analitzen les variacions de totes les variables, abans i després de la intervenció quirúrgica per cada un dels models experimentals expressats en increments.

A continuació es valoren les relacions que s'han establert entre cada una de les variables dins de cada model a través d'un anàlisi de correlacions.

Per últim s'analitzen els diferents comportaments de cada un dels models pel que fa a aquestes variables mostrant la diferent resposta a la gastrectomia tubular.

### **5.8.1.- INCREMENTS ABANS I DESPRÉS DE LA INTERVENCIÓ QUIRÚRGICA**

A la taula 5.8.1 es mostren els valors de les mitjanes dels increments de cada una d'aquestes variables en tots els models.

En tots els models de rates obeses operades (2,3,4) es produeixen, després de la intervenció, increments importants de Grelina que arriben a ser més de 10 vegades superiors als dels models 1 (rates no obeses operades) i 2 controls (rates obeses no operades).

L'únic model on no s'observa un descens de la Insulina després de la intervenció és el model 4 que és precisament el model de rates diabètiques.

Pel que fa als increments de glucosa, els dos models de rates obeses no diabètiques (model 2 i 3) són els únics que mostren descensos en els nivells de glucosa en dejú.

El grup que presenta major disminució de pes després de la intervenció es el model 2 (rates amb obesitat exògena produïda per una dieta cafeteria) que són també les que mostren un descens més important de la ingesta (més de 2 vegades el de les mateixes rates no operades).

MODELS	Incr. pes (gr.)	Incr. ingesta (Kcal)	Incr. GLP-1 (pmol/l)	Incr. Grelina (pg/ml)	Incr. Insulina (ng/ml)	Incr. Glucosa (mg/dl)
	Mitjana / DS	Mitjana / DS	Mitjana / DS	Mitjana / DS	Mitjana / DS	Mitjana / DS
<b>1 (Sprague Dawley)</b>	11,5 / 18,6	11,1 / 8,0	-1,1 / 2,3	70,6 / 760,7	-0,12 / 0,4	12 / 21,4
<b>2 (Sprague Dawley cafeteria)</b>	-58,7 / 10,1	- 78,2 / 7,8	- 2,2 / 1,5	531/ 804,6	-1,18 / 0,5	-30 / 30,3
<b>2 (SD cafeteria controls)</b>	33,9 / 4,5	69,0 / 12,5	- 3,1 / 1,2	32,0 / 125,9	- 0,68 / 0,3	32,1 / 125,9
<b>3 (Zucker Fatty)</b>	17,8 / 4,7	14,2 / 6,5	- 1,4 / 2,2	436 / 293,2	-0,22 / 6,5	-19,1 / 27,3
<b>4 (Zucker Diabetic Fatty)</b>	-3,0 / 11,2	-20,6 / 20	- 7,1 / 4,1	768,8 / 693,2	0,14 / 0,8	14 / 55,3

**Taula 5.8.1.-** Incrementos abans i després de la gastrectomia tubular del pes, ingesta calòrica, Grelina, GLP- 1, Insulina plasmàtica i Glucèmia

## 5.8.2.- CORRELACIONS ENTRE LES VARIABLES

Si es realitza una anàlisi de correlacions entre el pes, la ingesta calòrica i les seves variacions amb la Grelina, el GLP1, la Insulina i la glucèmia dintre de cada un dels models, s'observa un escàs nombre de correlacions significatives que es mostren a la taula 5.8.2.

En el cas del model 1 hi ha una correlació negativa ( $r = - 0.57$ ) ( $p < 0.05$ ) entre la ingesta i els nivells de Grelina plasmàtica abans de la intervenció. Les rates que menys ingesta calòrica tenen tendeixen a ser les que tenen uns nivells de Grelina plasmàtica més alts. Aquesta correlació negativa es perd després de la intervenció i fins i tot es torna positiva ( $r = 0.44$ ) encara que no arriba al grau de significació. Pel que fa a la relació entre la ingesta i la Insulina basal en el model 1, s'observen correlacions positives entre la ingesta i la Insulina que es fan significatives després de la intervenció ( $r = 0.55$ ) ( $p < 0.05$ ).

En el model 1 observem una forta correlació negativa entre la Grelina i la Insulina abans de la intervenció ( $r = - 0.78$ ) ( $p < 0.01$ ) que es perd després de la intervenció. Un fenomen similar l'observem també en el cas del model 2 però amb el GLP-1, que presenta una forta correlació inversa amb la Insulina abans de la intervenció ( $r = - 0.81$ ) ( $p < 0.01$ ) i que també es perd després de la intervenció. En el cas del model 4, observem aquestes dues correlacions negatives amb la Insulina tant del GLP 1 ( $r = - 0.64$ ) ( $p < 0.05$ ) com de la Grelina abans de la intervenció ( $r = - 0.65$ ) ( $p < 0.05$ ) que també es perden després.

L'anàlisi de la ingesta en els altres models no mostra cap nivell de significació amb les variables endocrino-metabòliques estudiades.

Pel que fa a les relacions amb el pes, tan sols hem pogut trobar correlacions significatives en el model 2. En aquest model, s'estableixen correlacions significatives entre el pes i el GLP-1 ( $r = 0.57$ ) ( $p < 0.05$ ) i amb la Insulina  $r = 0.60$  ( $p < 0.05$ ) abans de la intervenció. Les dues correlacions es perden després de la intervenció.

En el model 4 s'estableixen el major nombre de correlacions pel que fa a les variacions de pes i les variacions amb les variables metabòliques. En primer lloc s'observa una forta correlació positiva entre l'increment de pes i l'increment de Grelina ( $r = 0.72$ ) ( $p < 0.01$ ). Les rates que menys els ha pujat la Grelina, han presentat un major descens del pes. Si s'analitza la correlació entre l'excés de pes perdut i l'increment de Grelina s'observa un fenomen similar: les rates amb major excés de pes perdut són aquelles que menys els ha pujat la Grelina ( $r = -0.70$ ) ( $p < 0.01$ ). Cap correlació significativa de les analitzades entre les diferents variables dintre de cada model es manté després de la gastrectomia tubular excepte la que s'estableix entre la Grelina i la ingesta en el model 1.

	<b>GRELINA</b>	<b>INCREMENT GRELINA</b>	<b>GLP-1</b>	<b>INSULINA</b>
<b>INSULINA</b>	<u>MODEL 1</u> ( $r = -0.78$ ) ( $p < 0.01$ )	NS	<u>MODEL 2</u> ( $r = -0.81$ ) ( $p < 0.01$ )	----
	<u>MODEL 4</u> ( $r = -0.65$ ) ( $p < 0.05$ )		<u>MODEL 4</u> ( $r = 0.64$ ) ( $p < 0.05$ )	
<b>PES</b>	NS	NS	<u>MODEL 2</u> ( $r = 0.57$ ) ( $p < 0.05$ )	<u>MODEL 1</u> ( $r = 0.60$ ) ( $p < 0.05$ )
<b>INCREMENT PES</b>	NS	<u>MODEL 4</u> ( $r = 0.72$ ) ( $p < 0.01$ )	NS	NS
<b>INGESTA</b>	<u>MODEL 1</u> ( $r = -0.57$ ) ( $p < 0.05$ )	NS	NS	<u>MODEL 1</u> ( $r = 0.55$ ) ( $p < 0.05$ )

Taula 5.8.2.- Correlacions significatives entre les diferents variables

### 5.8.3.- ANÀLISI GLOBAL DE LA RESPOSTA A LA GASTRECTOMIA TUBULAR PER MODELS ANIMALS

A les següents gràfiques es presenten de forma conjunta els valors de la ingesta, el pes, la Grelina, la Insulina i el GLP-1 abans i després de la intervenció agrupats segons els models animals (Sprague Dawley i Zucker). A les gràfiques 8.8.3.1 s'agrupen els resultats del model 1 i del model 2, que representen les rates amb obesitat exògena (model 2) intervingudes quirúrgicament, els seus controls no intervinguts i les rates no obesas intervingudes (model 1).

En primer, lloc destaca el paral·lelisme entre l'evolució de la ingesta i el pes abans i després de la intervenció en els models 1 i 2, i l'evolució inversa d'aquests dos paràmetres que presenten les rates obesas no intervingudes. Aquest paral·lelisme entre ingesta i pes també s'estableix amb la Insulina plasmàtica, tan en el model 1 com en el model 2. Pel que fa al grup control no intervingut, es produeix un descens menys important de la Insulina que coincideix amb l'increment de pes que segueix presentant aquest grup després de la intervenció. Les glucèmies plasmàtiques tenen una evolució paral·lela al pes en els tres grups de rates Sprague Dawley.

Pel que fa a l'evolució de la Grelina, l'evolució és inversa si la comparem amb la del pes i amb la ingesta en els models 1 i 2. Tant la ingesta, la Insulina com la Grelina s'igualen en els dos models després de la intervenció. En el cas del grup control, i a diferència del model 2 intervingut, s'observa alhora un augment de pes i un augment de la Grelina després de restablir-se una dieta normal. Després de la gastrectomia tubular es produeix una disminució del GLP-1 en el model 2 molt menys important que la disminució produïda en els controls on només s'ha retirat la dieta cafeteria.

La gastrectomia tubular en rates obesas per dieta cafeteria produeix una disminució tan de la ingesta com del pes i la Insulina i un augment de la Grelina, que fa que s'igualin els seus valors als de les rates no obesas (model 1). Pel que fa al GLP-1 aquest fet no es produeix, i després de la intervenció quirúrgica els nivells

de GLP-1 del model 2 (obesitat exògena) segueixen sent significativament més elevats que els del model 1 (no obès).

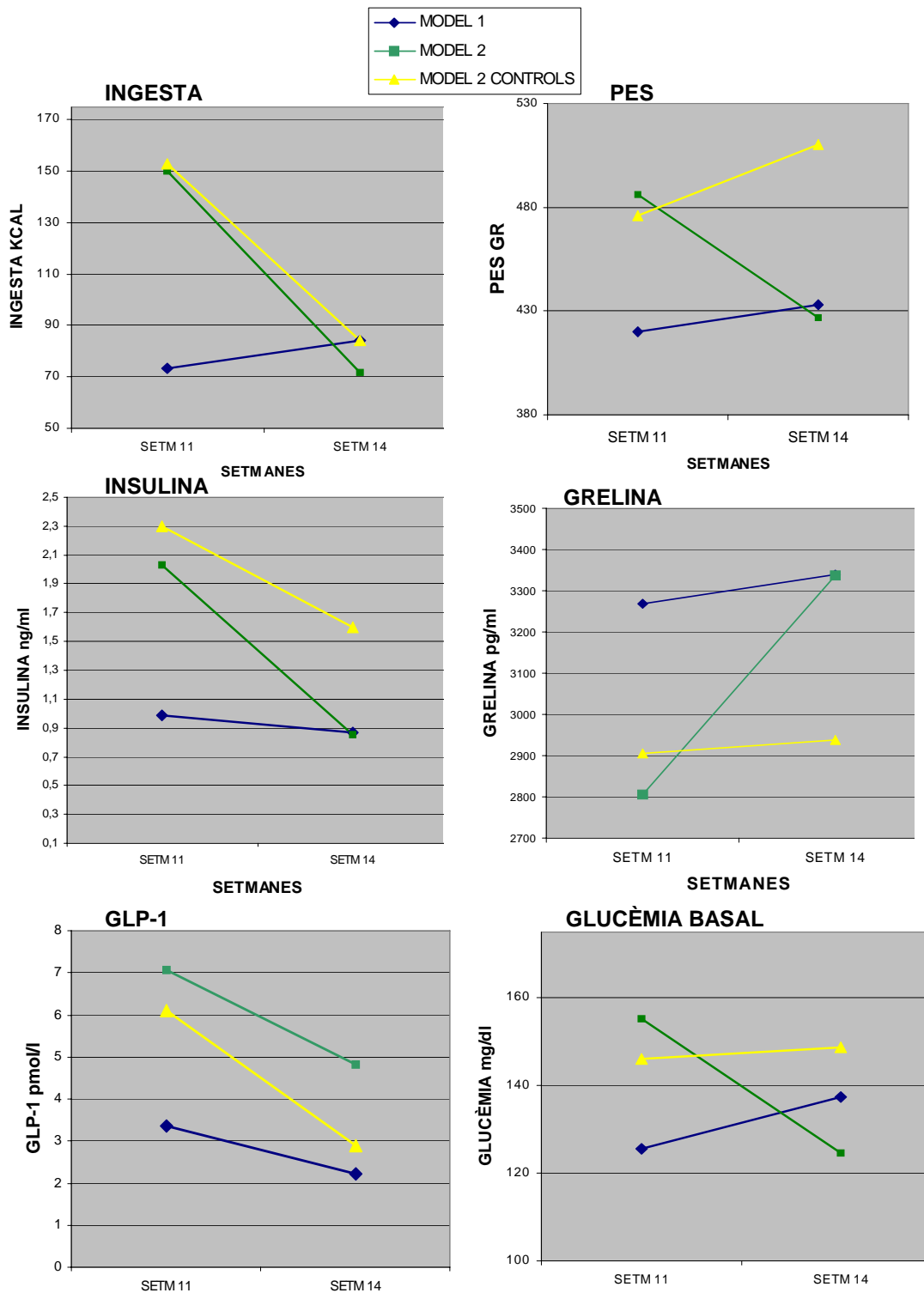
A les gràfiques 8.8.3.2 s'agrupen els resultats del model 3 i del model 4, el que permet comparar les rates Zucker Fatty amb obesitat determinada genèticament (model 3) i les rates Zucker Diabetic Fatty (model 4 diabètiques).

Al model 3 la gastrectomia tubular no produeix una disminució de la ingesta ni tampoc del pes. En el cas del model 4, hi ha una disminució de la ingesta i també s'aconsegueix frenar l'augment del pes.

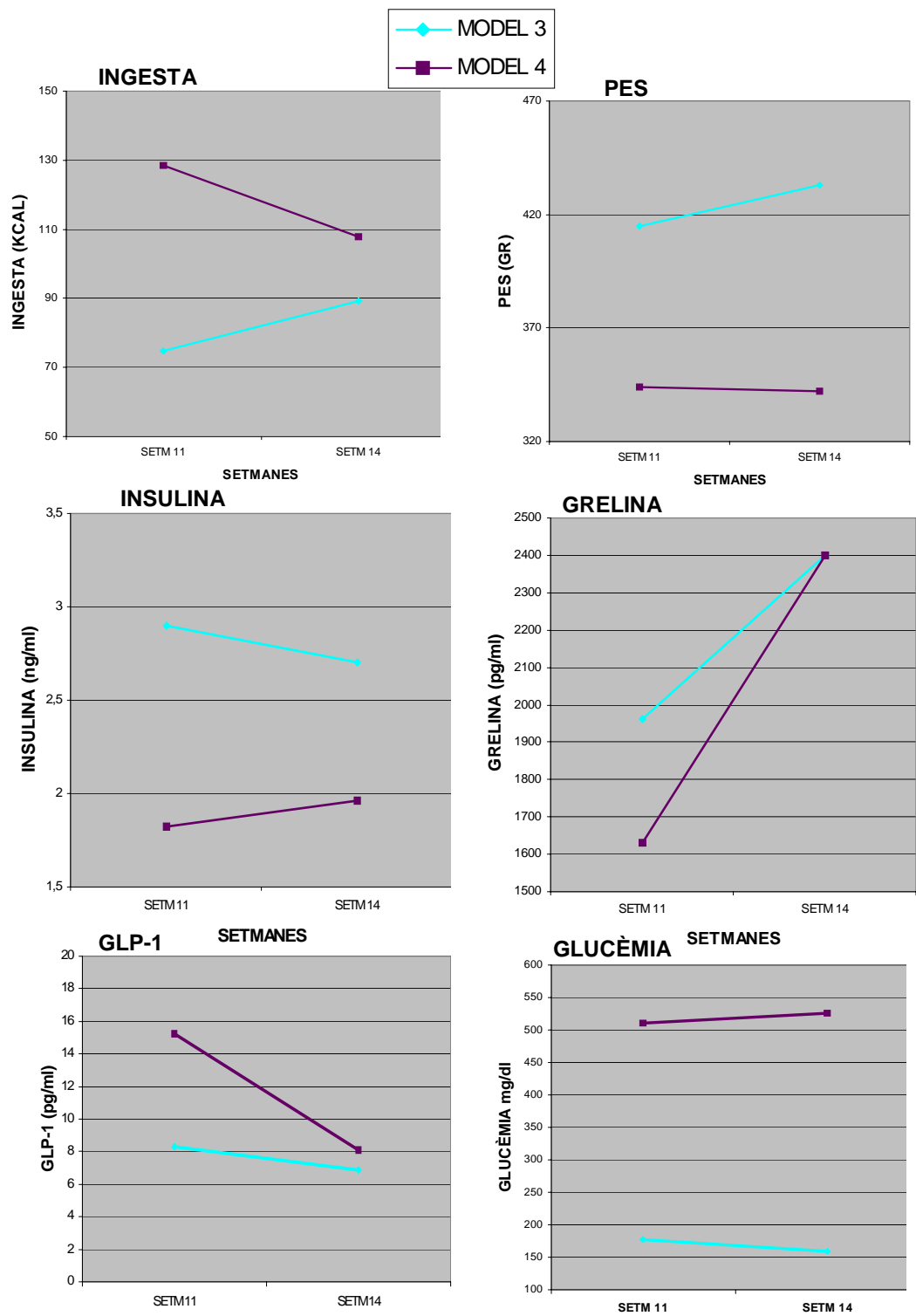
El model 3 mostra una disminució de la Insulina després de la intervenció que no es correspon amb disminucions ni de la ingesta ni del pes. En canvi, en el model 4 es produeix un cert augment dels nivells d'Insulina després de la intervenció quirúrgica.

Pel que fa als nivells de Grelina plasmàtica, al igual que als models anteriors, s'observen augments importants però que no es corresponen amb descensos paral·lels del pes i de la ingesta. En aquest cas la variació dels nivells de GLP-1 és invers a la variació de la Grelina que són els que mostren uns augments més importants.

La gastrectomia tubular en les rates genèticament obeses (model 3) té un efecte poc important tan pel que fa a la ingesta calòrica, el pes, la Insulina, la glucèmia i el GLP-1. Aquest model és l'únic en el que s'associen augments de pes global postintervenció amb increments de Grelina. La pèrdua de pes no arriba al pes teòric que hauria de tenir la rata per l'edat i queda encara molt per damunt del pes ideal. En el model 4 de rates obeses i diabètiques, la gastrectomia tubular produeix una disminució de la ingesta amb una estabilització del pes amb poques repercussions sobre la Insulina i la glucèmia. Tal i com passava en els altres models, després de la intervenció es produeix un augment de la Grelina i una disminució del GLP-1 que són més importants que els produïts en el model 3.



Gràfica 5.8.3.1.- Representació de les diferents variables abans i després de la gastrectomia tubular de les rates Sprague Dawley (models 1: no obesitat, 2: dieta cafeteria i 2 controls: no intervingudes quirúrgicament)

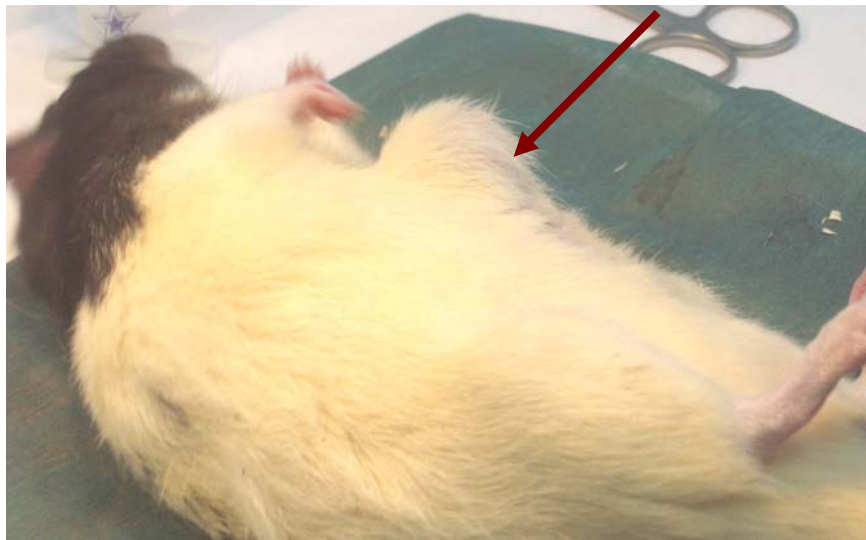


**Gràfica 5.8.3.2.-** Representació de les diferents variables abans i després de la gastrectomia tubular de les rates Zucker (model 3: Zucker Fatty, 4: Zucker Diabetic Fatty)

## 5.9.- ANÀLISI DE LA MORBIDITAT I MORBILITAT

Les complicacions postquirúrgiques observades han estat les següents:

- 3 Eventracions (model 4 - ZDF) (Figures 34 i 35)
- 1 Dehiscència de sutura de laparotomia amb infecció de la ferida (model 3 - Zucker)



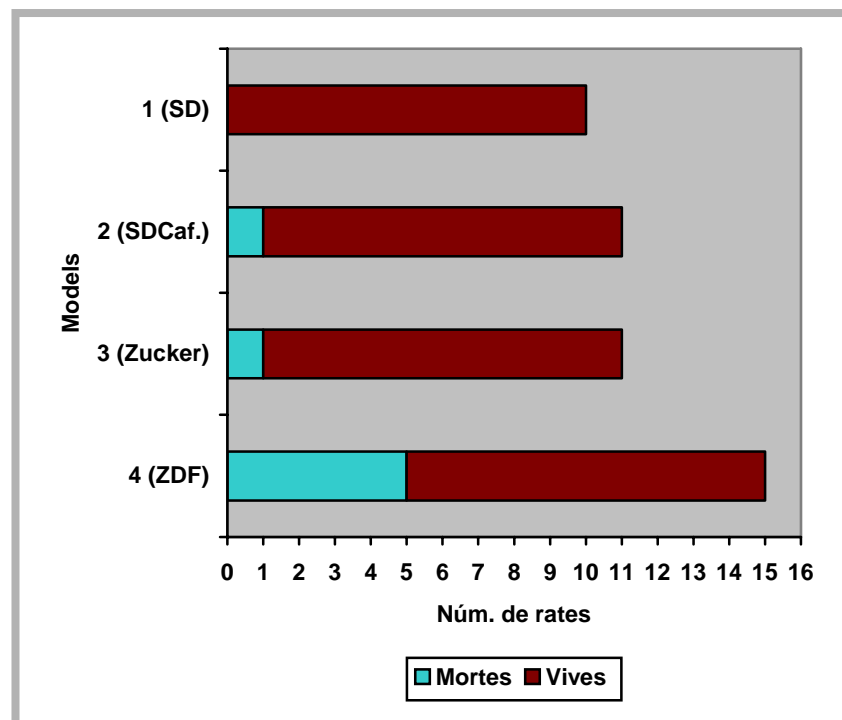
**Figura 34:** Aspecte extern de l'eventració



**Figura 35:** Contingut intestinal de l'eventració

La mortalitat ha estat diferent depenent del model intervingut: 5 rates (33%) en el cas del model 4 (rates ZDF), 1 rata (9,9%) en el model 2 (Sprague Dawley cafeteria) i 1 rata (9,9%) en el model 3 (Zucker). Cap de les rates intervingudes ha mort durant l'acte operatori. En el grup de les rates ZDF la mortalitat es va produir en les primeres 24 hores del postoperatori mentre que en els altres grups, la mortalitat es va produir a l'inici de la ingesta sòlida (passades 72 hores de la intervenció).

L'aplicació de la  $X^2$  per a comparació de proporcions entre el model 4 i la resta de models respecte a la mortalitat ha mostrat un alt nivell de significació estadística ( $p < 0.001$ ). A les necròpsies realitzades, s'han trobat dehiscències de sutura de l'estómac amb líquid lliure peritoneal en les rates que corresponen als models 2 i 3. En les 5 rates del model 4 (ZDF) no s'ha pogut demostrar cap troballa a la necròpsia. A continuació es mostra la gràfica de mortalitat per els diferents grups:



Gràfica 5.9.1.- Mortalitat postoperatoria de cada model

## **6.- DISCUSSIÓ**

## 6.1.- CANVIS EN EL PES

La gastrectomia tubular sobre rates no obeses produeix una pèrdua de pes inicial però que després es torna a recuperar. Hem de tenir en compte que s'ha practicat la intervenció en aquest cas sobre rates sanes i que no tenen un excés de pes sobre el qual incidir. Tampoc tenen un patró i control metabòlic de la ingesta alterada i això podria justificar aquest efecte de retorn al pes original. Però no només retornen al pes original, si no que es situen al pes que per edat els hi correspondria. Hi ha escassa experiència de l'efecte de la gastrectomia tubular sobre obesitats de grau baix i de la seva efectivitat a llarg termini i s'ha de valorar quin serien els beneficis d'aquesta intervenció sobre aquests pacients<sup>225</sup>.

La gastrectomia tubular sobre rates obeses per causes exògenes (per dieta sobretot rica en greixos) produeix una pèrdua de pes inicial i després una certa recuperació ponderal però la corba de pes té una pendent molt més suau. No es recupera el pes inicial i la pèrdua de pes és important. A l'igual que en diferents sèries en humans, la pèrdua de l'excés de pes en aquesta intervenció és major al 50%<sup>225</sup> i això ens indica que en aquest estat metabòlic, aquesta intervenció és molt efectiva.

No sembla que aquesta intervenció sigui del tot efectiva pel model 3 experimental d'obesitat (Zucker Fatty). Tot i així hi ha un grau de pèrdua d'excés de pes si ho corregim pel factor edat. També el pic màxim de pèrdua de pes no segueix un patró progressiu, sinó que en aquest cas perden pes ràpidament el primer dia i poc a poc ja tornen a recuperar-lo fins a superar en nombres absoluts el pes de la setmana 12 previ a la intervenció quirúrgica. El fet de que per setmanes, la setmana 13 sigui la de més baix pes, és a expenses del primer dia postintervenció.

La gastrectomia tubular sobre rates amb model de diabetis tipus 2 i genèticament obeses té un millor efecte sobre el pes que sobre rates Zucker sense diabetis establerta (encara que presenten uns certs nivell d'hiperglucèmia). La

pèrdua de pes que s'observa en el model 4 es recupera de forma progressiva i homogènia desde el dia 7 posterior a la intervenció quirúrgica, però situant-se el pes a la setmana 14 (342 gr.) per sota el pes que li tocava tenir per l'edat (365 gr.) i fins i tot pel pes ideal que li correspondria per l'edat (345 gr.) (taula 4.6.1).

Sembla que la gastrectomia tubular produeix un efecte diferent en els 2 models de rates Sprague Dawley: En el model 1 (rates no obeses) després d'un descens inicial postintervenció, hi ha un fenomen de recuperació de pes que les porta a tenir un pes molt similar al que haguessin tingut si no s'hagués produït la intervenció. En el model 2, en canvi, hi ha una estabilització del pes, que fa que es col·loquin a la setmana 14 en els mateixos pesos que les del model 1. El grup control, en canvi, mostra uns increments de pesos entre les setmanes 13 i 14 similars als increments estàndard per la edat. (A les rates sotmeses a dieta cafeteria no intervingudes s'observa una disminució en la pendent d'increment de pes una vegada suspesa aquesta dieta).

Els increments de pes entre la setmana 13 i 14 són, pel model 1 de 40.6 gr. mentre que en el model 2 només són d'11.9 gr. En el cas del model 2 control aquest increment és intermig (20 gr.). Aquestes diferències són totes elles estadísticament significatives ( $p < 0.05$ ). En el cas de rates obeses no intervingudes els increments són iguals als estàndards mentre que en les intervingudes són molt inferiors i en les intervingudes no obeses molt superior. Sembla que en aquest grup de rates no obeses es produeixi un fenomen de *Catch Up* mentre que en les obeses el fenomen seria invers. Aquest fenomen s'observa amb major claredat si comparem els increments de pesos entre el 4rt dia postintervenció (màxim pes perdut) i el dia 15 postintervenció.

Pel que fa al model 2 l'increment en aquest període es situa en 30 gr. mentre que pel model 1, l'increment és del doble (60 gr.). Les rates no obeses per tant recuperen el doble de pes que les obeses.

El model 3 (Zucker) que correspon a una obesitat de tipus genètic no sembla ser un model de referència per aquest tipus d'intervenció, tot i que com veiem a la gràfica 5.1.7.2, no s'arriba al pes teòric.

En canvi, el model 4, tot i ser un model genètic, obté uns bons resultats a nivell ponderal. També hi ha una diferència important en el ritme de pèrdua de pes, tenint el grup 3 la pèrdua màxima al primer dia postintervenció, i en canvi el grup 4 té el pic màxim de pèrdua de pes a la setmana de la gastrectomia tubular.

Tot això ens fa pensar que la intervenció té un efecte metabòlic diferent sobre les rates obeses per causes dietètiques i sobre les no obeses que conduiria a les obeses a presentar un pes idèntic dues setmanes després de la intervenció al grup de no obeses en el cas de rates Sprague Dawley. En canvi, pel que fa al grup de rates obeses per causes genètiques la resposta és ben diferent. Això ens fa pensar que caldria avaluar d'alguna manera la contribució genètica que un determinat pacient pugui presentar de forma preoperatoria i poder inferir d'alguna manera el resultat de la intervenció quirúrgica. S'ha descrit un score (ORI: obesity risk index) que quantifica la contribució genètica que un obès mòrbid pot tenir i que es podria incloure com a variable dins del marc preoperatori del pacient<sup>250</sup>.

## 6.2.- CANVIS EN LA INGESTA

Hi ha una clara diferència en els patrons d'ingesta de les rates sotmeses a dieta cafeteria intervingudes i els seus controls no intervinguts. Tant les rates obeses per dieta cafeteria no intervingudes (model 2 controls), com les no obeses (model 1), mostren un patró d'ingesta similar amb una superior ingesta calòrica que en les rates del model 2 (dieta cafeteria intervingudes) després de la intervenció quirúrgica. La intervenció quirúrgica sembla tenir un efecte només en les rates amb una obesitat exògena no tenint cap efecte sobre les rates amb un pes adequat, que fins i tot presenten augments en la ingesta postintervenció que podem relacionar amb un fenomen de *Catch Up*. Potser aquest efecte es deu a que aquest model no és un model patològic de base, a diferència d'altres models animals amb patologies associades, on aquest fenomen no s'ha observat<sup>251</sup>.

El fet de que les rates del model 1 no vegin disminuïda la ingesta i el fet de que el grup control cafeteria (no intervenció quirúrgica) es situï al mateixos nivells d'ingesta del model 1 quan retirem la dieta hipercalòrica, ens indica que en el model 1 (en situació de no obesitat), la gastrectomia tubular no té cap influència sobre la ingesta calòrica. Això també ens vol dir que la diferència observada en la ingesta abans i després de la intervenció en el model 2 cafeteria es deu bàsicament a l'acció de la intervenció quirúrgica.

Pel que fa a la suspensió de la dieta cafeteria en el model 2 control, s'observa una disminució de la ingesta calòrica menys important al que presenten les rates del model 2 intervingudes. Aquestes diferències que s'estableixen de forma molt marcada a la primera setmana postintervenció són probablement degudes a la pròpia intervenció. A partir de la segona setmana postintervenció, es mostra un diferent patró d'ingesta en els dos grups: mentre les rates del model 2 control presenten un augment progressiu del volum d'ingesta calòrica, en el cas de les rates del model 2 intervingut, es produeix una estabilització en la ingesta mostrant una ingesta diària inferior en 10 kcal per dia. Aquesta estabilització en la ingesta seria deguda només a la intervenció donat que pel que fa a la dieta no s'han establert diferències en els dos grups.

En les rates genèticament obeses, la influència de la ingesta és molt diferent depenent de si ens trobem en situació de hiperglucèmies importants o d'hiperglucèmies moderades. En el cas d'una diabetis tipus 2 representada pel model 4, la disminució de la ingesta és clara i també s'acompanya d'una disminució de l'excés del pes. L'impacte de la intervenció en aquest model és molt més important degut a la descompensació metabòlica d'aquestes rates que provoca una menor ingesta a la primera setmana postintervenció, i una menor recuperació a la segona setmana postintervenció. En canvi en el model 3, no hi ha una disminució de la ingesta. Sembla per tant que en aquest model d'obesitat no exògena, la gastrectomia tubular no exerceix cap influència sobre la ingesta calòrica. Crida l'atenció que en el model 3, la recuperació dels nivells d'ingesta habituals preintervenció es produeix molt aviat i, al novè dia després de la intervenció, aquests nivells ja es mostren clarament superior als nivells preoperatoris.

També crida l'atenció la diferència dels dos patrons d'ingesta postoperatoris en els dos models d'obesitat genètica (Zucker Fatty i Zucker Diabetic Fatty). Mentre que en el model 3 la ingesta es recupera i supera els nivells preoperatoris, el model 4 pateix comparativament una gran reducció de la ingesta i posteriorment la va recuperant però arribant a uns nivells significativament més baixos. El model que presenta uns nivells preoperatoris d'ingesta més elevats, pateix la reducció d'ingesta més gran. Quan comparem els patrons d'ingesta d'aquests dos models amb l'evolució del pes observem que existeix un paral·lelisme molt clar: mentre que en el model 3, la reducció de la ingesta es menys important i el pes segueix augmentant, en el model 4, tot i la recuperació de la ingesta, aquesta es situa en nivells inferiors als inicials i el pes no aconsegueix recuperar-se. La influència de la intervenció en aquests dos models és per tant molt diferent. En les rates Zucker Diabetic Fatty l'estrès de la intervenció sobre unes rates amb un pobre control metabòlic podria jugar un paper important tant sobre la ingesta com sobre la posterior recuperació del pes<sup>252</sup>. Crida la atenció però que passades dues setmanes de la intervenció, el pes no s'hagi recuperat i es situï en el pes ideal sense que això es relacioni, com veurem a continuació amb un millor control metabòlic.

En el cas de les rates Sprague Dawley sembla que es produeix un fenomen similar, essent el model 2 (dieta cafeteria intervingut) el que presenta una reducció de la ingesta més important si el comparem amb el model 1 (Sprague Dawley no obes) el qual tenia una ingesta preoperatoria inferior. Quan observem conjuntament la ingesta i l'evolució del pes sembla que és produeix un fenomen de compensació que es relaciona amb l'evolució del pes. Les rates del model 1 (no obes) mostren un augment més important de la ingesta si les comparem amb les del model 2. Aquest fet fa que passades dues setmanes de la intervenció els pesos mitjans dels dos models siguin iguals. En el cas doncs d'una situació de no obesitat, els nivells d'ingesta no influeixen en el pes tal i com algun autor de la literatura revisada afirma<sup>253</sup>. Concloent, les rates obeses intervingudes mengen menys que les no obeses intervingudes el qual les porta a tenir el mateix pes al final a les 14 setmanes. Pel que fa al grup control no existeix aquest efecte de compensació del pes al passar-lo a dieta normal (necessitarien una restricció calòrica per disminuir l'excés de pes<sup>253</sup>); per tant l'efecte de pèrdua de pes de les rates obeses només el podem atribuir a la intervenció quirúrgica i no es produeix en el grup no obès.

### 6.3.- CANVIS EN LA GLUCÈMIA PLASMÀTICA

En el model 1 (no obesitat), tot i que s'observa una certa disminució de la glucèmia plasmàtica post intervenció, aquesta es recupera al final de l'estudi. Hem de pensar que estem actuant sobre rates no obeses i els nivell de glucèmia sobre els quals actuem ja es troben de per si en el rang de normalitat per a aquest tipus d'animals. La disminució dels nivells de glucèmia a la setmana d'intervenció es podria explicar per la pròpia disminució de la ingesta que sempre hi ha després d'una intervenció quirúrgica. Tot i així no hi ha hagut una resposta d'hipoglucèmia franca en aquest tipus d'animals.

En el model 2, en canvi, observem una disminució significativa dels nivells de glucèmia a la primera setmana postintervenció. Aquests animals presenten de base una hiperglucèmia degut a la seva obesitat exògena (model 2 dieta cafeteria). Posteriorment a la segona setmana de la intervenció quirúrgica els animals es col·loquen en una situació de normoglucèmia. A diferència, en el seu grup control, veiem que la supressió de la dieta cafeteria no influeix en una millora dels nivells de glucèmia plasmàtica, no mostrant cap variabilitat significativa entre les tres determinacions. Això ens fa pensar que la gastrectomia tubular té una influència en l'estat metabòlic d'aquests animals encara que aquesta influència podria ser deguda només a les variacions de pes que provoca<sup>16</sup>.

En el model 3 (Zucker Fatty) les glucèmies són elevades, però es normalitzen a la setmana de la intervenció quirúrgica recuperant-se posteriorment a la setmana 14. Aquest grup representa una obesitat d'origen genètic, en el que la resposta d'augment de nou dels nivell de glucèmia es pot relacionar amb que la pèrdua de l'excés de pes en aquest grup d'animals no és molt elevada.

En el model 4 (Zucker Diabetic Fatty), partim d'una situació d'hiperglucèmia extrema que fa que aquests animals es trobin en una situació de disfunció de les cèl·lules  $\beta$  pancreàtiques de forma clara<sup>254</sup>. Són animals que ingereixen grans quantitats d'aigua. Encara que la intervenció produeix una millora important i

significativa de la seva hiperglucèmia a la primera setmana, el fet de que en aquestes rates la seva diabetis sigui determinada genèticament fa esmenable que tal i com passa a la setmana 14, les glucèmies tornin als nivells alts que tenien abans de la intervenció.

Hem observat un comportament diferent pel que fa a la relació entre l'excés de pes perdut i la glucèmia entre els model 1 i 2 ( Rates Sprague Dawley) i els models 3 i 4 (Rates Zucker). Mentre que en els models 2 i 3 el comportament de les glucèmies seria l'esperable (a major pes perdut, menor glucèmia), en el cas dels models 1 i 4, s'observa una relació directe entre la glucèmia i l'excés de pes perdut (a major pes perdut, major glucèmia). L'explicació d'aquest fenomen podria ser, en el cas del model 4, el fet que es tracta de rates diabètiques i per tan la pròpia cetosi podria ser un factor determinant en la pèrdua de pes. A major glucèmia, major cetosi i menys pes. En el grup 1, en canvi, el fet de tractar-se de rates no obeses, la pèrdua excessiva de pes postintervenció podria convertir-se en un factor estressant que originaria glucèmies més elevades de l'esperable per aquest tipus de rates<sup>255</sup>.

Les correlacions que s'estableixen entre la ingesta i la glucèmia, mostren que pel grup de rates Zucker que inclouen les Zucker Diabetic Fatty i les Zucker Fatty, s'estableixen correlacions positives a la setmana 11 (abans de la intervenció). Aquest fet posa només de manifest la major ingesta de les rates diabètiques respecte a les no diabètiques el que provoca un alt coeficient de correlació. En canvi, si intentem establir aquesta correlació per separat en els dos grups de rates Zucker, s'observa un fenomen molt diferent. Pel que fa a les Zucker Fatty del model 3 es perd la significació, mentre que si analitzem només les rates diabètiques ZDF, la correlació es torna inversa i és significativa. Aquest fet, que pot semblar paradoxal, pot explicar-se pel fet que dintre del grup de les rates diabètiques, les que tenen uns nivells més alts de glucèmia són les que mostraran uns nivells de cetosi més importants que serien les responsables d'una ingesta menor<sup>256</sup>.

## 6.4.- CANVIS EN LA GRELINA PLASMÀTICA

L'evolució dels nivells de Grelina plasmàtica té un comportament diferent per cada un dels models. El primer que crida l'atenció és que, en contra del que esperaríem i de la bibliografia revisada<sup>231,257</sup>, els nivells de Grelina augmenten en tots els grups de rates essent aquests augments només significatius en els grups de rates obeses sotmeses a intervenció quirúrgica (models 2,3,4).

El fet que després de practicar una gastrectomia tubular no es produeixi l'esperable disminució dels nivells de Grelina, sinó tot el contrari, contradiu la hipòtesi de que la gastrectomia tubular sigui capaç d'afectar a la producció de Grelina. Segons la majoria d'estudis, el fundus gàstric és el major productor, tot i que no l'únic, de Grelina de l'organisme<sup>52</sup>. Sembla lògic doncs, que l'exèresi del fundus gàstric produiria una disminució significativa dels nivells de Grelina i que aquesta contribuiria en la pèrdua de pes dels individus sotmesos a aquesta intervenció. Dintre de la bibliografia revisada, no hem trobat cap treball que utilitzi models animals per demostrar o rebatre aquesta afirmació. En canvi si que hi ha dos treballs recentment publicats que mostren resultats a nivell clínic contraris als que hem pogut observar en els nostres models experimentals<sup>231,257</sup>. Aquests autors troben disminucions significatives de Grelina després de la gastrectomia tubular que no observen en la banda gàstrica que respecta el fundus (on la Grelina augmenta) i atribueixen els bons resultats de la gastrectomia a aquest fet. En els nostres models animals aquest resultat no tan sols no es produeix sinó que resulta invers.

En els models animals amb els que hem treballat, trobem uns valors significativament més baixos de Grelina en les rates obeses que en les no obeses. Després de la gastrectomia tubular observem, en canvi, uns augments significatius de Grelina que, en el cas de les rates SD obeses, es situen en els nivells de les rates no obeses. La Grelina, després de la intervenció es normalitza, es a dir, augmenta fins els valors normals de les rates no obeses. Aquest fet tindria un paral·lisme invers en el que s'observa en individus anorèctics on s'ha vist que els

nivells de Grelina són més elevats<sup>62</sup> i que després de normalitzar-se el pes disminueixen fins a valors normals. En el cas de les rates obeses (dels 3 models analitzats), la baixa ingesta produïda per la intervenció, podria ser la responsable de l'augment de la Grelina, tal i com passa en l'anorèxia. Aquest fet, exigiria però, una producció de Grelina per part d'altres òrgans que fossin capaços de compensar la manca de producció teòrica per part del fundus.

Existeix nombrosa bibliografia on en el Bypass gastro-jejunal en Y de Roux sobre pacients obesos mòrbids es produeix una disminució significativa de la Grelina<sup>233,236,237,238</sup>. També, en estudis sobre la derivació biliopancreàtica de Scopinaro, en el grup del propi Scopinaro, els nivells de Grelina, si bé en un primer moment disminueixen, després tendeixen a augmentar fins als nivells preoperatoris i, a més llarg termini (12 mesos), tendrien a ser fins i tot superiors<sup>241</sup>. Això vindria a recolzar la hipòtesi de que la manca de contacte dels aliments amb la mucosa de l'estómac podria ser la responsable de la disminució de la Grelina<sup>258</sup>. Adami, del grup de Scopinaro, en aquest cas basa el seu augment de Grelina en l'estímul que produeix l'aliment sobre l'estómac que en aquest tipus d'intervenció no queda exclòs (al contrari del que passa amb el Bypass gastro-jejunal on sí que queda exclòs i per això la Grelina seria baixa). Aquest fet però és contradictori perquè determinats autors observen augments de Grelina després de Bypass gastro-jejunal en Y de Roux<sup>239</sup>.

Als nostres models animals, tampoc poden corroborar aquest fet donat que la pròpia gastrectomia tubular implica l'exèresi de la quasi totalitat del fundus i en canvi augmenten els nivells de Grelina. Existeixen, a més, altres treballs amb models animals, on no s'ha intervingut sobre l'estómac ni tampoc ha quedat exclòs, que mostren una disminució dels nivells de Grelina de fins a un 30% després d'un Bypass duodeno-jejunal, fet que suggereix una possible regulació d'aquesta hormona per part del budell prim<sup>259</sup>.

En el nostres models la Grelina augmenta a diferència, com hem vist dels estudis realitzats en humans<sup>231,254</sup>. L'explicació d'aquest fet podria ser que els resultats dels estudis practicats en humans han fet una valoració als 6 mesos de la

intervenció i això podria ser un període encara insuficient perquè es produís una recuperació de Grelina. En el cas de l'estudi de Cohen es comparen els valors de Grelina dels gastrectomitzats passats 6 mesos amb els valors de Grelina dels que se'ls hi ha practicat una banda gàstrica passats 18 mesos i per tant existeix un interval 3 vegades superior de temps per a aquest segon grup. Utilitzant els models animals, els períodes de temps de 15 dies postintervenció, equivalen a 18 mesos en humans<sup>188</sup> i no existeix actualment cap treball que hagi comparat els valors de Grelina després de la gastrectomia tubular passats 18 mesos en humans.

Els augments dels valors de Grelina que hem observat en els nostres models d'obesos obliga a replantejar-se els mecanismes de producció i regulació de la Grelina. Pel que fa a la producció està clar que altres òrgans que no són el fundus gàstric són capaços de produir quantitats importants de Grelina<sup>260</sup>. Pel que fa a la regulació, sembla que existeix un mecanisme de compensació similar al que fa que augmentin els nivells de Grelina després d'una dieta que implica una pèrdua important de pes<sup>261</sup>.

## 6.5.- CANVIS EN EL GLP-1 PLASMÀTIC

Respecte als nivells preoperatoris de GLP-1, el primer que ens crida l'atenció és que els valors en rates no obeses són menors que els valors en la resta d'animals. No estan consensuats els rangs de normalitat d'aquest pèptid en les diferents situacions fisiopatològiques relacionades amb la composició corporal. Determinats autors indiquen que en cas d'obesitat els nivells de GLP-1 són baixos<sup>262</sup> però també es troben valors baixos en el cas de l'anorèxia nerviosa<sup>263</sup>. Aquest fet aparentment discordant, ha volgut ser explicat perquè en els obesos existiria una manca d'adaptació en un estat d'hiperingesta, que faria que els individus obesos mantinguessin uns nivells inapropiadament baixos de GLP-1<sup>262</sup>.

La regulació del GLP-1 depèn també d'un enzim Dipeptidil peptidasa (DPP IV) que degrada al GLP-1 disminuint la seva vida mitjana en pocs minuts<sup>75</sup>. Aquest enzim s'ha demostrat que es troba augmentat en individus obesos<sup>242</sup> i durant el processament de la sang per l'anàlisi del GLP-1 es recomana la inactivació del mateix mitjançant un inhibidor específic de les proteases. Aquest inhibidor ha de ser afegit en sang durant els primers 30 segons de l'extracció i la sang ha d'estar processada en situació de fred (2-4°C) (Veure punt 4.2.13). No obstant això, alguns treballs no administren l'esmentat inhibidor<sup>264</sup> i és en aquest cas on s'han observat uns valors de GLP-1 basals similars entre els individus no obesos i els obesos. En el nostre cas però, els valors no només no són més baixos sinó que són clarament superiors, si bé hem pogut comprovar també que els nostres valors es corresponen als obtinguts en d'altres treballs que han utilitzat models animals<sup>265</sup>. La clau d'aquesta aparent discordància la podríem trobar en els nivells de DPP-IV que com hem vist està més elevat en obesos. Aquest fet, podria fer que en el cas de no aplicar de forma ràpida l'inhibidor després de l'extracció de sang, hi hagués una ràpida degradació del GLP-1 que donés uns resultats falsament baixos tal i com algun autor conclou<sup>242</sup>. Per altra banda, els valors més alts de GLP-1 en obesos explicarien la contradicció de trobar valors de GLP-1 baixos tant en individus anorèctics com en individus obesos on teòricament els nivells en els

obesos podrien ser alts (per contrarregular l'estat d'hiperingesta), tal i com hem demostrat en el nostre treball i hem pogut contrastar també en d'altres<sup>265</sup>.

Respecte als nivells postoperatoris de GLP-1, els nostres resultats ens mostren una evolució a nivells més baixos que els preoperatoris. Aquest fet no l'hem trobat descrit després d'aplicar cirurgia bariàtrica, però sí en algun estudi on la pèrdua de pes ha estat gràcies a una dieta hipocalòrica<sup>266</sup>. A la literatura revisada els nivells de GLP-1 s'han determinat bàsicament després d'un bypass gastro-jejunal o una derivació biliopancreàtica, on existeix un component malabsortiu. Les respostes trobades després d'un bypass gastro-jejunal en Y de Roux demostren un increment dels nivells de GLP-1 tant basals com després de l'estimulació amb la ingesta<sup>243,267</sup>. Passa el mateix en els treballs que han realitzat com a intervenció quirúrgica una Derivació biliopancreàtica<sup>242,268</sup>. Aquesta resposta és esperable ja que hi ha una hiperestimulació de la mucosa del budell prim per part dels aliments degut a un canvi topogràfic de determinats segments al realitzar el procediment quirúrgic<sup>269</sup>. Tot i així, hem trobat treballs on els nivells de GLP-1 després d'aquest tipus de cirurgia amb component malabsortiu no han variat<sup>244,270</sup>.

En el cas de la cirurgia restrictiva, els treballs que han analitzat els nivells de GLP-1 a pacients on s'ha practicat una Gastroplàstia vertical amb banda, no han trobat diferències significatives entre els nivells pre i post intervenció<sup>245, 268</sup>. El fet de que en els nostres resultats el GLP-1 postoperatori disminueixi, podria ser degut a una disminució del volum d'ingesta (la intervenció quirúrgica és de component restrictiu) però sense component de malabsorció, el que produiria una disminució del senyal estimulador de la secreció de GLP-1 per part del budell prim. Tot i així, hem observat que el grup de rates que experimenta una disminució més marcada és el grup control no intervingut al qual s'ha retirat la dieta cafeteria. Aquest grup també presenta doncs una important disminució de la ingesta calòrica i per tan podem atribuir el fet de que el GLP-1 no hagi disminuït de forma més intensa als altres grups experimentals, a la pròpia intervenció quirúrgica.

Si comparem l'evolució del GLP-1 dels models 3 i 4 observem que, com a les rates Sprague Dawley, també es produeix un descens de GLP-1. Pel que fa al

model 4 els nivells de GLP-1 són els més elevats de tots (quasi el doble del model 3 Zucker Fatty). Aquest fet l'atribuïm a la relació que s'estableix entre GLP-1 i Insulina . El GLP-1 és una hormona gastrointestinal estimulant de la Insulina i a les rates diabètiques (model 4) on els nivells d'Insulina són baixos, aquesta hormona es troba molt elevada. La intervenció quirúrgica en aquest model, com en tots els altres, produeix una disminució del GLP-1 encara que després de la intervenció els nivells de GLP-1 segueixen sent els més alts. La relació que es podria establir amb la ingesta no explicaria per si sola aquests nivells de GLP-1 perquè si bé en tots les models s'observa una disminució de la ingesta després de la intervenció, aquest model és precisament el que presenta una ingesta més elevada passades dues setmanes de la intervenció i en canvi no mostra una recuperació del pes perdut.

## 6.6.- CANVIS EN LA INSULINA PLASMÀTICA

En els models de rates Sprague Dawley, es produeix una diferent resposta de cada grup en relació als nivells d'Insulina i la intervenció quirúrgica. La gastrectomia tubular no té repercussió en el grup de rates no obesas (i que per tan podem considerar-les com a sanes) i els seus nivells d'Insulina no mostren cap variació significativa.

En canvi, a les rates engreixades amb dieta cafeteria veiem que els seus nivells preoperatoris d'Insulina són més elevats de forma significativa. Això ens indica que la dieta cafeteria subministrada en aquest grup ha tingut la suficient repercussió metabòlica, reproduint una situació de resistència a la Insulina i hiperglucèmia equivalent a la síndrome metabòlica<sup>15</sup>. La resposta que mostra aquest grup després de la intervenció quirúrgica fa que la Insulina es situï als nivells d'Insulina plasmàtica del grup no obès, es a dir, del grup de rates sanes. Aquest fet contrasta especialment amb la resposta que mostra el model 2 no intervingut control. En aquest model control, la Insulina a la setmana 11 és igualment elevada ja que se li va aplicar el mateix protocol d'engreixament, però en canvi, la suspensió de la dieta cafeteria no té un efecte tan resolutiu en quan a retornar a un estat metabòlic de normalitat. Probablement això sigui degut a que en aquest model control no intervingut no es produeix una disminució en el pes a diferència del grup intervingut.

Pel que fa als models de rates Zucker (model 3), el primer que hem d'assenyalar és l'escassa repercussió de la intervenció quirúrgica sobre els valors de la Insulina plasmàtica. A pesar d'això les rates Zucker Fatty mostren una tendència a la disminució dels valors d'Insulina tot i que no és significatiu. Aquest descens no es correspon a un descens ni amb el pes ni amb la ingesta. Hem d'assenyalar que els nivells d'Insulina d'aquest grup són superiors als del model 4 degut a que en aquest últim hi ha un esgotament de la producció d'Insulina amb la conseqüent diabetis.

En el cas de les rates corresponents al model 4 (Zucker Diabetic Fatty) i, a diferència de l'anterior, hi ha una tendència a augmentar els nivells d'Insulina després de la intervenció quirúrgica. Aquesta tendència només es produeix en aquest model i contrasta amb el que succeeix per exemple amb el model 2 (dieta cafeteria). Mentre descensos importants en el pes es relacionen amb disminucions significatives d'Insulina en el model 2, pel que fa al model 4 on també es produeix un descens important del pes, la tendència de la Insulina és a augmentar els seus nivells.

Sembla que la intervenció quirúrgica produiria un reequilibri del metabolisme millorant un estat d'hiperinsulinisme sense diabetis en el cas del model 3 i intentant produir un ascens de la Insulina en unes rates diabètiques (model 4 ZDF) que presenten unes reserves disminuïdes d'Insulina causants de la seva descompensació metabòlica<sup>271</sup>.

## 6.7.- ANÀLISI DE LES CORRELACIONS

En l'anàlisi de correlacions de les diferents variables per cada model destaca el baix nombre de correlacions significatives tant entre les variables endocrino-metabòliques com amb el pes, la ingesta o les seves variacions després de realitzar una gastrectomia tubular. Aquest fet pot ser degut a que donat que es tracta de models experimentals existeix una gran homogeneïtat de les variables establint-se poques diferències entre els individus dintre de cada model, el que permet poques associacions.

Malgrat això, destaca que és precisament el model de rates no obeses (model 1) l'únic que mostra una correlació negativa significativa entre la ingesta i la Grelina que es perd després de la intervenció. El significat d'aquesta correlació podria ser que en les rates no obeses encara es manté un cert nivell de regulació de la gana per part de la Grelina, fent que les rates que mengen menys siguin les que tenen uns nivells de Grelina més alts per un mecanisme de *feed back*<sup>272</sup>. Les rates que més ingesta calòrica tenen mostren uns nivells de Grelina més baixos que podrien estar intentant compensar aquest fet (recordem que la Grelina és una hormona orexígena).

En els grups de rates obeses, esperaríem trobar també una relació inversa entre els nivells de Grelina i la ingesta de tal forma que, les rates amb majors ingestes fossin les que menys Grelina plasmàtica tinguessin. Si bé a nivell de grup això es manté, i els grups de rates obeses tenen nivells de Grelina més baixos, a nivell individual no hem pogut observar aquesta relació. Això fa pensar que en aquests grups els mecanismes de regulació individuals de la Grelina poden ser menys sensibles al volum d'ingesta calòrica que en els grups no obesos.

Pel que fa a les variacions en el pes, l'única relació que hem pogut establir amb la Grelina es en el grup de rates diabètiques (model 4). En aquest grup, les rates que perden més pes són les que paradoxalment menys augments de Grelina han mostrat. El fet que això només es posi de manifest en aquest grup fa pensar

que pugui tenir relació amb els nivells d'Insulina. De fet, aquest grup és l'únic que mostra un augment dels nivells d'Insulina postintervenció i com hem pogut comprovar s'estableixen correlacions negatives entre la Grelina i la Insulina tot i que actualment l'efecte de la Grelina sobre la Insulina no està del tot clar i, mentre alguns treballs mostren relacions inverses<sup>273,274</sup>, d'altres mostren relacions positives<sup>275,276</sup>.

Un altre fet a destacar és que totes les correlacions que s'estableixen entre les diferents variables abans de la gastrectomia, es perden després d'aquesta intervenció, amb la qual cosa es posaria en evidència una diferent regulació metabòlica secundària a la intervenció. En el cas del model 1, aquest fet es posa de manifest amb una correlació inversa entre la ingesta i la Grelina abans i després de la intervenció. Mentre que abans de la intervenció, nivells de Grelina més baixos s'associaven a una major ingesta, després de la intervenció succeeix tot el contrari. Aquest fet podria ser degut a que la intervenció sobre el fundus gàstric trencaria la capacitat de *feed back*.

## 6.8.- DIETA CAFETERIA I ESTÀNDARD

La majoria de treballs que utilitzen la dieta cafeteria l'apliquen durant períodes llargs de temps que poden arribar fins els 3 mesos<sup>277</sup>. En el nostre cas, hem aplicat una dieta cafeteria durant 4 setmanes donat que com hem pogut demostrar es suficient per establir diferències significatives de pes. A nivell metabòlic també s'han pogut demostrar canvis amb dietes cafeteria aplicades només durant 15 dies<sup>247</sup>. L'avantatge d'utilitzar un període més curt de temps és que en aquests períodes es minimitza l'efecte edat que pot actuar com una variable independent sobre els resultats observats.

Actualment existeixen en la literatura molts tipus de dieta que han estat anomenats tots ells com a dieta cafeteria. No existeix un estàndard concret encara que la majoria d'ells es basen en dietes altes en greix (40-50%) i baixes en proteïnes (10%). La majoria de dietes utilitzen els fruits secs com els cacauets associats a farinacis, formatges grassos i greixos untables (patés, sobrassada etc). Les proteïnes solen provenir a més productes càrnics amb alt contingut de greix (embotits, bacon, etc)<sup>247, 278</sup>.

En el nostre cas, s'ha confeccionat una dieta cafeteria que s'ajusta a la majoria d'aquests models però a diferència d'aquests no s'ha retirat l'aport de pinso estàndard que també ha estat mesurat. Tot i que s'ha observat una disminució en la ingesta de pinso al llarg de l'aplicació de la dieta cafeteria, aquest s'ha pogut seguir menjant *ad libitum* observant-se un augment global de la ingesta calòrica que s'ha situat a més del doble de la del grup no engreixat.

Pel que fa a l'evolució del pes de les rates del model 1 no sotmès a dieta cafeteria, cal destacar que si la comparem amb les corbes subministrades pels laboratoris *Charles River*, les nostres corbes es mostren lleugerament per damunt. L'explicació podria ser que els grups amb els que hem treballat ja tenien un pes lleugerament més elevat a la setmana 8 (moment en el que es va començar l'estudi).

## 6.9.- ANÀLISI DE LA MORBIDITAT I LA MORTALITAT

Les complicacions quirúrgiques s'han produït en el grup de rates Zucker (models 3 i 4) si be totes les eventracions s'han donat en el grup de rates ZDF (model 4 – rates obeses i diabètiques). Hem observat també que en els grups de rates Sprague Dawley la morbi-mortalitat ha estat quasi nul·la encara que es tracti del grup de rates obeses que pertanyen a les que han estat sotmeses a dieta cafeteria. Els motius poden ser deguts a que els canvis metabòlics que s'han produït tenen encara poca repercussió i per tant poca influència en la resposta biològica a la agressió.

En el cas de les 5 rates del model 4 (ZDF obeses i diabètiques), el fet de no observar cap troballa a la necròpsia, ens fan pensar que en totes elles la mort va produir per causes metabòliques. Aquest fet s'explica també per la labilitat perioperatoria dels pacients, que sovint necessiten Insulina en bomba per establir-se metabòlicament. Aquest pobre control metabòlic ha influït sens dubte en l'elevada mortalitat que ha presentat aquest grup<sup>279</sup>. Això reforça la idea que cal valorar acuradament els riscos postquirúrgics, fent un estudi qualitatiu i una previsió quantitativa de les possibles complicacions. En l'actualitat no ens podríem basar només en una previsió de riscos associats només a la tècnica o només a les comorbiditats. Moltes vegades l'augment de risc associat a la tècnica ens ve donat per un estat metabòlic determinat. Per valorar els riscos postoperatoris, haurien d'estudiar-se conjuntament les comorbiditats i la influència específica de cada una de les tècniques<sup>280</sup>.

## 6.10.- SÍNTESI GLOBAL

En aquest apartat exposem de forma sintetitzada els principals trets més rellevants de la discussió.

### 6.10.1.- EVOLUCIÓ DEL PES I LA INGESTA

La gastrectomia tubular sobre rates Sprague Dawley té un efecte diferent sobre el pes si l'apliquem en rates obeses o en no obeses.

El model no obès no mostra canvis en el pes passades dues setmanes de la intervenció. La gastrectomia tubular sobre rates no obeses produeix una pèrdua de pes amb pic màxim a la setmana posterior a la intervenció i es recupera a les dues setmanes situant-se als nivells que li correspondrien per la seva edat (14 setmanes).

En el grup obès per dieta cafeteria existeix una pèrdua de pes que les situa en els mateixos pesos que les rates no obeses passades dues setmanes. D'altra banda, la gastrectomia tubular produeix una pèrdua de pes amb pic màxim als primers quatre dies posteriors a la intervenció quirúrgica. És una intervenció efectiva ja que la pèrdua de l'excés de pes a les dues setmanes de la intervenció és del 76.4%

En quan al model d'obesitat genètica, la gastrectomia tubular es mostra poc efectiva desde el punt de vista ponderal. La pèrdua de pes que s'observa es recupera de forma progressiva i homogènia desde el segon dia posterior a la intervenció quirúrgica.

Finalment, la gastrectomia tubular es mostra efectiva des del punt de vista ponderal, en rates obeses amb diabetis tipus 2 per causes genètiques, situant el seu pes dues setmanes després de la intervenció en uns valors que es correspondrien al pes ideal per aquella setmana.

En quan als cavis objectivats en la ingesta, la gastrectomia tubular produeix una disminució de la ingesta a les rates Sprague Dawley obeses sotmeses a dieta cafeteria, la qual cosa no s'observa a les rates Sprague Dawley no obeses. En canvi no té cap efecte sobre la ingesta calòrica en les rates Zucker Fatty (genèticament obeses), mentre que sí produeix una reducció calòrica en les rates Zucker Diabetic Fatty (genèticament obeses i diabètiques).

### **6.10.2.- CANVIS EN LA GLUCÈMIA PLASMÀTICA**

La gastrectomia tubular sobre rates no obeses no afecta els nivells de glucèmia plasmàtica després de la intervenció quirúrgica, a diferència del model d'obesitat per dieta cafeteria, on la gastrectomia tubular aconsegueix normalitzar els nivells de glucèmia de forma sostinguda al llarg de les dues setmanes postintervenció. La interrupció de la dieta cafeteria en rates obeses no intervingudes, no aconsegueix per si sola modificar els nivells d'hiperglucèmia.

A la sèrie de rates Zucker Fatty, no s'arriba a una normalització de la hiperglucèmia, si bé existeix un descens que es manté passades dues setmanes de la intervenció quirúrgica. Al grup de rates Zucker Diabetic Fatty la gastrectomia tubular només aconsegueix disminuir la glucèmia a la setmana de la intervenció, retornant als nivells previs a la intervenció passades dues setmanes.

### **6.10.3.- CANVIS EN LA GRELINA PLASMÀTICA**

Els nivells de Grelina plasmàtica basal de les rates obeses són inferiors als de les rates no obeses de forma significativa. Després d'una gastrectomia tubular s'observen augments de la Grelina plasmàtica en totes les sèries dels models experimentals, essent aquests augments molt més importants en les rates obeses (models 2, 3 i 4) que en les no obeses (model 1) de forma significativa. Aquests augments de Grelina aconsegueixen equiparar-se als nivells de les rates no obeses en el cas de les rates obeses per dieta cafeteria una vegada que aquestes han normalitzat el seu pes. La relació entre la Grelina i el pes s'observa de forma clara en el model 2 (obesitat per dieta cafeteria).

Els canvis en la ingesta no són els que determinen els augments de Grelina després de la intervenció, ja que en el model 2 (obesitat per dieta cafeteria) es produeix una disminució de la ingesta similar a la del grup control no intervingut i en canvi la Grelina plasmàtica d'aquest grup control, quasi no es modifica.

Pel que fa als dos models genètics, la relació entre la Grelina, la ingesta i el pes resulta aparentment contradictòria. Mentre que en el model 3 (Zucker Fatty) els augments de Grelina després de la intervenció es produeixen a pesar de que s'observen augments de pes i d'ingesta, en el model 4 (Zucker Diabetic Fatty) aquests augments s'associen a una disminució tan del pes com de la ingesta. Aquest fet s'explica quan relacionem l'augment de Grelina amb la pèrdua de pes real que presenten els dos models respecte al pes teòric per l'edat.

Abans de la intervenció quirúrgica, a les rates no obesas s'ha pogut establir una correlació entre els nivells de Grelina i la ingesta que posa de manifest un mecanisme de regulació per part d'aquesta hormona gastrointestinal, el qual no s'ha pogut demostrar en rates obesas. Després de la gastrectomia tubular, es perd aquesta correlació. La Grelina actua com a reguladora de la ingesta només en rates no obesas i una vegada aquestes rates no obesas estan operades, es perd aquesta regulació.

L'exèresi del fundus i cos gàstric que la gastrectomia tubular implica no és capaç de disminuir la producció de Grelina, existint una compensació metabòlica per part d'altres òrgans productors, com a mecanisme d'estímul.

#### **6.10.4.- CANVIS EN EL GLP-1 PLASMÀTIC**

Abans de la gastrectomia tubular, els nivells basals de GLP-1 són més elevats a les rates obesas que a les no obesas, essent el grup de rates diabètiques les que presenten els nivells més alts d'entre tots els models experimentals estudiats.

La gastrectomia tubular produeix un descens del GLP-1 en tots els models experimentals. A pesar d'això els descensos són inferiors als esperats per la pèrdua de pes o al descens de la ingesta quan ho comparem amb el grup no intervingut quirúrgicament. El menor descens del GLP-1 observat en rates intervingudes i obeses per dieta cafeteria respecte al grup no intervingut, podria en part explicar la normalització de la glucèmia del grup intervingut quirúrgicament, donat que ambdós grups han seguit la mateixa dieta.

#### **6.10.5.- CANVIS EN LA INSULINA PLASMÀTICA**

En els models d'obesitat exògena la gastrectomia tubular aconsegueix una normalització dels nivells d'Insulina plasmàtica que relacionem amb la normalització del pes. En els models genètics, el comportament de la Insulina després de la gastrectomia tubular no es relaciona amb la normalització del pes, produint-se un reequilibri metabòlic: mentre que en el grup de rates obeses (que presenten un estat d'hiperinsulinisme) la Insulina tendeix a disminuir, a les rates diabètiques (amb baixes reserves pancreàtiques d'Insulina) la tendència és a augmentar els seus nivells.

#### **6.10.6.- APLICACIÓ DE LA DIETA CAFETERIA**

El model de dieta cafeteria aplicat a les rates Sprague Dawley s'ha mostrat eficaç per establir diferències en els patrons en els pesos ja després de la primera setmana de l'inici de la mateixa. La ingesta calòrica durant l'aplicació de la dieta cafeteria no ha sofert variacions al llarg del període d'aplicació i s'ha situat en uns valors de més del doble de calories ingerides respecte a la dieta estàndard.

L'aplicació d'una dieta cafeteria durant un període no superior a quatre setmanes, s'ha mostrat útil per establir un model d'obesitat exògena en les rates permetent minimitzar l'efecte que pot influir l'edat sobre les diferents variables metabòliques.

### **6.10.7.- MORTALITAT**

Tant la morbiditat com la mortalitat de la gastrectomia tubular depenen només del model utilitzat, essent el model 4 (ZDF rates obeses i diabètiques) el que mostra uns índex de morbi-mortalitat més elevat. El control metabòlic postquirúrgic, podria ser el factor clau per la reducció de la morbi-mortalitat postquirúrgica de la gastrectomia tubular en l'obesitat mòrbida associada a diabetis tipus 2.

## **7.- CONCLUSIONS**

## 7.- CONCLUSIONS

**PRIMERA.-** La gastrectomia tubular té un efecte metabòlic i ponderal diferent si l'apliquem a rates no obeses o a rates amb obesitat exògena. Sobre animals no obesos la influència de la gastrectomia tubular és escassa, i no es produeixen canvis significatius ni ponderals ni metabòlics.

**SEGONA.-** En el model d'obesitat exògena per augment de la ingesta, la gastrectomia tubular es mostra molt efectiva tan a nivell ponderal com metabòlic. La intervenció quirúrgica aconsegueix igualar els nivells d'Insulina i Grelina als nivells de les rates no obeses. D'altra banda, no només s'aconsegueix un excés de pèrdua de pes superior al 75%, sinó que el pes es situa als valors estàndard per a aquest tipus d'animals per la seva edat.

**TERCERA.-** La gastrectomia tubular practicada en rates genèticament obeses té un efecte poc significatiu tan pel que fa a la ingesta calòrica com pel que fa al pes. Aquest model és l'únic en el que es produeixen augments de pes posteriors a la intervenció encara que la intervenció fa que es situïn per sota del pes teòric per la edat. També s'ha observat una tendència a la disminució de l'hiperinsulinisme i de la hiperglucèmia després de la gastrectomia.

**QUARTA.-** Sobre rates obeses i diabètiques, la gastrectomia tubular produeix una disminució de la ingesta amb una estabilització del pes que arriba a valors pròxims al pes ideal per l'edat d'aquest tipus de rates. La repercussió sobre l'estat metabòlic és escassa però, a diferència dels altres grups, existeixen augments d'Insulina postoperatòria que tot i així no aconsegueixen corregir l'estat d'hiperglucèmia.

**CINQUENA.-** La Grelina basal abans de la intervenció quirúrgica presenta valors més baixos en els models de rates obeses, el que posa de manifest un intent de regulació de la ingesta per part d'aquesta hormona (la Grelina és més baixa per tal de que no augmenti la ingesta). Aquest intent de regulació de la Grelina sobre la ingesta no té l'efecte esperat en els grups de rates obeses on les variacions de la Grelina no s'associen a variacions de la ingesta, a diferència del que passa en el model no obès. En els grups de rates obeses els mecanismes de regulació de la ingesta relacionats amb la Grelina no tenen, per tant, un efecte dominant.

**SISENA.-** La gastrectomia tubular produeix augments de Grelina. Això implica que la teòrica manca de Grelina deguda a l'exèresi del fundus es compensa per la secreció en d'altres òrgans actuant com a contrareguladora després de produir-se un pèrdua de pes secundària a la intervenció. L'augment de Grelina intenta compensar, pel seu efecte orexígen, aquesta pèrdua de pes.

**SETENA.-** Després de la Gastrectomia tubular es produeixen descensos en els nivells de GLP-1 plasmàtic en tots els models experimentals. Aquesta disminució dels nivells de GLP1 implica una regulació que fa que s'intenti evitar l'efecte anorexígen del mateix en una situació de pèrdua de pes postoperatòria.

**VUITENA.-** Els descensos de GLP-1 posteriors a la intervenció quirúrgica són menys marcats en les rates obeses intervingudes que en el grup en el qual aquesta intervenció no s'ha practicat, a pesar de que el pes s'hagi normalitzat. Aquest fet no es pot relacionar ni amb les variacions del pes ni amb les variacions de la ingesta, i per tant ha de ser secundari a la pròpia intervenció quirúrgica.

## **8.- BIBLIOGRAFIA**

1. WHO. Obesity. Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Ginebra:WHO 1998.
2. Peeters A, Barengreth JJ, Willekens F, Mackenbach JP, Al Mamun A, Bonneaux L. Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy: a life-table analysis. *Ann Intern Med* 2003;138:24-32.
3. National Institutes of Health. Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults-The evidence report. *Obes Res* 1998;6 (supl 2).
4. Renquist K. Obesity classification. *Obes. Surg* 1997;7(6):523.
5. Aranceta J, Pérez C, Serra L, Ribas L, Quiles J, Vioque . Prevalencia de obesidad en España: resultados de estudio SEEDO 2000. *Med Clin* 2003;120:608-12.
6. Moreno B, Monereo S, Álvarez J. La obesidad en el tercer milenio. Panamericana ed. SEEDO. 3ª ed. Madrid 2005.
7. Seidell JC. Obesity in Europe: scaling an epidemic. *Int J Obes* 1995;19(supl 3):S1-S4.
8. Flegal KM, Carrol MD, Ogeden CL, Johnson CL. Prevalence and trends in obesity among US in adults, 1999-2000. *JAMA* 2002; 208:1723-1727.
9. Kissebah AH, Krakower GR. Regional adiposity and morbidity. *Physiol Rev* 1994;74:761-811.
10. Barzilai N, She L, Liu BQ, Vuguin P, Cohen P, Wang J, Rossetti L. Surgical removal of visceral fat reverses hepatic insulin resistance. *Diabetes* 1999;48:94-98.
11. Carey DG, Jenkins AB, Campbell LV, Freund J, Chisholm DJ. Abdominal fat and insulin resistance in normal and overweight women: Direct measurements reveal a strong relationship in subjects at both low and high risk of NIDDM. *Diabetes* 1996;45: 633-638.

- 
12. Wolf AM, Colditz GA. *Current estimates of the economic cost of obesity in the United States. Obes Res* 1998;6:97-106.
  13. Calle E, Thun M, Petrelli J, Rodriguez C, Heath C. *Body-Mass Index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. N Engl J Med* 1999;341:1097-1105.
  14. Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. *Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. Arch Intern Med* 2002;162:1867-72.
  15. Caro J. *Clinical review 26: insulin resistance in obese and nonobese men. J Clin End Metab.* 1991;73:691-695.
  16. Greenway S, Greenway F, Klein S. *Effects of obesity surgery on non insulin dependent diabetes mellitus. Arch Surg* 2002;137:1109-1117.
  17. Sullivan PW, Morrato EH, Ghushchyan V, Wyatt H, Hill J. *Obesity, inactivity, and the prevalence of diabetes and diabetes-related cardiovascular comorbidities in the U.S., 2000-2002. Diabetes Care* 2005 ;28(7):1599-603.
  18. Reaven GM. *Banting lecture 1988: role of insulin resistance in the human disease. Diabetes* 1988;37:1595-1607.
  19. Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, Stem MP. *Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (Syndrome X). Diabetes* 1992;41:715-722.
  20. Grundy SN. *Hypertiglyceridemia, insulin resistance, and the metabolic Syndrome. Am J Cardiol* 1999;83:25F-9F.
  21. Kral JG. *Morbidity of severe obesity. Surg Clin North Am* 2001; 81:1039-61.
  22. Roth JL, Mobarhan S, Clohisy M. *The Metabolic Syndrome: where are we. Nutr Rev* 2002 Oct;60:335-7.
  23. Eckel R, Grundy S, Zimmet P. *The metabolic syndrome. The Lancet* 2005;365:1415-1428.

- 
- 24.** WHO. *Definiton, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications:report of WHO Consultation.* Geneva: Departament of non Communicable Disease Surveillance, World Health Organization; 1999.
- 25.** Balkau B, Charles MA. *Comment on the provisional report from the WHO Consultation.* European Group for Study on Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med* 199;16:442-443.
- 26.** Expert Panel on Detection. *Evaluation, and treatment of High Blood Cholesterol in Adults.Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP)Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adult:Adult Treatment Panel III.* *JAMA* 2001;285:2486-2497.
- 27.** Sjöstrom L, Lindros AK, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlson B. *Lifestyle, Diabetes and Cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery.* *N Engl J Med* 2004;351(26):2683-93.
- 28.** Stunkard AJ, Foch TT, Hrubec Z. *A twin study of human obesity.* *JAMA* 1986 Jul 4;256(1):51-4.
- 29.** Haalas JL, Gajiwala KS, Maffei M, Cohen SL, Chait BT, Rabinowitz D, Lallone RL, Burley SK, Friedman JM. *Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene.* *Science* 1995 Jul 28;269:543-6.
- 30.** Clement K, Vaisse C, Lahlou N, Cabrol S, Pelloux V, Cassuto D, Gormelen M, Dina C, Chambaz J, Lacorte JM, Basdevant A, Bougnères P, Lebouc Y, Froguel P, Guy-Grand B. *A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction.* *Nature* 1998;392:398-01.
- 31.** Williams G, Bing C, Cai XJ, Harrold JA, King PJ, Liu XH. *The hypothalamus and the control of energy homeostasis: different circuits,different purposes.* *Physiol Behav* 2001 Nov-Dec;74(4-5):683-701.

- 
- 32.** *Cabrinety N. Obesidad, origen nutricional (con obesidad mórbida). En: Endocrinología pediátrica y del adolescente. 2ed. Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. 2005.*
- 33.** *Taras HF, Sallis JF, Patterson TL, Nader PR, Nelson JA. Television's influence on children's diet and physical activity. Dev Behav Pediatr 1989; 10:176-180.*
- 34.** *Flegal KM, Troiano RP, Pamuk ER, Kuczmarsky J, Campbell SM. The influence of smoking cessation on the prevalence of overweight in the United States. N Engl J Med 1995;333:1165-1170.*
- 35.** *Van Itallie ThB. World wide epidemiology of obesity. Pharmaco Economics 1994;5 (supl1):1-7.*
- 36.** *Sundquist J, Johanson SE: The influence of socioeconomic, ethnicity and lifestyle on body mass index in a longitudinal study. Int J Epidemiol 1998;27:57-63.*
- 37.** *Aranceta J, Pérez C. Epidemiología de la obesidad. En Moreno B, Monereo S, Alvarez J. Obesidad. La epidemia del siglo XXI. La obesidad en el tercer milenio. Madrid: Internacional de Ediciones y publicaciones. 1999:124-128.*
- 38.** *Neary NM, Goldstone AP, Bloom SR. Appetite regulation: from the gut to the hypothalamus. Clin Endocrinol 2004;60:153-60.*
- 39.** *Woods SC. Gastrointestinal satiety signals. An overview of gastrointestinal signals that influence food intake. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2004;286:G7-13.*
- 40.** *Liddle RA, Goldfine ID, Rosen MS, Taplitz RA, Williams JA. Cholecystokinin bioactivity in human plasma. Molecular forms, responses to feeding and relationship to gallbladder contraction. J Clin Invest 1985;75:1144-52.*
- 41.** *Berthoud HR, Powley TL. Vagal afferent innervation of the rat fundic stomach: morphological characterization of the gastric tension receptor. J Comp Neurol. 1992;319:261-76.*

- 
42. Smith GP, Jerome C, Norgren R. Afferent axons in abdominal vagus mediate satiety effect of cholecystinin in rats. *Am J Physiol* 1985;249:R638-41.
43. Adrian TE, Bacarese-Hamilton AJ, Smith HA, Chohan P, Manolas KJ, Bloom SR. Distribution and postprandial release of porcine peptide YY. *J Endocrinol* 1987;113:11-24.
44. Batterham RL, Le Roux CW, Cohen MA, Park AJ, Ellis SM, Le Roux CW, Withers DJ, Frost G, Ghatel M, Bloom SR. Inhibition of food intake in obese subjects by peptide YY 3-36. *N Engl J Med* 2003;349:941-8.
45. Cohen MA, Ellis SM, Le Roux CW, Batterham RL, Park A, Patterson M, Frost GS; Ghatel MA; Bloom SR. Oxyntomodulin suppresses appetite and reduces food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:4696-701.
46. Tang-Christensen M, Larsen PJ, Thulesen J, Romer J, Vrang N. The proglucagon-derived peptide glucagon-like peptide-2 is a neurotransmitter involved in the regulation of food intake. *Nat Med* 2000;6:802-7.
47. Sobhani I, Bado A, Vissuzaine C, Byuse M, Kermorgant S, Laigneau JP, Attoubb S, Lehyb T, Heninc D, Mignona M, Lewinb M J. Leptin secretion and leptin receptor in the human stomach. *Gut* 2000;47:178-83.
48. Fujimoto K, Fukagawa K, Sakata T, Tso P. Suppression of food intake by apolipoprotein A-IV is mediated through the central nervous system in rats. *J Clin Invest* 1993;91:1830-3.
49. Okada S, York DA, Bray GA, Mei J, Erlanson-Albertsson C. Differential inhibition of fat intake in two strains of rats by the peptide enterostatin. *Am J Physiol* 1992;262:R1111-6.
50. Heung Man L, Guiyun W, Englander E, Kojima M, Greeley G. Ghrelin, a new gastrointestinal endocrine peptide that stimulates insulin secretion: enteric distribution,

---

ontogeny, influence of endocrine, and dietary manipulations. *Endocrinology* 2002; 143(1):185-190.

51. Ariyasu H, Takaya K, Hosoda H, Iwakura H. Delayed short term secretory regulation of ghrelin in obese animals: evidenced by a specific R<sub>1a</sub> for the active form of ghrelin. *Endocrinology* 2002;143(9):3341-3350.

52. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth hormone releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402: 656-60.

53. Banks WA, Tschop M, Robinson SM, Heiman ML. Extent and direction of ghrelin transport across the blood-brain barrier is determined by its unique primary structure. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;302:822-7.

54. Tena-Sempere M, Barreiro ML, González LC, Gaytan F, Zhang FP, Caminos JE, Pinilla L, Casanueva FF, Diéguez C, Aguilar E. Novel expression and functional role of ghrelin in rat testis. *Endocrinology* 2002;143:717-25.

55. Papotti M, Ghe C, Cassoni P, Catapano F, Deghenghi R, Ghigo E, . Growth hormone secretagogue binding sites in peripheral human tissues. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3803-7.

56. Wren AM, Seal MA, Brynes AE, Frost GS. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(12): 5992.

57. Shiiya T, Nakazato M, Mizuta M, Date Y. Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on secretion. *J Endocrinol Metabol* 2002; 87(1):240-244.

58. Rigamonti A E, Pincelli A I, Corra B, Viarengo R, Bonomo SM. Plasma ghrelin concentrations in elderly subjects: comparison with anorexic and obese patients. *J Endocrinol* 2002; 175(1): R1-5.

- 
- 59.** Sánchez J, Oliver P, Palou A, Picó C. *The inhibition of gastric ghrelin production by food intake in rats is dependent on the type of macronutrient.* *Endocrinology* 2004;145:5049-55.
- 60.** Monteleone P, Bencivenga R, Longobardi N, Serritella C, Maj M. *Differential responses of circulating ghrelin to high-fat or high-carbohydrate meal in healthy women.* *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5510-4.
- 61.** Sakata I, Tanaka T, Matsubara M, Yamazaki M, Tani S. *Postnatal changes in ghrelin mRNA expression and in ghrelin producing cells in the rat stomach.* *J Endocrinol* 2002; 174(3):463-71.
- 62.** Otto B, Cuntz U, Fruehauf E, Wawarta R. *Weight gain decreases elevated plasma ghrelin concentrations of patients with anorexia nerviosa.* *Eur J endocrinol* 2001;145 (5):669-73.
- 63.** Gualillo O, Nogueiras R, Seoane L, Arvat E, Ghigo E, Casanueva F, Dieguez C. *Effect of food restriction on ghrelin in normal cycling female rats and in pregnancy.* *Obes Res* 2002;10:682-687.
- 64.** English PJ, Ghatei MA, Malik IA, Bloom SR. *Food fails to suppress ghrelin levels in obese humans.* *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(6):2984.
- 65.** Wiley KE, Davenport AP. *Comparison of vasodilators in human internal mammary artery: ghrelin is a potent physiological antagonist of endothelin-1.* *Br J Pharmacol* 2002;136:1146-52.
- 66.** Baldanzi G, Filigheddu N, Cutrupi S, Catapano F, Bonisconi S, Fubini A, Malan D, Baji G, Granata R, Broglio F, Papotti M, Surico N, Bussolino F, Isgaard J, Deghenghi R, Sinigaglia F, Prati M, Muccioli G, Ghigo E, Graziani A. *Ghrelin and des-acyl ghrelin inhibit cell death in cardiomyocytes and endothelial cells through ERK1/2 and PI 3-kinase/AKT.* *J Cell Biol* 2002;159:1029-37.

- 
67. Nakagawa E, Nagaya N, Oya H. *Hyperglycaemia suppresses the ghrelin, a novel growth hormone releasing peptide: responses to the intravenous and oral administration of glucose. Clin Sci* 2002;103(3):325-8.
68. Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS. *A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. Diabetes* 2001;50:1714-9.
69. Lazarczyk MA, Lazarczyk M, Grzela T. *Ghrelin: a recently discovered gut-brain peptide. Int J Mol Med* 2003;12:279-87.
70. Ueno H, Yamaguchi H, Kangawa K, Nakazato M. *Ghrelin: a gastric peptide that regulates food intake and energy homeostasis. Regul Pept* 2005;126:11-9.
71. Date Y, Murakami N, Toshinai K, Matsukura S, Nijijima A, Matsuo H, Kangawa K, Nakazato M. *The role of gastric afferent vagal nerve in ghrelin-induced feeding and growth hormone secretion in rats. Gastroenterology* 2002;123:1120-8.
72. Holst JJ. *Glucagon-like peptide-1: physiology and therapeutic potential. Curr Opin Endocrinol Diab* 2005;12:56-62.
73. Holst JJ. *Enteroglucagon. Annu Rev Physiol* 1997;59:257-71.
74. Balks HJ, Holst JJ, Von zur Muhlen A, Brabant G. *Rapid oscillations in plasma glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in humans: cholinergic control of GLP-1 secretion via muscarinic receptors. J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:786-90.
75. Kieffer TJ, McIntosh CH, Pederson RA. *Degradation of glucose-dependent insulinotropic polypeptide and truncated glucagon-like peptide-1 in vitro and in vivo by dipeptidyl peptidase IV. Endocrinology* 1995;136:3585-96.
76. Fehmman HC, Goke R, Goke BB. *Cell and molecular biology of the incretin hormones glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulin-releasing polypeptide. Endocr Rev* 1995;16:390-410.

- 
- 77.** Gutniack M, Orskov C, Holst JJ. *Antidiabetogenic effect of GLP-1 amide in normal subjects and patients with diabetes mellitus.* *N Engl J Med* 1992;326:1316-22.
- 78.** Ahren B, Simonsson E, Larsson H, Landin-Olsson M, Torgeirsson H, Jansson PA. *Inhibition of dipeptidyl peptidase IV improves metabolic control over a 4-week study period in type 2 diabetes.* *Diabetes Care* 2002;25:869-75.
- 79.** Gutzwiller JP, Goke B, Drewe J, Hildebrand P, Ketterer S, Handschin D, Winterhalder R, Conen D, Beglinger C. *Glucagon-like peptide-1: a potent regulator of food intake in humans.* *Gut* 1999;44:81-6.
- 80.** Larsen PJ, Tang-Christensen M, Holst JJ, Orskov C. *Distribution of glucagon-like peptide-1 and other pre-proglucagon-derived peptides in the rat hypothalamus and brainstem.* *Neuroscience* 1997;77:257-70.
- 81.** Naslund E, Barkeling B, King N, Gutniak M, Blundell JE, Holst JJ, Rossner S, Hellstrom PM. *Energy intake and appetite are suppressed by glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in obese men.* *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999;23:304-11.
- 82.** Gutzwiller JP, Drewe J, Goke B, Schmidt H, Rorer B, Lareida J, Beglinger C. *Glucagon-like peptide-1 promotes satiety and reduces food intake in patients with diabetes mellitus type 2.* *Am J Physiol* 1999;276:R1541-4.
- 83.** Delgado-Aros S, Kim DY, Burton DD, Thomforde GM, Stephens D, Brinkmann BH, Vella A, Camilleri M. *Effect of GLP-1 on gastric volume, emptying, maximum volume ingested and postprandial symptoms in humans.* *Am J Physiol* 2002;282:G424-31.
- 84.** Scrocchi LA, Brown TJ, McClusky N, Brubaker PL, Auerbach AB, Joyner AL, Drucker DJ. *Glucose intolerance but normal satiety in mice with a null mutation in the glucagon-like peptide 1 receptor gene.* *Nat Med* 1996;2:1254-8.
- 85.** Goldstone AP, Mercer JG, Gunn I, Moar KM, Edwards CM, Rossi M, . *Leptin interacts with glucagon-like peptide-1 neurons to reduce food intake and body weight in rodents.* *FEBS Lett.* 1997;415:134-8.

- 
- 86.** Baskin DG, Wilcox DJ, Figlewicz DP, Dorsa DM. *Insulin and insulin-like growth factors in the CNS. Trends Neurosci* 1988;11:107-11.
- 87.** Sipols AJ, Baskin DGG, Schwartz MW. *Effect of intracerebroventricular insulin infusion on diabetic hyperphagia and hypothalamic neuropeptide gene expression. Diabetes* 1995;44:147-51.
- 88.** Bruning JC, Gautam D, Burks DJ, Gillette J, Schubert M, Orban PC, Klein R, Krone W, Muller-Wieland D, Kahn CR I. *Role of brain insulin receptor in control of body weight and reproduction. Science* 2000;89:2122-5.
- 89.** Leonetti F, Iacobellis G, Ribaudo MC, Zappaterreno A, Tiberti C, Iannucci CV, Vecci E, Di Mario U. *Acute insulin infusion decreases plasma ghrelin levels in uncomplicated obesity. Regul Pept* 2004;122:179-83.
- 90.** Horton TJ, Drougas H, Brachey A, Reed GW, Peters JC, Hill JO. *Fat and carbohydrate overfeeding: different effects on energy storage. Am J Clin Nutr* 1995;62:19-29.
- 91.** Thompson DA, Campbell RG. *Hunger in humans induced by 2-deoxy-D-glucose: glucopiruvic control of taste preference and food intake. Science* 1977;198:1065-8.
- 92.** Porrini M, Santangelo A, Crovetti R, Riso P, Testolin G, Blundell JE. *Weight, protein, fat and timing of preloads affect food intake. Physiol Behav* 1997;62:563-70.
- 93.** Nagase H, Bray GA, York DA. *Effects of pyruvate and lactate on food intake in rat strains sensitive and resistant to dietary obesity. Physiol Behav* 1996;59:555-60.
- 94.** Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR. *Serum immunoreactive leptin concentrations in normal-weight and obese humans. N Engl J Med* 1996;334:292-5.
- 95.** Havel PJ. *Role of adipose tissue in body-weight regulation: mechanisms regulating leptin production and energy balance. Proc Nutr Soc* 2000;59:359-71.

- 
- 96.** Weigle DS, Duell PE, Connor WE, Steiner RA, Soules MR, Kujiper JL. Effect of fasting, refeeding and dietary fat restriction on plasma leptin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:561-5.
- 97.** Vettor R, Fabris R, Pagano C, Federspil G. Neuroendocrine regulation of eating behavior. *J Endocrinol Invest* 2002;25:836-54.
- 98.** Kalra SP, Kalra PS. Neuropeptide Y: a physiological orexigen modulated by the feedback action of ghrelin and leptin. *Endocrine* 2003;22:49-56.
- 99.** Yaswen I, Diehl N, Brennan MB, Hochgeschwender U. Obesity in the mouse model of pro-opiomelanocortin deficiency responds to peripheral melanocortin. *Nat Med* 1999;5:1066-70.
- 100.** Farooqi IS, Keogh JM, Yeo GS, Lank EJ, Cheetham T, O'Rahilly S. Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin-4 receptor gene. *N Engl J Med* 2003;348:1085-95.
- 101.** Gómez R, Navarro M, Ferrer B, Trigo JM, Bilbao A, Del Arco I, Cippitelli A, Nava F, Piomelli D, Rodriguez De Fonseca F. A peripheral mechanism for CB1 cannabinoid receptor-dependent modulation of feeding. *J Neurosci* 2002;22:9612-7.
- 102.** Laville M, Romon M, Chavrier G, Guy B, Krempf M, Chevallier JM, Marmuse JP, Basdevant A. Recommendations regarding obesity surgery. *Obes Surg* 2005;15: 1476-1480.
- 103.** Sauerland S, Angrisani L, Belachew M, Chevallier JM, Favretti F, Finer N, Fingerhut A, García M, Guisado JA, Mittermair R, Marmo M, Msika M, Rubino F, Tacchino R, Weiner R, Neugebauer EA. Obesity Surgery: Evidence based guidelines of the European Association of Endoscopic Surgery (EAES). *Surg End* 2005;19:200-221.
- 104.** Hospital Universitari de Sant Joan de Reus. Protocol de tractament de l'obesitat mòrbida. 2005.

- 
- 105.** Brolin RE. *Bariatric surgery and long-term control of morbid obesity.* *JAMA* 2002 Dec 11;288(22):2793-6.
- 106.** Buchwald H, Buchwald JN. *Evolution of operative procedures for the management of morbid obesity 1950-2000.* *Obes Surg* 2002 Oct;12(5):705-17.
- 107.** Payne JH, De Wind LT, Commons RR. *Metabolic observations in patients with jejuno-colic shunts.* *Am J Surg* 1963;106:272-89.
- 108.** Kremen AJ, Linner H, Nelson CH. *An experimental approach to the nutritional importance of the proximal and distal small intestine.* *Ann Surg* 1954;140:439-38.
- 109.** Bondar GF, Piseki W. *Complications of small intestinal short circuiting for obesity.* *Arch Surg* 1966; 94:707.
- 110.** Salmon PA. *The results of small intestine bypass operations for the treatment of obesity.* *Surg Gynecol Obstet* 1971 Jun;132(6):965-79.
- 111.** Madura JA, Csicsko JF, Cooney DR, Grosfeld JL. *The "fat-rat": a new experimental jejunoileal bypass model.* *Pediatr Surg* 1975 Jun;10(3):349-52.
- 112.** Simmons DJ, Hyland G, Lesker PA, Cohen M, Stein T, Wise L. *The effects of small-bowel resection or bypass on the rat skeleton.* *Surgery* 1975 Oct;78(4):460-71.
- 113.** Mezey E, Imbembo AL, Potter JJ, Rent KC, Lombardo R, Holt PR. *Endogenous ethanol production and hepatic disease following jejunoileal bypass for morbid obesity.* *Am J Clin Nutr* 1975 Nov;28(11):1277-83.
- 114.** Hyland G, Stein T, Wise L. *Abnormalities of liver function following extensive jejunoileal bypass and resection in rats.* *Surgery* 1977 May;81(5):578-82.
- 115.** Burney DP, Burnham SJ, Hough AJ, Scott HW Jr. *Experimental short gut: hepatic alterations after jejunoileal resection, bypass and Vibramycin therapy.* *Am Surg* 1977 Dec;43(12):778-86.
- 116.** Grosfeld JL, Cooney DR, Csicsko JF, Madura JA. *Adverse effects of jejunoileal bypass on growth and development.* *Surgery* 1976 Aug;80(2):201-7.

- 
- 117.** Grosfeld JL, Harris RA, Csicsko JF, Cooney DR, Madura JA. Increased hepatic synthesis of cholesterol following jejunoileal bypass. *Surgery* 1977 Jun;81(6):701-7.
- 118.** Vanderhoof JA, Tuma DJ, Sorrell MF Role of defunctionalized bowel in jejunoileal bypass-induced liver disease in rats. *Dig Dis Sci* 1979 Dec;24(12):916-20.
- 119.** Edmiston CE Jr, Hulsey TK, Scott HW Jr, Hoyumpa AM Jr, Wilson FA. Microbial colonization and hepatic abnormalities in jejunoileal bypass with resection, ileal mucous fistula, and ileocolostomy. *J Infect Dis* 1979 Sep;140(3):358-69.
- 120.** Viddal KO, Midtvedt T, Nygaard K. Intestinal bypass. Bacteriological studies from different parts of the small intestine in rats. *Scand J Gastroenterol* 1983 Jul;18(5):619-25.
- 121.** Sclafani A, Koopmans HS, Vasselli JR, Reichman M. Effects of intestinal bypass surgery on appetite, food intake, and body weight in obese and lean rats. *Am J Physiol* 1978 Apr;234(4):E389-98.
- 122.** Kissileff HR, Nakashima RK, Stunkard AJ. Effects of jejunoileal bypass on meal patterns in genetically obese and lean rats. *Am J Physiol* 1979 Sep;237(3):R217-24.
- 123.** Kaminski DL, Mueller EJ, Jellinek M. Effect of small intestinal bypass on hepatic lipid accumulation in rats. *Am J Physiol* 1980 Nov;239(5):G358-62.
- 124.** Vanderhoof JA, Metz MJ, Tuma DJ, Antonson DL, Sorrell MF. Effect of improved absorption on development of jejunoileal bypass-induced liver dysfunction in rats. *Dig Dis Sci* 1980 Aug;25(8):581-6.
- 125.** Stein TA, Mandell C, Wazna M, Wise L. Changes in hepatic carbohydrate metabolism after jejunoileal bypass. *J Nutr* 1982 May;112(5):874-8.
- 126.** Marescaux J, Stock C, Vasseur M, Raul F, Doffoel M, Grenier JF. Imbalance in brush border enzyme activities as a possible cause of hepatic dysfunction after jejunoileal bypass in the rat. *Eur Surg Res* 1981;13(6):427-37.

- 
- 127.** Vanderhoof JA, Tuma DJ. *Hepatic protein synthesis and secretion after jejunoileal bypass in the rat. Am J Clin Nutr* 1983 Jan; 37(1):82-6.
- 128.** Kaminski DL, Mueller E, Jellinek M. *Long-term effects of small intestinal bypass on hepatic lipid content in congenitally obese rats. Int J Obes* 1984;8(1):21-30.
- 129.** Kaminski DL, Mueller E, Jellinek M. *The effect of dietary manipulation on hepatic lipid accumulation in rats undergoing small intestinal bypass. Int J Obes* 1985;9(1):59-68.
- 130.** Bristol JB, Wells M, Williamson RC. *Adaptation to jejunoileal bypass promotes experimental colorectal carcinogenesis. Br J Surg* 1984 Feb;71(2):123-6.
- 131.** Hermanek PJ, Narisawa T. *Nitrosamine-induced colonic carcinogenesis in rats after jejuno-ileal bypass. Hepatogastroenterology* 1984 Jun;31(3):133-4.
- 132.** Branch CD, Ebenstein RS, Borgia JF, Horvath SM, Preston FW. *Complications of jejunoileal bypass related to the excluded segment. Surg Gynecol Obstet* 1980 Mar;150(3):353-6.
- 133.** McGouran RC, Ang L, Maxwell JD. *Experimental evaluation of the effect of intestinal reflux on weight loss after jejunoileal bypass. Int J Obes* 1982;6(5):437-72.
- 134.** Dell'Anna B, Zannoni M, De Lorenzis G. *Changes in the principal biohumoral parameters after jejuno-ileal bypass in rats with experimentally induced obesity. Acta Biomed Ateneo Parmense* 1982; 53(2):51-8.
- 135.** Morsiani E, Baccharini M, Cavallesco NG, Carpanelli C, Bottoni L, Franchella A, Santini A. *Euglycemizing effect of partial jejuno-ileal resection in rats treated with streptozotocin. Minerva Med* 1981 May 7;72(18):1115-24.
- 136.** Morsiani E, Carpanelli MC. *Observations on the metabolic effects of partial jejunoileal bypass in streptozotocin-treated rats. Eur Surg Res* 1985;17(1):25-32.

- 
- 137.** Greenwood MR, Maggio CA, Koopmans HS, Sclafani A. Zucker fafa rats maintain their obese body composition ten months after jejunoileal bypass surgery. *Int J Obes* 1982;6(6):513-25.
- 138.** Kulneff-Herlin A, Herlin P, Chen MH, Gimmon Z, Murphy RF, Joffe SN. Circulating immunoreactivities of gastrin, glucagon and VIP after jejuno-ileal bypass. *Peptides* 1982 Jan-Feb;3(1):91-3.
- 139.** Bloom SR, Polak JM. The hormonal pattern of intestinal adaptation. A major role for enteroglucagon. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1982;74:93-103.
- 140.** Chan CB, Buchan AM, Green KA, Pederson RA. The effect of jejunoileal bypass (JIB) in the obese Zucker rat on a sub-group of enteroendocrine cells. *Int J Obes* 1987;11(3):285-93.
- 141.** Atkinson RL, Brent EL. Appetite suppressant activity in plasma of rats after intestinal bypass surgery. *Am J Physiol* 1982;243(1):R60-4.
- 142.** Atkinson RL, Brent EL, Wagner BS, Whipple JH. Energy balance and regulation of body weight after intestinal bypass surgery in rats. *Am J Physiol* 1983;245(5 Pt 1):R658-63.
- 143.** Sclafani A, Koopmans HS, Appelbaum KA. Hypothalamic hyperphagia and obesity in rats with jejunoileal bypass. *Am J Physiol* 1980 ;239(5):G387-94.
- 144.** Sclafani A, Kramer TH, Koopmans HS. Aversive consequences of jejunoileal bypass in the rat: a conditioned taste aversion analysis. *Physiol Behav* 1985 May;34(5):709-19.
- 145.** Rodriguez JA, Sandoval M, Udall JN, O'Leary JP, Hempe JM. Zinc, copper, and metallothionein metabolism after jejunoileal bypass surgery or small bowell resection in rats. *Am Surg* 2000 Nov;66(11):1004-10.
- 146.** Geliebter A, Westreich S, Gage D, Hashim SA. Intra gastric balloon reduces food intake and body weight in rats. *Am J Physiol* 1986 Oct;251(4 Pt 2):R794-7.

- 
- 147.** Geliebter A, Westreich S, Hashim SA, Gage D. Gastric balloon reduces food intake and body weight in obese rats. *Physiol Behav* 1987;39(3):399-402.
- 148.** Yang Y, Kuwano H, Okudaira Y, Kholoussy AM, Matsumoto T. Use of intragastric balloons for weight reduction. An experimental study. *Am J Surg* 1987 Mar;153(3):265-269.
- 149.** Printen KJ, Mason EE. Gastric surgery for relief of morbid obesity. *Arch Surg* 1973;106:428-31.
- 150.** Buchwald H. Overview of bariatric surgery. *J Am Coll Surg* 2002 Mar;194(3):367-75.
- 151.** Mason EE. Vertical banded gastroplasty. *Arch Surg* 1982; 117:701-6.
- 152.** Deitel M. Staple line disruption in vertical banded gastroplasty. *Obes Surg* 1977; 7:139-41.
- 153.** Svenheden KE, Akesson LA, Holmadahl C, Naslund I. Staple line disruption in vertical banded gastroplasty. *Obes Surg* 1997;7:136-8.
- 154.** Ellison EC, Martin EW Jr, Laschinger J, Mojzisik C, Hughes K, Carey LC, Pace WG. Prevention of early failure of stapled gastric partitions in treatment of morbid obesity. *Arch Surg* 1980 Apr;115(4):528-33.
- 155.** Brolin RE, Ravitch MM. Experimental evaluation of the techniques of gastric partitioning for morbid obesity. *Surg Gynecol Obstet* 1981 Dec;153(6):877-82.
- 156.** Young EA, Taylor MM, Taylor MK, McFee AS, Miller OL, Gleiser CA. Gastric stapling for morbid obesity: gastrointestinal response in a rat model. *Am J Clin Nutr* 1984 Aug;40(2):293-302.
- 157.** Brolin RE. Laboratory evaluation of four techniques of stapled gastroplasty. *Surgery* 1985 Jan;97(1):66-71.
- 158.** Bluett MK, Healy DA, Kalemeris GC, O'Leary JP. Experimental evaluation of staple lines in gastric surgery. *Arch Surg* 1987 Jul;122(7):772-6.

- 
- 159.** Harris PL, Freedman BE, Bland KI, Miller GJ, Seeger JM, Woodward ER. Collagen content, histology, and tensile strength: determinants of wound repair in various gastric stapling devices in a canine gastric partition model. *J Surg Res* 1987 Apr;42(4):411-7.
- 160.** Marx WH, Halverson JD. Laparoscopic anterior gastropasty. A preliminary report of a new technique. *Surg Endosc* 1998 Dec;12(12):1442-4.
- 161.** Zittel TT, Glatzle J, Weimar T, Kreis ME, Raybould HE, Becker HD, Jehle EC. Serotonin receptor blockade increases food intake and body weight after total gastrectomy in rats. *J Surg Res* 2002 Aug;106(2):273-81.
- 162.** Zittel TT, Glatzle J, Muller M, Kreis ME, Becker HD, Jehle EC. Total gastrectomy severely alters the central regulation of food intake in rats. *Ann Surg* 2002 Aug;236(2):166-76.
- 163.** Kuzmac LI. Silicone gastric banding: a simple and effective operation for morbid obesity. *Contemp Surg* 1986;28:13-8.
- 164.** Pujol J. Técnicas restrictivas en cirugía bariátrica. *Cir Esp* 2004;75(5):236-43.
- 165.** Coelho JC, Solhaug JH, Moody FG, Li YF. Experimental evaluation of gastric banding for treatment of morbid obesity in pigs. *Am J Surg* 1985 Feb;149(2):228-31.
- 166.** Skarstein A, Lekven J. Influence of gastric banding on stomach blood supply with or without concurrent splenectomy. *Am J Surg* 1985 Mar;149(3):351-6.
- 167.** Badura R, Buczek A, Bieniek J, Kaszubkiewicz C, Oleszkiewicz L, Wiercinski W. The effect of gastric banding on body weight in experimental animals. *Pol Arch Weter* 1987;27(2-3):5-14.
- 168.** Belachew M, Legrand MJ, Vincent V. History of Lap-Band: from dream to reality. *Obes Surg* 2001 Jun;11(3):297-302.
- 169.** Belachew M, Legrand M, Vincent V, Lismonde M, Le Docte N, Deschamps V. Laparoscopic adjustable gastric banding. *World J Surg* 1998 Sep;22(9):955-63.

- 
- 170.** Torres JC. *Gastric Bypass Distal Roux-en-Y with Jejunal Interposition.* *Obes Surg* 1993 May;3(2):191-195.
- 171.** Fobi MA, Lee H, Holness R, Cabinda DG. *Gastric bypass opeartion for obesity.* *World J Surg* 1998;22:925-935.
- 172.** Brolin RE. *Gastric bypass.* *Surg Clin North Am* 2001 Oct;81(5):1077-95 .
- 173.** Mason EE, Ito C. *Gastric bypass in obesity.* *Surg Clin North Am* 1967 Dec;47(6):1345-51.
- 174.** Alden JF. *Gastric and jejunoileal bypass: a comparison in the treatment of morbid obesity.* *Arch Surg* 1977;112:799-806.
- 175.** Griffen WO, Young VL, Stevenson CC. *A prospective comparison of gastric and jejunoileal bypass operation for morbid obesity.* *Ann Surg* 1977;186:500-7.
- 176.** Torres JC, Oca CF, Garrison RN. *Gastric bypass: Roux-en-Y gastrojejunostomy from the lesser curvature.* *South Med J* 1983;76:1217-21.
- 177.** Linner JR, Drew RL. *New modification of Roux-en-Y gastric bypass procedure.* *Clin Nutr* 1986;5:33-4.
- 178.** Salmon PA. *Gastroplasty with distal Bypass: a new and more successful weight loss operation for the morbid obesity.* *Can J Surg* 1988;31:111-3.
- 179.** Fobi MA. *Why the operation I prefer in Silastic ring vertical banded gastric bypass.* *Obes Surg* 1991;1:423-6.
- 180.** Sclafani A. *Effects of gastrointestinal surgery on ingestive behavior in animals.* *Gastroenterol Clin North Am* 1987 Sep;16(3):461-77.
- 181.** Wittgrove AC, Clarck GW, Tremblay LJ. *Laparoscopic gastric bypass, Roux-en-Y: Preliminary report of five cases.* *Obes Surg* 1994;4:353-7.
- 182.** Frantzides CT, Carlson MA, Schulte WJ. *Laparoscopic gastric bypass in a porcine model.* *J Laparoendosc Surg* 1995 Apr;5(2):97-100.

- 
- 183.** Potvin M, Gagner M, Pomp A. *Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity: a feasibility study in pigs.* *Surg Laparosc Endosc* 1997 Aug;7(4):294-7.
- 184.** Cagigas JC, Martino E, Escalante CF, Ingelmo A, Estefania R, Gutierrez JM, Fleitas MG. *Technical alternatives in laparoscopic distal gastric bypass for morbid obesity in a porcine model.* *Obes Surg* 1999 Apr;9(2):166-70.
- 185.** Scott DJ, Provost DA, Tesfay ST, Jones DB. *Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass using the porcine model.* *Obes Surg* 2001 Feb;11(1):46-53.
- 186.** Nocca D, Gagner M, Abente FC, Del Genio GM, Ueda K, Assalia A, Rogula T, Bertani D. *Laparoscopic gastric bypass with silicone band in a pig model: prevention of anastomotic dilatation: feasibility study.* *Obes Surg* 2005;15(4):523-7.
- 187.** Waage A, Gagner M, Biertho L, Jacob BP, Kim WW, Faife B, Sekhar N, del Genio G. *Comparison between open hand-sewn, laparoscopic stapled and laparoscòpica computer-mediated, circular stapled gastro-jejunostomies in Roux-en-Y gastric bypass in the porcine model.* *Obes Surg* 2005;15(6):782-7.
- 188.** Xu Y, Ohinata K, Meguid MM, Marx W, Tada T, Chen C, Quinn R, Inui A. *Gastric bypass model in the obese rat to study metabolic mechanisms of weight loss.* *J Surg Res* 2002 Sep;107(1):56-63.
- 189.** Dominguez A, Olmedo F, Ingelmo A, Gomez M, Fernández C. *Bypass biliopancreático.* *Cir Esp* 2004;75(5):251-8
- 190.** Garcia P, Hernández M, Blanco S, Figueredo R, Sabench F, Balanzà R, Salas J, Del Castillo D. *Seguimiento postoperatorio de la obesidad mórbida: aspectos quirúrgicos y nutricionales.* *Cir Esp* 2004;75(5):305-311.
- 191.** Scopinaro N, Gianetta E, Civaleri D, Bonalumi U, Bachi V. *Bilio-pancreatic bypass for obesity: An experimental study in dogs.* *Br J Surg* 1979 Sep;66(9):613-7.

- 
- 192.** Evrard S, Aprahamian M, Loza E, Guerrico M, Marescaux J, Damge C. *Malnutrition and body weight loss after biliopancreatic bypass in the rat. Int J Obes* 1991 Jan; 15(1):51-8.
- 193.** Levi AC, Borghi F, Petrino R, Bargoni A, Fronticelli CM, Gentili S. *Modifications of the trophism of intestinal mucosa after intestinal and bpd in the rat. Ital J Gastroenterol* 1991; 23(4):202-7.
- 194.** Evrard S, Aprahamian M, Hoeltzel A, Vasilescu M, Marescaux J, Damge C. *Trophic and enzymatic adaptation of the intestine to biliopancreatic bypass in the rat. Int J Obes Relat Metab Disord* 1993 Sep;17(9):541-7.
- 195.** Gasslander T, Chu M, Smeds S, Ihse I. *Proliferative response of different exocrine pancreatic cells after surgical pancreaticobiliary diversion in the rat. Scand J Gastroenterol* 1991 Apr;26(4):399-404.
- 196.** Marceau P, Biron S, Bourque RA. *Biliopancreatic diversion with a new tipe of gastrectomy. Obes Surg* 1993;3: 29-35.
- 197.** Hess DW, Hess DS. *Biliopancreatic diversion with a duodenal switch. Obes Surg* 1998;8:267-82.
- 198.** Baltasar A. *Cruce duodenal .Cir Esp* 2004;75:259-66.
- 199.** De Csepel J, Burpee S, Jossart G, Andrei V, Murakami Y, Benavides S, Gagner M. *Laparoscopic biliopancreatic diversion with a duodenal switch for morbid obesity: a feasibility study in pigs. J Laparoendosc Adv Surg Tech* 2001 Apr; 11(2):79-83.
- 200.** Tsuchiya T, Kalogeris T, Tso P. *Ileal transposition into the upper jejunum affects lipid and bile salt absortion in rats. The American Physiological society* 1996; G: 681-690.
- 201.** Nauck MA, Kleine N, Holst JJ, Wilms B, Creutzfeldt W. *Normalisation of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon like peptide 1 in type 2 diabetic patients. Diabetologia* 1993; 36:741-744.

- 
- 202.** Koopmans HS, Scalfani A, Fichtner C, Aravich PF. *The effects of ileal transposition on food intake and body weight loss in VMH obese rats. Am J Clin Nutr* 1982; 35:284-293.
- 203.** Smithy WB, Cuadros CL, Johnson H, Kral JG. *Effects of ileal transposition on body weight and intestinal morphology in dogs. Int J Obes* 1986;10:453-460.
- 204.** Atkinson RL, Whipple JH, Atkinson SH, Stewart CC. *Role of the small bowel in regulating food intake in rats. Am J Physiol* 1982 May;242(5):R429-33.
- 205.** Ferri GL, Koopmans HS, Ghatei MA, Vezzadini P, Labo G, Bloom SR, Polak JM. *Ileal enteroglucagon cells after ileal-duodenal transposition in the rat. Digestion* 1983;26(1):10-16.
- 206.** Koopmans H, Ferri GL, Sarson DL, Polack JM, Bloom SR. *The effects of ileal transposition and jejunoileal bypass on food intake and GI hormone levels in rats. Physiol Behav* 1984 Oct; 33(4):601-9.
- 207.** Kotler DP, Koopmans H. *Preservation of intestinal structure and function despite weight loss produced by ileal transposition in rats. Physiol Behav* 1984 Mar;32(3):423-427.
- 208.** Smithy WB, Cuadros CL, Johnson H, Kral JG. *Effects of ileal transposition on body weight and intestinal morphology in dogs. Int J Obes* 1986;10(6):453-60.
- 209.** Chen DC, Stern JS, Atkinson RL. *Effects of ileal transposition on food intake, dietary preference, and weight gain in zucker obese rats. Am J Physiol* 1990 Jan;258 (1 Pt 2):R269-73.
- 210.** Tsuchiya T, Kalogeris T, Tso P. *Ileal transposition into the upper jejunum affects lipid and bile salt absorption in rats. Am Physiol Soc* 1996; G: 681-690.
- 211.** Patrìti A, Facchiano E, Annetti C, Aisa MC, Galli F, Fanelli C, Donini A. *Early improvement of glucose tolerance after ileal transposition in a non-obese type 2 diabetes rat model. Obes Surg* 2005 ;15(9):1258-64.

- 
- 212.** Strader A, Vahl T, Jandacek R, Woods S, D'Alessio D, Seeley R. *Weight loss through ileal transposition is accompanied by increased ileal hormone secretion and synthesis in rats. Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005 ;288(2): 447-53.
- 213.** Mason E. *Ileal transposition and enteroglucagon in obesity (and diabetic) surgery. Obes Surg* 1999;9:223-228.
- 214.** Berthoud HR, Jeanrenaud B. *Acute hyperinsulinemia and its reversal by vagotomy after lesions of the ventromedial hypothalamus in anesthetized rats. Endocrinology* 1979 Jul;105(1):146-51.
- 215.** Sclafani A, Aravich PF, Landman M. *Vagotomy blocks hypothalamic hyperphagia in rats on a chow diet and sucrose solution, but not on a palatable mixed diet. J Comp Physiol Psychol* 1981 Oct;95(5):720-34.
- 216.** Bernstein IL, Goehler LE. *Vagotomy produces learned food aversions in the rat. Behav Neurosci* 1983 Aug;97(4):585-94.
- 217.** Cigaina VV, Saggiaro A, Rigo V V, Pinato G, Ischai S. *Long-term Effects of Gastric Pacing to Reduce Feed Intake in Swine. Obes Surg* 1996 Jun;6(3):250-253.
- 218.** Cigaina V V, Pinato G, Rigo V V, Bevilacqua M, Ferraro F, Ischia S, Saggiaro A. *Gastric peristalsis Control by Mono Situ Electrical Stimulation: a Preliminary study. Obes Surg* 1996 Jun;6(3):247-249.
- 219.** Balbo SL, Mathias PC, Bonfleur ML, Alves HF, Siroti FJ, Monteiro OG, Ribeiro FB. *Vagotomy reduces obesity in MSG-treated rats. Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 2000 Nov-Dec;108(5-6):291-6.
- 220.** Reddy R, Horowitz J, Roslin M. *Chronic bilateral vagus nerve stimulation VNS changes eating behavior resulting in weight loss in a canine model. Surg Forum* 2000; 51:24-6.

- 
- 221.** Krolczyk G, Zurowski D, Sobocki J, Slowiaczek MP, Laskiewicz J, Matyja A. *Effects of continuous microchip (MC) vagal neuromodulation on gastrointestinal function in rats.* *J Physiol Pharmacol* 2001 Dec;52(4 Pt 1):705-15.
- 222.** Sobocki J, Thor PJ, Uson J, Diaz-Guemes I, Lipinski M, Calles C, Pascual S. *Microchip vagal pacing reduces food intake and body mass.* *Hepatogastroenterology* 2001 Nov-Dec;48(42):1783-7.
- 223.** Sobocki J, Thor P, Krolczyk G, Uson J, Diaz-Guemes I, Lipinski M. *The cybergut. An experimental study on permanent microchip neuromodulation for control of gut function.* *Acta Chir Belg* 2002 Apr;102(2):68-70.
- 224.** Gui D, De Gaetano A, Spada PL, Viggiano A, Cassetta E, Albanese A. *Botulinum toxin injected in the gastric wall reduces body weight and food intake in rats.* *Aliment Pharmacol Ther.* 2000 Jun;14(6):829-34.
- 225.** Baltasar A, Serra C, Pérez N, Bou R, Bengochea M, Ferri L. *Laparoscopic sleeve gastrectomy: a multipurpose bariatric operation.* *Obes Surg* 2005;15:1124-1128.
- 226.** Gagner M, Rogula T. *Laparoscopic reoperative sleeve gastrectomy for poor weight loss after biliopancreatic diversion with duodenal switch.* *Obes Surg* 2003;13:649-654.
- 227.** Ren CJ, Patterson E, Gagner M. *Early results of laparoscopic biliopancreatic diversion with duodenal switch: a case series of 40 consecutive patients.* *Obes Surg* 2000;10:514-23.
- 228.** Cottam D, Qureshi FG, Mattar SG, Sharma S, Holouer S, Bonomani G, Ramanathan R, Shauer P. *Laparoscopic sleeve gastrectomy as an initial weight loss procedure for high risk patients with morbid obesity.* *Surg End* 2006; in press.
- 229.** Milina L, Strong V, Gagner M. *Laparoscopic sleeve gastrectomy is superior to endoscopic intragastric balloon as a first stage procedure for superobese patients (BMI>50).* *Obes Surg* 2003;13:861-4.

- 
- 230.** *Almogly G, Crookes PF, Anthonie GJ. Longitudinal gastrectomy as a treatment for the high risk superobese patient. Obes Surg 2004;14:492-497.*
- 231.** *Langer F, Reza M, Bohdjalian A, Felberbauer F, Zacherl J, Wenzl E, Schindler K, Luger A, Ludvik B, Prager G. Sleeve gastrectomy and gastric banding: Effects on plasma Ghrelin levels. Obes Surg 2005;15:1024-1029.*
- 232.** *Han S, Woo W, Hyun J. Results of laparoscopic sleeve gastrectomy at 1 year in morbidly obese korean patients Obes Surg 2005; 15: 1469-1475.*
- 233.** *Cummings D, Weigle D, Frayo R, Breen P, Ma M, Dellinger E, Purnell J. Plasma ghrelin levels after diet induced weight loss or gastric bypass surgery. N Engl J Med 2002;346:1623-1630.*
- 234.** *Rubino F, Gagner M. Weight loss and plasma ghrelin levels. N Engl J Med 2002; 347:1379-1381.*
- 235.** *Stoeckli R, Chanda R, Langer I, Keller U. Changes of body weight and ghrelin plasma levels after gastric banding and gastric bypass. Obes Res 2004;12:346-50.*
- 236.** *Frühbeck G, Díez-Caballero A, Gil MJ, Montero I, Gómez-Ambrosi J, Salvador J, Cienfuegos JA. The decrease in plasma ghrelin concentrations following bariatric surgery depends on the functional integrity of the fundus. Obes Surg 2004;14:606-12.*
- 237.** *Leonetti F, Silecchia G, Iacobellis G, Ribaldo MC, Zappaterreno A, Tiberti C, Iannucci CV, Perrota N, Bacci V, Basso MS, Basso N, Di Mario U. Different plasma ghrelin levels after laparoscopic gastric bypass and adjustable gastric banding in morbid obese subjects. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:4227-31.*
- 238.** *Tritos NA, Mun E, Bertkau A, Grayson R, Maratos-Flier E, Goldfine A. Serum ghrelin levels in response to glucose load in obese subjects post-gastric bypass surgery. Obes Res 2003; 11:919-24.*

- 
- 239.** Holdstock C, Engstrom BE, Ohrvall M, Lind L, Sundbom M, Karlsson FA. Ghrelin and adipose tissue regulatory peptides: effect of gastric bypass surgery in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3177-83.
- 240.** Stoeckli R, Chanda R, Langer I, Keller U. Changes of body weight and ghrelin plasma levels after gastric banding and gastric bypass. *Obes Res* 2004;12:346-50.
- 241.** Adami GF, Cordera R, Andraghetti G, Camerini GB, Marinari G, Scopinaro N. Changes in serum ghrelin concentration following biliopancreatic diversion for obesity. *Obes Res* 2004;12:684-7.
- 242.** Lugari R, Dei Cas A, Ugolotti D, Barilli AL, Camellini C, Ganzerla GC, . Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) secretion and plasma dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) activity in morbidly obese patients undergoing biliopancreatic diversion. *Horm Metab Res* 2004;36:111-5.
- 243.** Morinigo R, Moize V, Musri M, Lacy AM, Navarro S, Marín JL, Delgado S, Casamitjanana R, Vidal J. Glucagon –like peptide-1, Peptide YY, Hunger and satiety after gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(5):1735-40.
- 244.** Rubino F, Gagner M, Gentileschi P, Kini S, Fukuyama S, Feng J, Diamond E. The early effect of the Roux-en-Y gastric bypass on hormones involved in body weight regulation and glucose metabolism. *Ann Surg* 2004;240:236-42.
- 245.** Kellum JM, Kuemmerle MD, Dorisio TM, Engle RN, Wolf MA. Gastrointestinal hormone responses to meals before and after gastric bypass and vertical banded gastroplasty. *Ann Surg* 1990;211(6):763-77.
- 246.** Clark J, Palmer CJ, Shaw WN. The diabetic Zucker fatty rat. *Proc Soc Exp Biol Med* 1983;173:68-75.

- 
- 247.** Llado I, Rodriguez S, Pujol E, Monjo M, Estrany E, Roca P, Palou A. Gender effects on adrenergic receptors expression and lipolysis in white adipose tissue of rats. *Obes Res* 2002;10:296-305.
- 248.** Deitel M, Greenstein R. Recommendations for reporting weight loss. *Obes Surg* 2003;13:159-60.
- 249.** Alvarez A, Tendillo F. Métodos de anestesia , analgesia y eutanasia. En: *Ciencia y tecnología en protección y experimentación animal*. Zúñiga J, Tur J, Milocco S, Piñeiro R. McGraw and Hill Interamericana. 2001.
- 250.** Thirlby R, Randall J. A genetic obesity risk index for patients with morbid obesity. *Obes Surg* 2002;12:25-29.
- 251.** Adelman R, Holliday M. Improved growth in growth retarded uremic rats with use of calorie supplementation. *Clin Nephrol* 1977; 8(1):298-303.
- 252.** Pories J, Swanson S, MacDonald K. Who would have thought it:an operative proves to be the most effective therapy for adult onset diabetes mellitus. *Ann Surg* 1995;222: 339-352.
- 253.** Marceau P. Contribution of bariatric surgery to the comprehension of morbid obesity. *Obes Surg* 2005;15(3-10).
- 254.** Tokuyama Y, Sturis J, DePaoli AM, Takeda J, Stoffel M, Tang J, Sun X, Polonsky KS, Bell GI. Evolution of beta-cell dysfunction in the male Zucker diabetic fatty rat. *Diabetes* 1995 Dec;44(12):1447-57.
- 255.** Mechanick J. Metabolic Mechanisms of Stress Hyperglycemia. *J Parenter Enteral Nutr* 2006;30:157-163.
- 256.** Sachiko T, Howard B, Prewitt E, Bovee R, Bazzarre T, Eckel R. Dietary protein and weight reduction. *Circulation* 2001;104: 1869-1874.
- 257.** Cohen R, Uzzan B, Bihan H, Khochtali I, Reach G, Catheline JM. Ghrelin levels and sleeve gastrectomy in super super obesity. *Obes Surg* 2005;15:1501-1502.

- 
- 258.** Adami G, Cordera R, Marinari G, Lamerini G, Andraghetti G, Scopinaro N. Plasma ghrelin levels in short term following biliopancreatic diversion. *Obes Surg* 2003;13: 889-892.
- 259.** Rubino F, Zizzari P, Tomasetto C, Bluett M, Forgione A, Vix M, Grouselle D, Marescaux J. The role of the small bowel in the regulation of circulating ghrelin levels and food intake in the obese Zucker rat. *Endocrinology* 2005;146:1745-5.
- 260.** Rindi G, Torsello A, Locatelli V, Solcia E. Ghrelin expression and actions: A novel peptide for an old cell type of the diffuse endocrine system. *Exp Biol Med* 2004; 229: 1007-1016.
- 261.** Hansen T, Dall R, Hosoda H. Weight loss increases circulating levels of ghrelin in human obesity. *Clin Endocrinol* 2002;56:203-206.
- 262.** Huda M, Wilding J, Pinkney J. Gut peptides and the regulation of appetite. *Obesity Reviews* 2006;7:163-182.
- 263.** Tomasik PJ, Sztefko K, Starzyk J. Cholecystokinin, glucose dependent insulinotropic peptide and glucagon-like peptide 1 secretion in children with anorexia nervosa and simple obesity. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004;17:1623-1631.
- 264.** Verdig C, Toubro S, Buemann B, Lysgard MJ, Juul HJ, Astrup A. The role of postprandial releases of insulin and incretin hormones in meal-induced satiety- effect of obesity and weight reduction. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:1206-1214.
- 265.** Berghofer P, Peterson RG, Schneider K, Fehmann HC, Goke B. Incretin hormone expression in the gut of diabetic mice and rats. *Metabolism* 1997;46(3):261-267.
- 266.** Adam T, Lejeune M, Westerterp-Plantenga M. Nutrient-stimulated glucagon-like peptide 1 release after body weight loss and weight maintenance in human subjects. *Br J Nutr* 2006;95(1):160-167.
- 267.** Le Roux C, Aylwin S, Batterham R, Borg C, Coyle F, Prasad V, Shurey S, Ghatey M, Patel A, Bloom S. Gut hormones profiles following bariatric surgery favor an

---

anoerctic state, facilitate weight loss, and improve metabolic parameters. *Ann Surg* 2006;243(1):108-104.

**268.** Valverde I, Puente J, Martín-Duce A, Molina L, Lozano O, Sancho V, Malaisse W, Villanueva ML. Changes in glucagon-like peptide 1 (GLP-1) secretion after biliopancreatic diversion or vertical banded gastroplasty in obese subjects. *Obes Surg* 2005;15:387-397.

**269.** Rubino F, Gagner M. Potential of surgery for curing type 2 Diabetes Mellitus. *Ann Surg* 2002;236 (5):554-559.

**270.** Suzuki S, Ramos E, Gonçalves C, Chen C, Meguid M. Changes in GI hormones and their effect on gastric emptying and transit times after Roux-en-Y gastric bypass in a rat model. *Surgery* 2005;138(2):283-290.

**271.** Ferrannini E, Camastra S, Gastadelli A, Sironi A, Natalli A, Muscelli E, Mingroni G, Mari A. Beta-cell function in obesity: effects of weight loss. *Diabetes* 2004 Dec;53:S26-33.

**272.** Ukkola O, Poykko S. Ghrelin, growth and obesity. *Ann Med* 2002;34:102-108.

**273.** Broglio F, Gottero C, Benso A, Prodam F, Volante M, Destefanis S, Gauna C, Muccioli G, Papotti M, van der Lely AJ, Ghigo E. Ghrelin and the endocrine pancreas. *Endocrine* 2003 Oct;22(1):19-24.

**274.** Egido EM, Rodríguez J, Silvestre R, Marco J. Inhibitory effect of ghrelin on insulin and pancreatic somatostatin secretion. *Eur J Endocrinol* 2002;146(2):241-244.

**275.** Adeghate E, Ponery AS. Ghrelin stimulates insulin secretion from the pancreas of normal and diabetic rats. *J Neuroendocrinol* 2002;14(7):555-560.

**276.** Date Y, Nakazato M, Hashiguchi S, Dezaki K, Mondal MS, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Arima T, Matsuo H, Matsuo H, Yada T, Matsukura S. Ghrelin is present in pancreatic alpha cells of humans and rats and stimulates insulin secretion. *Diabetes* 2002;51(1):124-129.

- 
- 277.** Darimont C, Turini M, Epitoux M, Zbinden I, Richelle M, Montell M, Ferrer A, Macé K.  $\beta$  adrenoreceptor agonist prevents alterations of muscle diacylglycerol and adipose tissue phospholipids induced by a cafeteria diet. *Nutr Metab* 2004;1:4-9.
- 278.** Zhou X, Schepper J, Craemer D, Delhase M, Gys G, Smitz J, Hooghe E. Pituitary growth hormone release and gene expression cafeteria diet induced obese rats. *J Endocrinol* 1998;138:165-172.
- 279.** Esquide J, De Luis R, Valero C. Anestesia en cirugía bariátrica. *Cir Esp* 2004;75(5):273-9
- 280.** Sabench F, Hernández M, Abelló M, Domènech J, Blanco S, Del Castillo D. Obesidad mórbida: factores predictivos postquirúrgicos y priorización de la lista de espera. 2005 *Rev Esp Enf Dig*; 97(3):161-169.