

*En las últimas décadas, la prevalencia de la Diabetes Mellitus y sus complicaciones se ha incrementado drásticamente, al punto de llegar a proporciones epidémicas.*

*Esto ha estado directamente relacionado con el aumento exponencial de la prevalencia de la obesidad y la adiposidad visceral.*

*Tradicionalmente, el manejo de la Diabetes Mellitus se ha centrado en un cambio importante en el estilo de vida, una nutrición saludable, actividad física y uso de fármacos dirigidos a controlar la hiperglicemia.*

*Sin embargo, su impacto tanto en la calidad de vida de los pacientes obesos, como en los costos para la salud pública, ha impulsado a la comunidad científica a buscar estrategias sostenidas en el tiempo para abordar esta problemática.*

*Dado el potente rol regulador que posee el tracto gastrointestinal en relación al control del metabolismo, los procedimientos quirúrgicos que producen derivaciones anatómicas,*

*han mostrado de forma consistente mejorar la regulación de la glucosa en pacientes obesos con Diabetes Mellitus.*

*En esta edición, Salus ha seleccionado para el Tópico de Actualidad a los investigadores Armando Sánchez Jaeger, del Instituto de Investigaciones en Nutrición (INVESNUT), y a Reinaldo Quijada Rincones, de la Sociedad Venezolana de Cirugía Bariátrica y Metabólica, para describir los aspectos metabólicos y moleculares de la Cirugía Bariátrica en dicha regulación.*

**Comité Editorial Salus**

### **Aspectos metabólicos y moleculares de la cirugía bariátrica en la regulación de la glucosa**

A pesar que la Cirugía Bariátrica (CB) se desarrolló inicialmente para tratar la obesidad mórbida, una amplia gama de información demuestra que el Bypass Gástrico en Y de Roux (BGYR), el Mini Gastric Bypass (MGB, siglas inglés) o Bypass gástrico de una anastomosis, y la Derivación Biliopancreática (DBP), son procedimientos efectivos y sostenidos en el tiempo para el manejo de la regulación de la glucosa en pacientes obesos con hiperglicemia. (1-3)

Las múltiples hipótesis sobre los eventos moleculares que generan estos beneficios van desde la naturaleza de las modificaciones anatómicas hasta el incremento en la totalidad de los ácidos biliares, los cambios sucedidos en la composición de la microbiota intestinal, y su repercusión en una gran cantidad de receptores nucleares, péptidos, hormonas e incretinas. (3-5)

Debido a la naturaleza de las modificaciones anatómicas y al contacto temprano de los nutrientes con el yeyuno distal e íleon, en el BGYR, el MGB, y en la DBP, se estimula inicialmente la producción y duplicación de los ácidos biliares en el plasma ocasionando la activación del Receptor Nuclear Farnesoide X presente en los enterocitos, con liberación e incremento de los Factores de Crecimiento de Fibroblastos 15/19 (FGF-15/19, siglas inglés) y sus efectos importantes y beneficiosos en la respuesta inflamatoria. (3,4,6)

La referida exposición temprana de nutrientes al intestino distal como mecanismo regulador propicia adicionalmente la diferenciación intestinal de las células L enteroendócrinas que se encuentran en el íleon distal y el colon proximal, con incremento en la secreción de las hormonas incretinas; el Péptido similar al glucagón-1 (GLP-1, siglas inglés),

el Péptido YY y la Oxintomodulina, los cuales tienen efectos metabólicos en la regulación de la glucosa: mejoría importante en la secreción de insulina, inhibición de la secreción de glucagón, disminución del vaciamiento gástrico, cambios en la glicemia postprandial, además de acciones sobre las células  $\beta$  del páncreas. La exclusión del contacto de los nutrientes con el intestino delgado proximal suprime las sustancias “anti-incretinas” que se secretan en estas áreas del duodeno y yeyuno proximal tras el paso de los alimentos. (7,8)

En relación a las células  $\beta$  del páncreas, luego de la CB, se ha descrito la detención de su apoptosis, con restauración de su homeostasis, hipertrofia y neogénesis, jugando un rol fundamental en la regulación de la glucosa. (9)

Estas vías metabólicas y moleculares descritas aplican para el BGYR, el MGB y la DBP. Sin embargo, la Gastrectomía Vertical en Manga (GVM) podría tener efectos añadidos en la regulación de la glucosa, dado que disminuye la hormona Ghrelina, con una menor sensación de hambre y mayor sensación de saciedad, efectos mediados a través de un aumento de la presión intraluminal sobre mecanorreceptores vágales de la pared gástrica. (10)


Recientemente se ha reportado que la microbiota intestinal podría ser un enlace o mediador entre la obesidad, la CB y la regulación de la glucosa. El intestino contiene más de 1.000 especies de bacterias siendo su cantidad igual al número de células humanas, con una presencia genómica mayor. Están distribuidas en los filos Firmicutes y Bacteroidetes con importante función neuroendocrina, además de permitir la fermentación de la fibra alimentaria, la producción de ácidos grasos de cadena corta, y la activación de los ácidos biliares. (11-13)

La obesidad propicia un desbalance en el ecosistema bacteriano y ocasiona una microbiota intestinal disbiótica que la asocia a resistencia a la insulina e inflamación crónica. Los cambios que ocurren en la microbiota luego de la CB están relacionados a la llamada “resiliencia bacteriana”, donde se fortalecen las microbiotas más preparadas para la extracción de energía en momentos de restricción calórica, y se favorece el aumento de los ácidos biliares a la circulación enterohepática, y su correspondiente regulación metabólica. (14-16)

Desde una perspectiva clínica, estos eventos moleculares de la CB se asocian directamente a la remisión de la Diabetes Mellitus en pacientes con obesidad, y a la prevención de esta enfermedad en pacientes obesos con Resistencia a la Insulina, razón por la cual el término apropiado y propuesto para este tipo de procedimientos es el de Cirugías Metabólicas. (17)

### Referencias

- Musella M, Vitiello A, Susa A, Greco F, De Luca M, Manno E, et al. Revisional surgery after one anastomosis/mini gastric bypass: an Italian multi-institutional survey. *Obes Surg*. 2022; 32(2):256-65. <https://doi.org/10.1007/s11695-021-05779-y>
- Dourus J, Tong J, D' Alessio D. The effects of bariatric surgery on islet function, insulin secretion, and glucose control. *Endocrine Reviews*. 2019; 40: 1394-1423
- Georgiou K, Belev N, Koutouratsas T, Katifelis H, Gazouli M. Gut microbiome: Linking together obesity, bariatric surgery and associated clinical outcomes under a single focus. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2022; 13(3): 59-72 doi: <https://dx.doi.org/10.4291/wjgp.v13.i3.59>
- Wang W, Cheng Z, Wang Y, Dai Y, Zhang X and Hu S. Role of bile acids in bariatric surgery. *Front Physiol*. 2019; 10:374. doi: 10.3389/fphys.2019.00374
- Steinert R, Rehman A, Souto Lima E, Agamenzone V, Schuren F, Gero D, et al. Roux-en-Y gastric bypass surgery changes fungal and bacterial microbiota in morbidly obese patients-A pilot study. *PLoS One*. 2020; 15 (7):e0236936. doi:10.1371/journal.pone.0236936
- Abeen G, Le Roux C. Mechanism underlying the weight loss and complications of Roux-en-Y Gastric Bypass. *Review. Obes Surg*. 2016; 26:410-421. doi 2015; s11695-015-1945-1947
- Tasyurek H, Altunbas H, Balci M. Incretins: their physiology and application in the treatment of diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev*. 2014;30:354-371
- Zubiaga L, Vilallonga R, Ruiz Tovar J, Torres A, Pattou I. Importancia del tracto gastrointestinal en la diabetes tipo 2. La cirugía metabólica es más que incretinas. *Cir Esp*. 2018; 96 (9):537-545
- Constantine A, Dumitrescu M, Nemezc M, Picu A, Smeu B, et al. Sera of obese type 2 diabetic patients undergoing metabolic surgery instead of conventional treatment exert beneficial effects on beta cell survival and function: results of a randomized clinical study. *Obes Surg*. 2019; 29 (5): 1485-1497. doi: 10.1007/s11695-019-03710-0
- Goldstone A, Miras A, Scholtz S, Jackson S, Neff K, Pénicaud L, et al. Link between increased satiety gut hormones and reduced food reward after gastric bypass surgery for obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 599-609. doi: 10.1210/jc.2015-2665
- Shanahan F, Ghosh T, O'Toole P. The healthy microbiome-what is the definition of a healthy gut microbiome? *Gastroenterology*. 2021; 160 (2):483-494. doi:10.1053/j.gastro.2020.09.057
- Rastelli M, Cani P, Knäuf C. The gut microbiome influences host endocrine functions. *Endocr Rev*. 2019; 40(5):1271-84. doi:10.1210/er.2018-00280
- Wang W, Xu S, Ren Z, Tao L, Jiang J, Zheng S. Wang W, et al. Application of metagenomics in the human gut microbiome. *World J Gastroenterol*. 2015; 21(3):803-14. doi: 10.3748/wjg.v21.i3.803
- Pascale A, Marchesi N, Marelli C, Coppola A, Luzi L, Govoni S, Giustina A, Gazzaruso C. Microbiota and metabolic diseases. *Endocrine* 2018; 61: 357-371 doi: 10.1007/s12020-018-1605-5
- Ciobărcă D, Cătoi A, Copăescu C, Miere D, Crişan G. Bariatric Surgery in obesity: Effects on gut microbiota and micronutrient status. *Nutrients*. 2020; 12. doi: 10.3390/nu12010235
- Dogra S, Doré J, Damak S. Gut microbiota resilience: Definition, link to health and strategies for intervention. *Front Microbiol*. 2020; 11:572921. doi:10.3389/fmicb.2020.572921
- Wilson R, Aminiam A, Tahrani A. Metabolic surgery: A clinical update. *Diabetes Obes Metab*. 2021; 23:63-83. doi:10.1111/dom.14235

Sánchez Jaeger Armando   
aasanche2000@gmail.com

Instituto de Investigaciones en Nutrición (INVESNUT),  
Facultad de Ciencias de la Salud  
Universidad de Carabobo  
Valencia, Venezuela.

Quijada Rincones Reinaldo  
quijada.reinaldo@gmail.com  
Miembro de la Sociedad Venezolana de Cirugía  
Bariátrica y Metabólica