



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Adaptación metabólica y variabilidad en la pérdida de peso tras la cirugía bariátrica

Ana M. de Hollanda Ramírez

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

UNIVERSIDAD DE BARCELONA

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL CLÍNIC

**ADAPTACIÓN METABÓLICA Y VARIABILIDAD EN LA
PÉRDIDA DE PESO TRAS LA CIRUGÍA BARIÁTRICA**

Memoria presentada por Ana M. de Hollanda Ramírez

para optar al grado de

Doctor en Medicina

Director de Tesis

Dr. Josep Vidal Cortada

Mayo 2016

A mi familia

AGRADECIMIENTOS

En este apartado quiero dar las gracias a todos los que de una u otra manera fueron parte de esta tesis.

A Pep Vidal, que me enseñó con mucha paciencia el camino de la investigación. Me acompañó sin presionarme en cada paso y respetó mis tiempos aunque no fuesen los suyos. Me dio ánimos para acabar este proyecto que una vez empezamos. Gracias Pep, por confiar en mi y darme la oportunidad de este privilegio.

A Judith Viaplana, con su trabajo metódico y ordenado hizo posible que nos organizásemos con todas las pruebas y no nos perdimos en el mar de criotubos.

A Gregori Casals, que realizó las determinaciones hormonales y con celeridad nos presentaba los resultados.

A Amanda Jiménez, que me ayudó en la estadística y que me ayudó en lo que haga falta, en todo.

A todos los que forman el servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Clínic, que me han acogido con cariño y han colaborado en que reciba una excelente formación y haber marcado mi vida de una forma muy especial.

A Gloria Aranda, que con sus palabras de ánimo y siempre dispuesta a escuchar, me ayudaba a seguir cuando todo parecía muy oscuro.

A mi familia, que desde la distancia me acompañó en cada uno de mis pasos, festejando los logros y apoyando con cariño cuando mis fuerzas parecían no ser suficientes.

A mis amigos que me dieron ánimos y que me ayudaron a conciliar la familia, el trabajo y el estudio, sin ellos no podría con todo.

A mis niños, Enzo y Mía, que renunciaron a mucha mamá, comprendieron que la tesis era algo importante y me apoyaron en este proyecto que también es de ellos.

A Aníbal, que gracias a su apoyo incesante, a su paciencia y cariño me ayudó a que no abandone mis metas, y a que esta tesis sea un hecho.

Y por último, gracias a los pacientes que han colaborado en las pruebas, que nos han dado su tiempo y se han sometido a pruebas incómodas para que podamos entender el por qué de las cosas.

ABREVIATURAS

IMC: Índice de masa corporal

PP: Pérdida de peso

EP: Exceso de peso

%EPP: Porcentaje de exceso de peso perdido

CB: Cirugía bariátrica

BGA: Banda gástrica ajustable

GV: Gastroplastia vertical

GVB: Gastroplastia vertical en banda

Fr: French

BPG: Bypass gástrico

DBP: Derivación biliopancreática

SOS: Swedish Obese Subjects

IC95%: Intervalo de confianza de 95 %

DM2: Diabetes mellitus tipo 2

RS: Revisión sistemática

DE: Desviación estándar

EC: Ensayo clínico

ECA: Ensayo clínico aleatorizado

AF: Actividad física

AFL: Actividad física limitada

HTA: Hipertensión arterial

OR: Odds Ratio

GLP1: Péptido similar al glucagón 1

GLP2: Péptido similar al glucagón 2

DPP4: Dipeptidil peptidasa 4

GIP: Polipéptido insulino-trópico dependiente de glucosa

PYY: Péptido YY

CCK: Colecistoquinina

BNP: Péptido natriurético tipo B

NPY: Neuropeptido Y

AGRP: Péptido relacionado con agouti

CART: Péptido transcriptor regulado por cocaína y anfetaminas

ABC: Área bajo la curva

ABCi: Área incremental bajo la curva

VAS: escala analógica visual

HGI: Hormonas gastrointestinales

SC: Subcutáneo

INDICE

D) INTRODUCCIÓN.....	1
1. Obesidad.....	3
1.1. Definición, diagnóstico y clasificación.	3
1.2. La obesidad grave.....	4
1.3. La dimensión del problema. Datos epidemiológicos.	4
1.4. Las consecuencias para la salud de la obesidad.....	5
2. Cirugía bariátrica.....	5
2.1. Tipos de cirugía bariátrica.	6
2.1.1. Banda gástrica ajustable (BGA).....	7
2.1.2. Gastrectomía vertical (GV).....	7
2.1.3. Bypass gástrico (BPG).....	8
2.1.4. Derivación biliopancreática (DBP).	9
2.2. Efectos de la cirugía bariátrica.	10
2.2.1. Pérdida de peso tras cirugía bariátrica.	10
2.2.2. Predictores de la pérdida de peso tras la cirugía bariátrica.....	21
2.2.3. Definiciones de éxito y fracaso en la pérdida de peso tras la cirugía bariátrica.	25
2.2.4. Resolución de comorbilidades asociadas a la obesidad tras la cirugía bariátrica.	27
2.2.5. Mecanismos implicados en la pérdida de peso tras la cirugía bariátrica.	33
2.2.5.1. Restricción calórica y malabsorción intestinal.....	33
2.2.5.2. Cambios en las hormonas gastrointestinales tras la cirugía bariátrica y su papel en la pérdida de peso.	37
2.2.5.3. Cambios en los ácidos biliares tras la cirugía bariátrica. 	40
2.2.5.4. Cambios en los niveles de leptina tras la cirugía bariátrica.	40
2.2.5.5. Adaptación intestinal tras la cirugía bariátrica.	41
2.2.5.6. Cambios en el gasto metabólico tras la cirugía bariátrica. 	42
2.2.5.7. Microbiota y su rol en la pérdida de peso tras la cirugía bariátrica.	42
II. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS.....	45

III. OBJETIVOS	49
IV. RESULTADOS	53
Original 1.....	59
Original 2.....	69
Original 3.....	77
1. RESUMEN DE RESULTADOS Y RESULTADOS ADICIONALES.	89
V. DISCUSIÓN.....	99
VI. CONCLUSIONES	117
VII. COROLARIOS CLÍNICOS.....	121
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	125

I. INTRODUCCIÓN

1. Obesidad

1.1. Definición, diagnóstico y clasificación.

La obesidad es una enfermedad crónica caracterizada por el aumento del tejido adiposo que incrementa el riesgo de morbilidad y mortalidad. Las consecuencias para la salud del exceso de tejido adiposo pueden variar considerablemente entre los individuos obesos en función, entre otros, del grado del exceso y de su distribución corporal.

Si bien en base a su definición parecería que el diagnóstico de obesidad debería basarse en medidas directas de la grasa corporal, en la práctica clínica el diagnóstico se basa en el índice de masa corporal (IMC). El IMC se obtiene de la relación de dos parámetros antropométricos: peso y talla [IMC = peso / (talla)²]. El IMC fue descrito por Adolphus Quetelet en el siglo XIX (1). Es una medida antropométrica que se correlaciona razonablemente con la masa grasa corporal total, si bien dado que no tiene en cuenta la composición corporal ni la distribución de la masa grasa tiene limitaciones para estimar el riesgo para la salud asociado a la obesidad. El IMC es poco preciso en pacientes con masa magra muy desarrollada, como los deportistas (2), puede corresponder a distintas cantidades de masa grasa en función de género y edad, y los puntos de corte de IMC que denotan exceso de grasa corporal no son de aplicación generalizada a todos los grupos étnicos, los sud asiáticos en quienes un IMC de 27,5 kg/m² es ya diagnóstico de obesidad (3,4). Si bien no son utilizados para el diagnóstico, el perímetro de cintura, los ratios cintura/cadera y cintura/altura son utilizados como medidas subrogadas de la distribución del tejido adiposo que nos aportan información complementaria al IMC sobre el riesgo para la salud de un exceso de grasa corporal (5–8).

Tabla 1. Clasificación de los grupos ponderales según el índice de masa corporal en adultos (9).

Grupo ponderal	IMC (Kg/m ²)
Bajo peso	<18,5
Peso normal	18,5 – 24,9
Sobrepeso	25,0 – 29,9
Obesidad Grado I	30,0 – 34,9
Obesidad Grado II	35,0 – 39,9
Obesidad Grado III	≥40

IMC: índice de masa corporal

1.2. La obesidad grave.

El término obesidad grave u obesidad mórbida se refiere al grupo ponderal con obesidad grado III, ($IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$), y el término obesidad extrema se refiere al grupo con $IMC \geq 50 \text{ kg/m}^2$. Estos dos grupos entrañan consecuencias para la salud de forma más evidente en comparación con los grados menos graves de obesidad (10).

1.3. La dimensión del problema. Datos epidemiológicos.

La epidemia de la obesidad es un problema creciente, alcanza dimensiones de epidemia mundial, sobre todo en los países más desarrollados, alimentada por el crecimiento económico, industrialización, urbanización y el estilo de vida cada vez más sedentario. Es un desafío tanto para la salud pública como para la atención médica individualizada.

El sobrepeso y la obesidad afectan a aproximadamente un tercio de la población mundial (11). Si el crecimiento secular continúa de forma similar se estima que en 2030 que el 38% de la población mundial tendrá sobrepeso y el 20% obesidad. En las últimas tres décadas el IMC se ha incrementado en $0,4 \text{ kg/m}^2$ por década alrededor de todo el mundo (12).

En España, el estudio ENRICA (Estudio de Nutrición y Riesgo Cardiovascular) realizado entre los años 2008 y 2010, mostró una prevalencia de 39% de sobrepeso y 23% de obesidad, siendo esta grave en un 1,5% de la población española (13). Entre los años 1996-2006 la prevalencia de la obesidad grave ha aumentado en más de 200%, en consonancia con lo que sucede en otros países de Europa (14).

En Estados Unidos, la prevalencia del sobrepeso y obesidad han aumentado en los últimos 50 años, de forma que el porcentaje de sobrepeso y obesidad duplican al del peso normal. Sobretudo, es en el caso de la obesidad grave donde el aumento es más alarmante, esta ha aumentado en 70% entre los años 2000 y 2010, y la obesidad extrema ha aumentado incluso más rápidamente (15,16).

1.4. Las consecuencias para la salud de la obesidad.

Se estima que la obesidad grave es causa de alrededor de 3 millones de muertes cada año en todo el mundo (17). Está asociada con mayor riesgo de enfermedades crónicas, sobre todo enfermedades cardiovasculares (18). El sobrepeso triplica el riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y la obesidad multiplica el riesgo de padecer diabetes en siete veces comparado con el IMC normal (19). Además aumenta el riesgo de esteatosis hepática, osteoartritis, síndrome de ovarios poliquísticos, síndrome de apneas del sueño (SAHS) (20). Se estima que alrededor de 6% de las neoplasias (4% en hombres y 7% en mujeres) diagnosticadas en el 2007 estaban relacionadas con la obesidad (21). La obesidad se asocia con aumento del riesgo del cáncer de esófago, colon, páncreas, mama, endometrio, riñones, vesícula biliar, hígado, ovarios y próstata (22–25).

La obesidad grave aumenta en aproximadamente en 30% el riesgo de mortalidad intrahospitalaria en el contexto de trauma y duplica el riesgo de complicaciones postquirúrgicas mayores (26). Aumenta el riesgo y empeora el pronóstico de las enfermedades infecciosas (27). El sobrepeso y la obesidad en mayor medida, en la edad adulta, se asocian con mayor riesgo de padecer enfermedad de Alzheimer, demencia vascular o cualquier tipo de demencia (28). Así también las personas con obesidad pueden ser víctimas de estigma y discriminación social (29).

2. Cirugía bariátrica.

La cirugía bariátrica (CB) es el tratamiento disponible hoy día más efectivo, no solo para inducir una pérdida de peso sustancial y sostenida, si no también para el tratamiento de las comorbilidades, en pacientes con obesidad grave correctamente seleccionados (30). La cirugía debe ser parte de un programa global de cambio de estilo de vida, seguimiento y tratamiento de comorbilidades. Actualmente las guías clínicas recomiendan la realización de CB en pacientes con un IMC ≥ 40 ó ≥ 35 kg/m² con comorbilidades susceptibles de mejorar, previo fracaso del tratamiento conservador y siempre que no existan contraindicaciones (10,31,32).

Más allá de estas indicaciones establecidas, los buenos resultados sobre la salud de la CB han llevado a algunas sociedades a plantear su indicación en pacientes con grados menores de obesidad, como en los pacientes con IMC entre 30-35 kg/m² y afectados de DM2. La guía americana establece que en este grupo de pacientes se puede considerar la CB de forma individualizada dado que existen datos que apoyan los beneficios de la CB en relación con la remisión o la mejoría de la DM2 aunque todavía no están disponibles datos con alto nivel de evidencia que incuestionablemente soporten un claro beneficio a largo plazo (33).

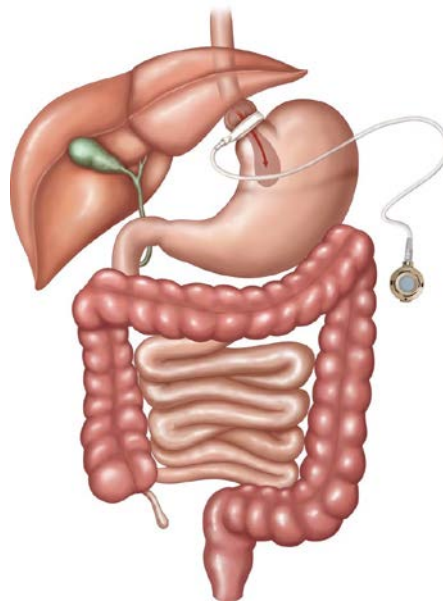
2.1. Tipos de cirugía bariátrica.

Inicialmente los tipos de CB se clasificaban en técnicas restrictivas, malabsortivas y técnicas mixtas, en función del supuesto mecanismo por el cual se producía la pérdida de peso. Actualmente esta clasificación está en desuso en tanto que se conoce que restricción y malabsorción no son los mecanismos principales por los que estas cirugías se asocian a pérdida de peso importante y de forma sostenida. De hecho, debido al mejor conocimiento de los cambios metabólicos inducidos tras las diferentes intervenciones quirúrgicas en el tracto alimentario, frecuentemente se refiere a la CB como cirugía metabólica. Este término indica que es el cambio inducido quirúrgicamente sobre un órgano normal lo que modifica su funcionamiento y determina, por lo menos en parte, su efecto sobre la pérdida ponderal y otros beneficios en salud.

El procedimiento más frecuentemente realizado es el bypass gástrico (45%), seguido por la gastrectomía vertical (37%), banda gástrica ajustable (10%) y por último la derivación biliopancreática con o sin cruce duodenal (2.5%) (34). Sin embargo en los últimos años, la GV ha ido ganando lugar, de forma que en algunas partes del mundo se ha convertido en el tipo de CB más utilizado como en Estados Unidos/ Canadá y en la región Asia/Pacífico. También en España, en los últimos 15 años la GV ha aumentado de 0,8% a 39,6% (35). De modo somero las principales técnicas quirúrgicas utilizadas en la actualidad son las siguientes:

2.1.1. Banda gástrica ajustable (BGA).

Es la técnica quirúrgica menos invasiva, consiste en la colocación de una banda de silicona, que rodea la porción superior del estómago, justo por debajo de la unión gastroesofágica, de esta forma se crea un reservorio gástrico de aproximadamente 15-20 ml y un estoma calibrado. La luz de la banda se conecta a través de un tubo, de forma que la compresión gástrica proximal se puede modificar mediante la infusión de suero salino a través de un puerto subcutáneo. Si bien el mecanismo aparente es claramente restrictivo se



considera que la banda podría facilitar la estimulación de terminaciones nerviosas relacionadas con saciedad (36). Se considera la técnica de CB más segura, es reversible y presenta una mortalidad menor al 0,3% (37). Las complicaciones específicas de esta técnica incluyen, migración y erosión de la banda, fuga del reservorio, vómitos persistentes, reflujo ácido, que ocurren en forma global en aproximadamente 20% de los pacientes (38,39).

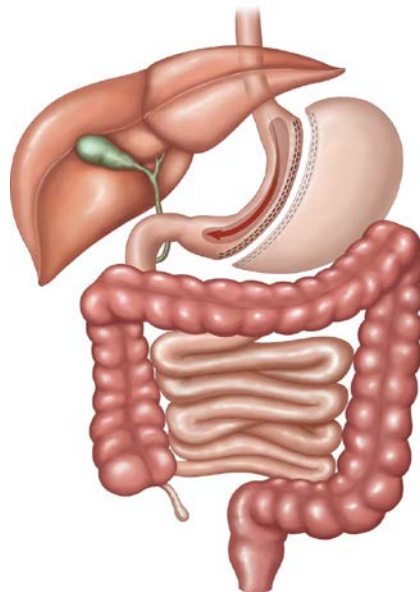
Figura 1. Representación gráfica de la banda gástrica ajustable.

2.1.2. Gastrectomía vertical (GV).

Inicialmente la GV fue planteada como un primer paso quirúrgico en pacientes con obesidad extrema ($IMC \geq 50 \text{ kg/m}^2$), para posteriormente realizar el cruce duodenal con

menor riesgo quirúrgico (40). Pero, los estudios con seguimiento a medio plazo han mostrado resultados medianamente satisfactorios con esta técnica aislada por lo que actualmente es utilizada en todos los rangos de obesidad en que la CB esté indicada (41). Técnicamente consiste en la resección de aproximadamente el 80% del estómago, incluyendo el fundus gástrico y la curvatura mayor, creando una formación tubular o de manga escasamente distensible de aproximadamente 200 ml, respeta el píloro de forma intacta. El tamaño de la luz de la manga o del tubo gástrico es calibrado mediante una guía entre 32-50 French, siendo 36 French la medida más frecuentemente utilizada (42,43).

Figura 2. Representación gráfica de la gastrectomía vertical.

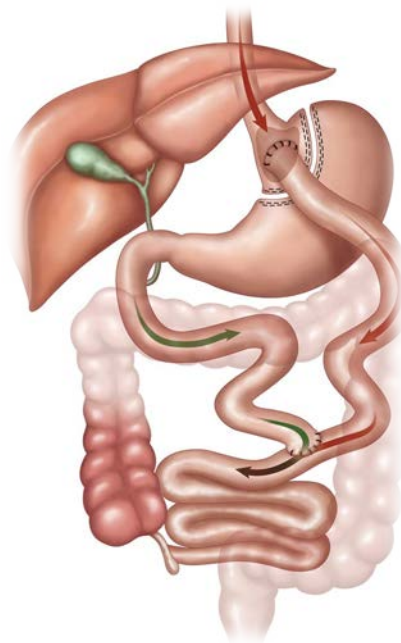


2.1.3. Bypass gástrico (BPG).

Hoy día el BPG es la CB considerada de referencia y es el procedimiento quirúrgico más estudiado. Técnicamente consiste en la creación de un reservorio gástrico de aproximadamente 15 a 20 mL con la porción proximal del estómago, que se anastomosará con el yeyuno después de que este se divida entre 30-75 cm distal al ligamento de Treitz, esta asa se ascenderá y será el asa alimentaria. El asa biliar excluida, incluida el remanente gástrico se conecta con el intestino distal a unos 75-150 cm de la gastroyeyunostomía (37).

La tasa de mortalidad del bypass gástrico realizado por vía laparoscópica en centros de excelencia es de 0.3% (44).

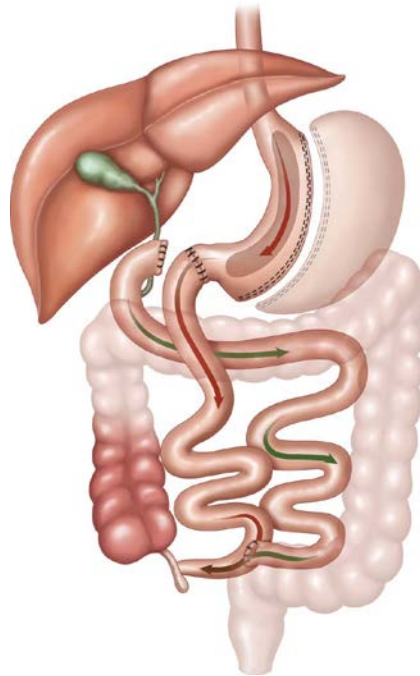
Figura 3. Representación gráfica del bypass gástrico.



2.1.4. Derivación biliopancreática (DBP).

Es la CB más compleja, fue descrita por primera vez en 1978 por Scopinaro (45). El procedimiento consiste en una gastrectomía horizontal, siendo el estómago creado mayor que en el BPG. El reservorio gástrico se anastomosa al íleon, formando el asa alimentaria de la Y de Roux de 200 a 300 cm. El duodeno y el yeyuno excluido forman el asa biliopancreática, ambas asas se unen a una distancia variable de la unión ileocecal formando el asa común de aproximadamente 50 a 100 cm. La combinación de la derivación biliopancreática con el cruce duodenal, es una adaptación de la primera técnica, con el objetivo de evitar el síndrome postgastrectomía, en esta técnica se preserva la función pilórica (46). Si bien en algunos centros esta técnica se indica como procedimiento primario, estas técnicas se prefieren utilizar sólo en casos de obesidad extrema debido a las frecuentes complicaciones nutricionales que conllevan secundariamente a la malabsorción. La mortalidad asociada a estos procedimientos oscila entre 1-2.5% (47).

Figura 4. Representación gráfica de la derivación biliopancreática.



2.2. Efectos de la cirugía bariátrica.

2.2.1. Pérdida de peso tras cirugía bariátrica.

Muchos estudios han demostrado que la CB, independientemente de la técnica quirúrgica, se asocia con mayor PP y mejoría de las comorbilidades asociadas a la obesidad que las intervenciones no quirúrgicas. Los datos son concluyentes a corto plazo. Los estudios a largo plazo son más escasos, sin embargo, los datos existentes hasta ahora apuntan a que sus efectos son duraderos. Uno de los problemas de las cohortes de pacientes operados de CB es la pérdida de seguimiento, por lo que en el momento de comparar los estudios es importante tenerlo en cuenta de forma a disminuir el sesgo por pérdida de datos y sobreestimar los resultados (48).

Los resultados de la PP se pueden expresar de diferentes formas siendo las medidas que se exponen a continuación las más frecuentemente utilizadas. La diversidad en la expresión de la PP es otra dificultad para la comparación entre estudios.

- Cantidad absoluta de kg perdidos. Es la diferencia entre el peso en un momento del seguimiento y el inicial expresada en valor absoluto. Implica el problema que las personas con mayor peso inicial, tras la CB tienden a perder más peso inicialmente, dando la impresión de mayor éxito.
- Cambio absoluto de IMC. Dado que la talla no cambia durante la PP, no aporta mayor información con respecto a la pérdida absoluta de peso y a la expresión en forma de porcentaje.
- Porcentaje de peso perdido (%PP). Kilogramos de peso perdidos con respecto al peso inicial expresado en porcentaje. Es otra forma muy frecuentemente utilizada. Para algunos el método de referencia (49,50), si bien dificulta la comparación entre individuos (por ejemplo una pérdida del 20% en un sujeto que pesa 150 kg en comparación con una persona que pesa 100 kg).
- Porcentaje de exceso de peso perdido (%EPP). Es una medida parte del cálculo del exceso de peso (EP) presente antes de la cirugía, para expresar luego los kilogramos de PP en relación a ese EP. Se considera EP a la diferencia de peso entre el peso actual y el peso ideal. Esta medida implica el inconveniente de la discrepancia sobre cuál es el punto de IMC considerado como ideal y que muchas veces no está explícitamente documentado en los estudios. Inicialmente esta medida se utilizaba considerando el peso ideal de las tablas de *Metropolitan Life Insurance Company*, tablas diseñadas por una compañía de seguros en Estados Unidos que definían el peso ideal como el peso asociado con mayor longevidad, pero que actualmente está en desuso por basarse en datos anticuados (51). De otra forma, se considera el peso ideal al peso correspondiente a IMC de 25 kg/m², en base a que en mujeres el IMC 25 kg/m² se corresponde con un porcentaje de grasa corporal de 32-35% y en hombres de 20-23% y que corresponde con el límite superior considerado como normal (9,52). También, en algunos estudios es utilizado el peso correspondiente al IMC 23 kg/m². Otros estudios, proponen un algoritmo que tiene en cuenta el IMC inicial, la edad y el sexo, de forma a minimizar la influencia de ellos en el resultado del %EPP, pero estos algoritmos no están validados para utilizarlos en forma general (53–55). Esta medida aporta la información de la cantidad de peso que se necesitaría perder para alcanzar un peso ideal y permite comparar la PP aunque esta se inicie en puntos de IMC diferentes.

Aporta un aspecto clínico importante, fácilmente transmisible al paciente en forma individual de la cantidad de Kg por perder. Sin embargo recientemente su uso ha recibido algunas críticas (50,56)

-Porcentaje de exceso de IMC perdido (%EIMCP). Por lo general se ha usado como una medida análoga a la anterior, tomando como IMC de referencia el IMC 25 y calculando el exceso de IMC pre-cirugía como la diferencia del IMC antes de la cirugía y el IMC de 25 kg/m². Algunos autores ha sugerido que esta medida podría ser la de referencia si bien su uso no se ha generalizado hasta la actualidad (53) Otros autores han sugerido que tomar el IMC=25 como referencia es un error ya que este valor es más fácilmente alcanzable para personas con IMC más próximos a 40 y menos plausible para aquellos con IMC pre-quirúrgico superior a 50. Es por ello que proponen como IMC de referencia para cada sujeto, y por tanto para el cálculo del exceso de IMC, un IMC calculado a partir de una fórmula basada en la respuesta observada en una serie de larga de pacientes sometidos al mismo tipo de cirugía (57). Más allá de que su uso no se ha extendido, desde nuestro punto de vista este método no facilita la comparación entre estudios.

- En 1959, Stunkard y Mc Laren-Hume describieron un método de evaluación de la PP en cohortes, expresaron la PP como el porcentaje de pacientes que logran una pérdida de 20 ó 40 libras (9 ó 18 Kg). A partir de esta medida surgieron métodos más sofisticados, que incluyen la cantidad de peso que se espera perder, expresados en forma de índices complicados de interpretar (58).

En base a la revisión anterior, debemos admitir que actualmente no existe un consenso sobre cuál es la medida de PP utilizar en estudios en el paciente bariátrico. Sin embargo, dada la generalización de su uso en esta área de conocimiento, a efectos de esta tesis doctoral las medidas de PP se expresarán en forma de %EPP calculado con la siguiente fórmula:

$$\%EPP: [(Peso \text{ preoperatorio} - peso \text{ postoperatorio}) / (peso \text{ preoperatorio} - peso \text{ IMC25}) * 100]$$

Los estudios que comparan la PP tras la CB vs. las intervenciones no quirúrgicas a corto plazo, se pueden resumir en el metaanálisis de Ribaric et al, que se basa en la PP y la remisión de la DM2. Utiliza datos de ensayos clínicos y estudios de cohortes con un número total de sujetos evaluados de 6131 y un tiempo de seguimiento de $17,3 \pm 5,7$ meses. Las intervenciones no quirúrgicas con las que se comparan las CB incluyen desde el tratamiento habitual por su médico de cabecera a intervenciones dietéticas intensivas con dietas muy bajas en calorías y programas de actividad física intensa (59). El metaanálisis muestra que independientemente de la técnica utilizada, la CB consigue mejores resultados que las intervenciones no quirúrgicas. En forma global el %EPP fue de 75.3% (rango 57.2-94.6%) para la CB vs. 11.3% (rango 5.7-29.8%) para las intervenciones no quirúrgicas. Diversos estudios comparan la PP tras las diferentes técnicas quirúrgicas vs. intervenciones no quirúrgicas a corto plazo. Tras la BGA a dos años de seguimiento, los datos de ensayos clínicos aleatorizados (ECA), muestran que la BGA consigue un %EPP entre 60 - 87% vs. 4-28% con las intervenciones no quirúrgicas (60,61). En el estudio de referencia en CB, Swedish Obese Study (SOS) 1 de cada 4 individuos fueron sometidos a BGA, el nadir del peso con esta técnica fue de 52% vs. 2,6 %EPP con el tratamiento no quirúrgico, al cabo de 2 años el %EPP tras la BGA fue de 49 %, a los 10 años 34 % y a los 15 años fue de 32 % (62,63). En otro estudio a largo plazo, 10 años tras la cirugía la BGA presentó 48 %EPP vs. 11.3% en el grupo no quirúrgico, con una tasa de seguimiento de 56%. Parece claro pues que, aunque la BGA pierda eficacia con el tiempo, sus resultados siguen siendo mejores que los de las intervenciones no quirúrgicas (64).

Tras el BPG, los resultados son consistentes y muestran que el BPG consigue una PP entre 88%-91% en el primer año (65,66). Tras dos años de seguimiento tres estudios, dos de ellos observacionales y un ECA, muestran %EPP entre 61-68%, con tasas de seguimientos óptimas. Hay que destacar que en estos tres estudios el objetivo primario no fue la comparación de la PP sino la resolución de comorbilidades (67-69). A más largo plazo, los estudios son escasos, pero siguen aportando resultados que muestran que la CB tiene efectos que globalmente son duraderos en el tiempo. Tras 6 años del BPG el estudio de

Adams et al. con seguimiento de casi la totalidad de los 418 pacientes operados, observaba que mantenían un %EPP de 58% y a más de 10 años de seguimiento los estudios muestran % EPP entre 63-67% (70,71). En el SOS el BPG solo representó una pequeña parte 13% de los individuos quirúrgicos, los cuales en el momento del nadir habían perdido casi el 95% del exceso de peso y tras 10 años de seguimiento el %EPP medio fue de 63%, y a 15 años el EPP fue de 67 %, aunque con los mismos inconvenientes que en el caso de la BGA (63).

Existen pocos estudios que comparen la eficacia de la GV con el tratamiento no quirúrgico y aún menos ECAs. Schauer et al. en su ensayo con tres ramas una de ellas GV, han encontrado que esta logra al año 81% de %EPP y a los 2 años el 67% (66,72).

La DBP consigue PP sustanciales, pero con una tasa de malabsorción y desnutrición no desdeñable, Scopinaro et al. publicaron los datos de una cohorte de 312 pacientes con DM2 seguidos durante 10 años, el %EPP fue de 75%, 73 y 71% con tasas de seguimientos de 96%, 87 y 77% respectivamente (73). El ECA de Mingrone et al, en sujetos con DM2, incluía una rama de operados mediante DBP que mostró PP similar al estudio de Scopinaro, de 73 % a los dos años de seguimiento y de 74% a los 5 años, en el grupo de tratamiento convencional la PP fue de 10% del EP a los 2 años y del 16% a los 5 años (68,74).

Los tipos de CB, técnicamente diferentes, logran PP diferentes. Los estudios que comparan la BGA vs. el BPG muestran resultados a favor del BPG, tanto a corto como a largo plazo. A dos años de seguimiento el BPG mostró %EPP de 68% y para la BGA 41% con tasas de seguimiento de más de 90% (75). A tres años de seguimiento, tres estudios un ECA y dos cohortes muestran que el %EPP conseguido tras el BPG fue de 66-68 % y para la BGA fue de 37-45%. Hay que destacar que la cohorte de Courcoulas et al. mostró una tasa de seguimiento tan solo de 22% para el BGP y 29% para la BGA (75-77).

En el ECA de Nguyen et al. a 4 años, también el BPG ha mostrado mejores resultados que la BGA con %EPP de $68 \pm 19\%$ vs $45 \pm 18\%$ respectivamente, contando con datos de casi la totalidad de los pacientes incluidos inicialmente (BPG n=111 y BGA n=86) (78). A 5

años un ECA, con 24 pacientes en cada rama, valora los resultados de estas dos técnicas quirúrgicas y muestra resultados similares a los de los 3 años, para el BPG 66% de %EPP y 47% para la BGA (79).

Los estudios que comparan el BPG vs. la GV, muestran resultados que favorecen al BPG o son similares a corto plazo. Hasta el momento, tres ECAs comparan directamente BPG vs. GV con resultados más allá de un año. Schauer et al. en pacientes con DM2 mostraron a un año de seguimiento %EPP de 88% para el BPG vs. 81% para la GV ($p=0,02$) y en la extensión a 3 años, el BPG seguía mostrando mejor resultado con 74% vs. 67% para la GV ($p=0,02$) (66,72). Sin embargo, a tres años de seguimiento Kehaigas et al. han encontrado resultados similares en la PP al comparar ambos tipos de CB, con %EPP de 62% para el BPG y de 68% para la GV (80). En el tercer ECA Peterli et al. también publicaron resultados similares a un año de seguimiento (69% BPG y 73% GV), a tres años refieren una tendencia a menor PP en los pacientes operados de GV pero contaban con datos de sólo el 32% de los participantes (81). Puziferri et al. en una revisión sistemática (RS) de las CB publicadas hasta el 2014 que cumplían los criterios de contar con al menos 20 participantes con $IMC > 35\text{kg/m}^2$, con tasa de seguimiento del 80% tras dos años del procedimiento quirúrgico, identificaron solo 11 estudios que incluían BPG y 2 que incluían GV (ambos retrospectivos), con seguimiento medio entre 2 a 5 años. La media ponderada del %EPP para BPG fue de 65.7%, 64.5 % para GV y 45% para BGA (82).

En la revisión de Carlin et al, en la que aparearon casi 9000 pacientes sometidos a BPG, GV o BGA, encontraron que el BPG tenía mejores resultados relacionados con la PP, seguidos por la GV y la BGA. A los 1,2 y 3 años, respectivamente %EPP 69,70 y 67% para el BPG ; 60,60 y 56% para la GV; 34, 40 y 44% para la BGA (77).

La obesidad es una enfermedad crónica y así también lo son sus complicaciones, por lo que las intervenciones tienen que tener efectos duraderos, en este aspecto el SOS es el único EC con datos a largo plazo que ya lo comentamos más arriba. En una RS a 10 años la media ponderada del %EPP fue de 54.0% (rango de 27-68%) para el BPG, 52.9% (rango de -10-62%) para la GV, 54.2% (rango de 33-64%) para la BGA pero con requerimiento en al menos 50% de los casos de cirugías revisionales, y de 73.3% (rango 70-75%) para la DBP/DS. En esta RS no fue posible hacer un meta análisis por la heterogeneidad de los datos (83).

En la tabla 2, se resumen las principales series observacionales y EC, con las diferentes desviaciones estándar (DE) del %EPP en los diferentes tiempos de evolución tras la cirugía.

a) Dinámica de la pérdida de peso tras la cirugía bariátrica.

Al igual que las intervenciones no quirúrgicas destinadas a la pérdida de peso (84), la CB induce una pérdida de peso (PP) con al menos tres fases bien definidas. En la primera fase sucede una pérdida inicial rápida y sustancial de peso, que dura una media de 12 a 18 meses. Tras alcanzar el nadir del peso le sigue una segunda fase de mantenimiento de la pérdida ponderal. Aunque el objetivo en esta última fase es mantener la pérdida de peso, a menudo se produce recuperación en un porcentaje variable del PP que finalmente va seguida de una estabilización del PP a largo plazo (85).

b) Variabilidad en la pérdida de peso tras la cirugía bariátrica.

Tras las evidencias presentadas, no hay dudas de que la CB es un tratamiento efectivo en los pacientes con obesidad grave. Ahora bien, existe una gran variabilidad en la pérdida de peso entre los sujetos, que aún no está bien comprendida. Esta amplia variabilidad en la PP se puede observar en las cohortes y EC expresados en la amplitud del intervalo de confianza 95% (IC95%) y de la DE de las medias del PP. En los estudios a continuación, se puede ver ilustrada la variabilidad en la PP.

En el SOS, la media del máximo PP en la rama quirúrgica fue de 34 kg con rango entre -95 a + 2 Kg, el nadir fue seguido de una media reganancia de peso gradual de 11,8 kg con un rango entre 0 a 51,4 kg tras 6 años de la cirugía (86). Así mismo, el estudio de Himpens et al, en el cual valoraban el resultado ponderal de una cohorte tras GV, se puede ver que el intervalo de confianza de 95 % (IC95%) del %EPP estuvo entre 70,1 y 84,9% a los 3 años de seguimiento y entre 42,7 y 63,9 % a 6 años de seguimiento (87). Y por último, el estudio de Nguyen et al., ECA que tenía como objetivo comparar la eficacia del BPG vs. BGA, tras 2 años seguimiento el %EPP en el grupo de BPG (n= 94) fue de 68 ± 16 % vs. $41,8 \pm 20$ % tras BGA (n=79). Es decir que, tras el BPG el 68% de los pacientes habían perdido entre 52% y el 84% del exceso de peso, lo que supone una respuesta en la PP de casi insuficiente a una excelente (78).

En resumen, la variabilidad en la PP tras la CB es un aspecto frecuentemente señalado en los estudios, sin embargo, la descripción y el análisis detallado de la misma es sumamente escaso.

Tabla 2. Pérdida de peso tras la cirugía bariátrica

Autor	Diseño del estudio	Tipo de intervención	n	Tiempo de seguimiento	%EPP ± D intercuartil
Schauer_2012 (66)	ECA	BPG	50	1 año	88 (72)
		GV	49		81 (65)
		No cir	41		13±16,4 (6)
Schauer_2014 (72)	ECA	BPG	48	3 años	74,3 ± 13,4
		GV	49		67,3 ± 13,4
		No cir	40		13,3 ± 13,4
Nguyen_2009 (78)	ECA	BPG	111	1 año	64,3 ± 13,4
		BGA	86		36,3 ± 13,4
		BPG	94	2 años	68,9 ± 13,4
		BGA	79		41,8 ± 13,4
		BPG	81	3 años	67,5 ± 13,4
		BGA	62		41,5 ± 13,4
		BPG	71	4 años	68,4 ± 13,4
		BGA	30		45,4 ± 13,4
Sjoström_2004 (63)	EC no aleatorizado	(BPG+BGA+GVB)	1845	2 años	57,3 ± 13,4
		No cir	1660		-0,3 ± 13,4
		BPG	34	10 años	63,3 ± 13,4
		BGA	156		33,3 ± 13,4
		GV [#]	451		41,3 ± 13,4
		No cir	641		-4,3 ± 13,4
O'Brien_2006 (88)	ECA	BGA	39	2 años	87,2 ± 13,4
		No cir	33		21,8 ± 13,4
Mingrone_2012(68)	ECA	BPG	20	2 años	68,08 ± 13,4
		DBP	20		69,36 ± 13,4
		No cir	20		9,29 ± 13,4

Tabla 2. Pérdida de peso tras la cirugía bariátrica (cont)

Autor	Diseño del estudio	Tipo de intervención	n	Tiempo de seguimiento	%EPP ± DI intercuar
Dixon_2008 (60)	ECA	BGA	30	2 años	60,2
		No cir	30		4,24
Ikramuddin_2013 (65)	ECA	BPG	60	1 año	91,3
		No cir	60		25,5
Angrisani_2007 (79)	ECA	BPG	24	1 año	51,3
		BGA	27		34,7
		BPG	24	3 años	67,3
		BGA	27		47,3
		BPG	24	5 años	69 ± 2
		BGA	27		45,9 ± 2
Zhang_2014 (89)	ECA	BPG	32	1 año	84,5
		GV	32		73,9
		BPG	31	3 años	79,8
		GV	32		68
		BPG	32	5 años	76,2 ± 2
		GV	30		63,2 ± 2
Kehagias_2011(90)	ECA	BPG	30	1 año	65,6
		GV	30		72,9
		BPG	30	2 años	65,3
		GV	30		73,2
		BPG	30	3 años	62,1
		GV	30		68,5

Tabla 2. Pérdida de peso tras la cirugía bariátrica (cont)

Autor	Diseño del estudio	Tipo de intervención	n	Tiempo de seguimiento	%EPP ± D intercuar
Adams_2010 (67)	Cohorte	BPG	420	2 años	64,8
		No cir	415		3,3
Adams_2012(70)	Cohorte	BPG	379	6 años	58,
		No cir	299		0,5
Courcoulas_2013 (76)	Cohorte	BPG	1738	3 años	67,
		BGA	610		37,
Carlin_2013 (77)	Cohorte	BPG	2949	3 años	67,
		GV	2949		56,
		BGA	2949		44,
Himpens_2010 (87)	Cohorte	GV	53	3 años	72,8 ±
			53	6 años	57,3 ±
Christou_2006 (91)	Cohorte	BPG	214	10 años	67,6 ±
O' Brien_2013 (83)	Cohorte	BGA	714	10 años	47 (IC95
Scopinaro_2005 (73)	Cohorte	DBP	300	2 años	75,
			272	5 años	73,
			243	10 años	71,

2.2.2. Predictores de la pérdida de peso tras la cirugía bariátrica.

Dada la variabilidad en la PP es importante determinar los predictores de la PP de forma a mejorar la selección de los candidatos y a desarrollar intervenciones dirigidas a las características específicas de los mismos. Se han identificado predictores clínicos, demográficos, psicosociales, quirúrgicos, genéticos entre otros, pero cada uno de ellos explica solo en parte la gran variabilidad en la pérdida de peso.

a) Índice de masa corporal preoperatorio.

Uno de los predictores más consistentes de la PP tras la CB es el IMC preoperatorio. En la mayoría de los estudios de predictores de la PP, el mayor IMC preoperatorio y en particular la obesidad extrema han sido asociados a una menor PP tras la CB. Ortega et al., en una cohorte de 407 sujetos (BPG: n=307 y GV n=100), con IMC medio inicial de 47 kg/m², a un año de seguimiento, han visto una relación inversa entre el IMC y el %EPP, y este explica 13% de su variabilidad (92). En otro estudio, tras el BPG, en el cual incluyeron a 494 individuos, con una tasa de seguimiento de 90% al año, también el mayor IMC predijo menor %EPP (93). Sin embargo, el estudio de Averbukh et al., ha discrepado con estos resultados y han publicado que a mayor IMC inicial mayor era el %EPP tras el BPG, aunque en este estudio la muestra fue pequeña (n=47) y la tasa de seguimiento fue de 32%, por lo que sus resultados son difíciles de extrapolar (94). Tras otra técnica quirúrgica, la BGA, a 1 año de seguimiento, el mayor IMC fue predictor de menor respuesta ponderal (95). Así también tras BGA a tres años de seguimiento el IMC >50 kg/m² se ha identificado como predictor de menor %EPP (96). Resultados similares se ha descrito en una cohorte brasilera con 60% de pacientes con IMC>50 kg/m², en la cual tras 5 años del BPG el IMC inicial fue predictor de menor %EPP (97). En la RS de Livhits et al, en la cual analizaron datos de 11 estudios con un total de 3292 pacientes, tras BPG, BGA y GVB, con seguimiento medio de 30 meses (rango 12-72 meses), encontraron que el grupo de pacientes con obesidad extrema perdían una media de 10,1% (IC95 -3,7- 16,5 %) menos de EP comparado con los grados menores de obesidad (98).

La mayoría de los estudios investigan los predictores de la PP en solo un punto temporal de la trayectoria ponderal tras la CB. Sin embargo, Still et al., analizaron los predictores en una misma cohorte de 2444 tras el BPG en distintos momentos. La PP fue mayor para los pacientes con IMC <40 kg/m², de forma que en los primeros 6 meses de PP rápida, los

pacientes perdían un 43% más del EP; en el nadir del peso, perdían 40,8% más del EP y tras 36 meses el %EPP era 40,9% mayor que los pacientes con $IMC > 40 \text{ kg/m}^2$. Ello evidenciaba que el IMC preoperatorio estaba inversamente asociado a la PP en todas las fases de la PP (99). Es razonable asumir que los pacientes con IMC mayor tienen mayor EP por perder lo que dificulta llegar a los mismos resultados.

b) Actividad física.

La actividad física (AF) también es un predictor consistente de la PP tras la CB. La AF es un comportamiento complejo que presenta dificultades de medida. Para evaluarla se utilizan cuestionarios, sensores de movimiento o monitores de frecuencia cardíaca. A pesar de las dificultades en la medición la mayoría de los resultados de los estudios son concordantes, en el sentido que la actividad física limitada (AFL) predice una menor PP tras la CB. Hatoum et al. han mostrado que los pacientes con actividad física limitada antes de la cirugía, perdían una media de 17% menos del EP tras 1 año del BPG comparado con los que no tenían restricciones en la AF. En este estudio la AFL se definió como la incapacidad de subir dos pisos caminando o caminar la distancia entre dos bloques de la ciudad según la escala de *Pfaffenberger Physical Activity Scale* (100). Dixon y O'Brien en su estudio de predictores de PP tras 1 año de la BGA también han encontrado, entre otros factores, que la AFL predice menor %EPP (101).

c) Diabetes mellitus tipo 2.

Es bien conocido el efecto de la CB sobre la DM2, pero está menos claro que el efecto de la DM2 sobre el resultado ponderal tras la CB. El estudio de Carbonell et al. pretende responder esta pregunta. En el se analizó la respuesta ponderal tras BPG en una cohorte de 3193 pacientes de los cuales el 20% eran diabéticos. Tras 1 año de seguimiento los pacientes con DM2 tuvieron menor %EPP que los no diabéticos ($60,8 \pm 16 \%$ vs. $67,6 \pm 16,7\%$), y a mayor requerimiento de tratamiento menor era el %EPP, aunque sus resultados no tuvieron en cuenta que los sujetos sin DM2 eran significativamente más jóvenes (102). Así, en otro estudio, tras aparear por el IMC prequirúrgico, edad, género y raza, al cabo de 1 año del BPG los pacientes con DM2 tuvieron resultados similares en la PP (92,100,103,104). Hasta ahora no hay revisiones sistemáticas o metaanálisis que valoren la capacidad predictiva de la DM2 en la pérdida de peso tras la CB.

d) Genética.

Aunque muchos genes y loci se han asociado con la obesidad, no está claro que las mismas variaciones en la secuencia del ADN afecten el resultado de las intervenciones destinadas a la pérdida de peso. Se ha sugerido que la respuesta a un balance energético negativo prolongado en parte es heredado, en base a que la pérdida de peso tras dieta es similar en gemelos idénticos (105). Tras BPG, en un estudio de Hatoum et al. los pares de individuos relacionados en primer grado han mostrado respuesta similar a la CB con diferencias de 9% en el %EPP, en cambio, los individuos que cohabitaban sin estar relacionados genéticamente mostraron diferencias en 26% en el %EPP, así pues, la genética explicaba en este estudio el 70% de la variabilidad en la PP (106). En un estudio de asociación del genoma completo, también Hatoum et al. encontraron que el genotipo rs17702901 en el 15q26,1 está asociado significativamente con el porcentaje de PP tras el BPG, así los individuos con una copia del alelo menor pierden en promedio 6,5% (IC95: -10,7 a -2,4) menos que aquellos que tienen dos copias del alelo mayor en este locus. El genotipo explicaba 2,8% de la variabilidad del porcentaje de peso perdido tras el BPG (107). Por otra parte, en la cohorte del SOS, no se ha encontrado ningún polimorfismo nuclear en los operados de BPG, pero sí en los operados de BGA, el rs16945088 en el gen FTO se asoció con menor PP. No se han encontrado otros polimorfismos en los 10 genes asociados a la obesidad estudiados (86). Still et al han analizado los polimorfismos de 4 genes asociados con obesidad, FTO, INSIG2, MC4R y PSCK1, revelaron que hay diferencias en las trayectorias de PP tras el BPG acorde al número de polimorfismos genéticos encontrados (108). Tras la DBP se ha encontrado una asociación entre el polimorfismo rs6923761 en el gen del receptor del GLP1, así los individuos homocigotos para el alelo G del rs6923761 perdían más peso que los portadores del alelo A (109). Recientemente se ha publicado que el cronotipo nocturno se asocia a un IMC mayor y menor PP tras la CB (BPG y GV), que los que presentan el cronotipo diurno y se ha asociado el cronotipo diurno con la variante genética C del gen CLOCK 311T/C. De esta manera la cronobiología juega un papel no desdeñable en la respuesta ponderal tras la CB (110).

Por lo tanto, globalmente podríamos concluir que la identificación de los predictores genéticos podría ser útil para predecir la respuesta a la CB y seleccionar a los candidatos, pero estos resultados se deben considerar con precaución debido a la escasa cantidad de estudios de replicación y a la magnitud del efecto.

e) Edad.

Uno de los aspectos que ha llevado a debate en los últimos años es si es apropiado intervenir quirúrgicamente a los pacientes con edad avanzada. El debate empieza en la definición de edad avanzada que en los artículos tiene un rango de 55 a 65 años o incluso más de 70 años, luego se centra en las complicaciones y en la efectividad con respecto a la PP. Son pocos los estudios que incluyen a la edad como variable predictora de la PP. Ma y Ortega junto con sus colaboradores, entre otros autores, han encontrado que la edad predice en forma negativa la respuesta tras el BPG (y GV en el estudio de Ortega) de forma que los más jóvenes tenían mayor %EPP al cabo de 1 año de seguimiento (92,111). Sin embargo, otros autores como Lutfi et al. no encontraron en la edad un poder predictivo tras el BPG (112). Tras otras técnicas quirúrgicas, como la BGA, la edad también fue descrita como un predictor negativo (96,101). En la RS de Livhitz et al. sorprendentemente la edad no es un aspecto que haya sido valorado y hasta la fecha no hay una metaanálisis que valore esta variable (98).

f) Comportamiento relacionado con la ingesta alimentaria.

Se han publicado varios estudios que sugieren que específicos hábitos alimentarios, consumo/abuso del alcohol se asocian con la PP tras la CB. Entre ellos, el trastorno por atracón, (*binge eating* en inglés) es uno de los trastornos más estudiados en el contexto de la CB. Según el DSM-5 el trastorno por atracón se define como episodios recurrentes de ingesta de grandes cantidades de alimentos en cortos periodos de tiempo acompañado de sentimientos de pérdida del control, por lo menos una vez a la semana durante al menos tres meses. Datos de 7 estudios con un total de 888 pacientes, media de seguimiento de 17 meses, no encontraron diferencias en el %EPP entre los que presentaban el trastorno y los que no (98).

Otras conductas alimentarias, como el consumo de dulces, ingestas nocturnas, ingestas frecuentes de pequeñas cantidades (o *snaking* en inglés), ingestas compensatorias, han mostrado resultados contradictorios o no asociación con la PP (96). Una posible explicación para esta disparidad de resultados podría ser la falta de criterios homogéneos para definir estas entidades. Así mismo, la relación entre otros trastornos como la

ansiedad, depresión, el abuso al alcohol han presentado resultados no concluyentes como predictores de la PP (98,113).

En resumen, el IMC inicial, la obesidad extrema, la actividad física limitada, la DM2, algunos polimorfismos genéticos, son predictores consistentes de la PP tras la CB. Sin embargo, existen múltiples factores raciales, conductuales, sociales entre otros que pueden también tener influencia en la respuesta ponderal tras la CB.

2.2.3. Definiciones de éxito y fracaso en la pérdida de peso tras la cirugía bariátrica.

El tratamiento de la obesidad grave tiene como objetivos lograr una pérdida de peso sustancial, mejorar las comorbilidades y disminuir el riesgo de complicaciones asociadas a la obesidad. En relación a la pérdida ponderal hemos visto que esta es variable no sólo entre técnicas quirúrgicas sino también entre personas sometidas al mismo tipo de intervención. Ello ha puesto las bases para establecer parámetros o límites que permitan valorar el resultado de la CB como bueno ó exitoso vs. insuficiente o fracaso. Así como no existe un consenso en la medida a utilizar para expresar la PP tras la CB, tampoco existe actualmente un consenso sobre cómo definir el éxito o el fracaso en relación a la PP tras la CB ni en qué punto de la trayectoria ponderal hay que definirlo.

Reinhold por primera vez en 1982, definió el éxito de la CB expresando el peso final como porcentaje del peso ideal (PPI) $[(\text{peso postoperatorio}-\text{peso ideal}/\text{peso ideal})\cdot 100]$. Dividió los resultados en cuartiles para clasificarlos en categorías: excelente (<25%), buena (26-50%) , justa (51-75%) y escasa o fracaso (>100%) (114). En 1983, Lechner et al, utilizan el %EPP y clasifican sus resultados en una cohorte operada mediante BPG y partición gástrica en excelente si %EPP>80, bueno si es entre 50 y 80% y pobre si el %EPP es menor al 50% (115). En 1993 MacLean et al. modificaron la clasificación de múltiples incómodos de Reinhold por su equivalencia en IMC postquirúrgico, $\text{IMC} \leq 35 \text{ kg/m}^2$ para el éxito e $\text{IMC} \leq 30 \text{ kg/m}^2$ para el resultado excelente (116). En 1998 Oria et al. propusieron un sistema de puntuación, BAROS (*Bariatric Analysis and Reporting Outcome System*) en el cual el éxito o fracaso no se basaba en un único criterio ponderal sino también en la mejoría de las comorbilidades asociadas a la obesidad y la calidad de vida. Con respecto al peso utilizaban el %EPP, dividido en cuartiles y según los resultados se restaba 1 punto si

había ganancia de peso, 0 puntos entre 0-24% (primer cuartil) y sumaban 1 punto en el segundo, 2 puntos en el tercero y 3 puntos en el último cuartil. La clasificación con respecto al peso es una de las más ampliamente utilizadas y muchas veces es confundida con los criterios de Reinhold (117).

Biron et al. en el 2004, en un estudio de satisfacción sobre el peso perdido y la expectación de mayor pérdida de peso en una cohorte de 1271 pacientes, tras $7,9 \pm 4,2$ años de la DBP, sugieren que el éxito en la PP debe considerarse en función al IMC prequirúrgico así la PP se considera exitosa si los pacientes alcanzaban un $IMC \leq 35 \text{ kg/m}^2$ si inicialmente parten de un $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$ y menor de $\leq 40 \text{ kg/m}^2$ si parten de un $IMC \geq 50 \text{ kg/m}^2$. Actualmente son los llamados criterios de Biron (118).

Christou et al. en un estudio tras 10 años de seguimiento del BPG, definieron el éxito como los resultados excelentes y buenos de Reinhold, es decir, lograr un $IMC \leq 35 \text{ kg/m}^2$ postquirúrgico. Se conocen como los criterios de Reinhold modificados por Christou (71). En una RS reciente sobre los criterios de fracaso utilizados en los procedimientos primarios en relación con la PP concluyen, tras analizar 60 artículos, que la definición de fracaso más frecuentemente utilizada es el $\%EPP < 50\%$ a los 18 meses de la CB (119). Por ser la más usada, y aún no estando exenta de limitaciones, esta ha sido la definición de fracaso de PP escogida para esta tesis doctoral.

Estos parámetros que definen el resultado de éxito o fracaso en la PP son arbitrarios y no se basan en la resolución de comorbilidades asociadas a la obesidad ni en la observación de la trayectoria ponderal de las grandes series. En este sentido, la cohorte del estudio BOLD (*Bariatric Longitudinal Database*), en la que incluyeron 8945 individuos operados de BPG con seguimiento de al menos 2 años, el $\%EPP 50$ y el $IMC35$ sobrepasó ampliamente el p50 de la cohorte en el momento del nadir. El p05 de la cohorte total correspondía al $\%EPP 51,3$. Así pues en esta cohorte el $\%EPP50$ realmente corresponde a un extremo de la distribución de la variabilidad de la PP (120).

Dada la variabilidad en la definición, es fácil de entender que la tasa de fracaso no está bien definida ya que depende del criterio utilizado y el tiempo de evolución tras la CB en la cual es considerado. En el estudio de Christou et al. encontraron que en los pacientes con $IMC < 50 \text{ Kg/m}^2$, a los 5 años del BPG aproximadamente el 9% cumplía criterios de

fracaso (IMC>35 Kg/m²) esta tasa se duplicaba en el seguimiento a los 10 años y, en el caso de los pacientes con IMC>50 Kg/m² la tasa a los 5 años fue de 43% y a los 10 años de 58% (91). En el SOS el porcentaje de individuos que perdieron menos del 5% de su peso a los 10 años del estudio fue de 8,8% tras el BPG, 13,8% tras la GVB, y 25 % tras la BGA(63).

En esta tesis doctoral se utilizará el %EPP50 para definir los grupos dicotómicos de éxito o fracaso.

Tabla 3. Clasificación del resultado ponderal tras la CB.

Reinhold (%PPI) (114)		Biron (Kg/m ²) (118)		Christou (Kg/m ²) (71)	
Excelente	<25	Éxito	IMC ≤ 35 si IMCi ≥ 40	Excelente	IMC ≤ 30
Buena	25-50		IMC ≤ 40 si IMCi ≥ 50	Buena	IMC 30-35
Justa	50-75	Fracaso	IMC ≥ 35 si IMCi ≥ 40	Fracaso	IMC > 35
Escasa	76-100				
Fracaso	>100				

%PPI: porcentaje del peso ideal= (Peso postoperatorio-Peso ideal/Peso ideal)*100

2.2.4. Resolución de comorbilidades asociadas a la obesidad tras la cirugía bariátrica.

En los apartados anteriores hemos descrito los efectos de la CB sobre el peso, ahora bien la CB no solo tiene efectos profundos sobre el peso si no también sobre las comorbilidades asociadas a la obesidad como la DM2, hipertensión arterial (HTA), dislipemia, el riesgo cardiovascular y la mortalidad.

a) Eficacia de la cirugía bariátrica en la resolución de comorbilidades.

- La DM2 es la comorbilidad asociada a la obesidad más estudiada en el contexto de la CB. En este aspecto de la CB también surge el problema de la discrepancia de los criterios de resolución, mejoría y recurrencia utilizados en los estudios lo que dificulta la comparación de los estudios y la interpretación de los metaanálisis. Por otra parte la descripción del tiempo de duración y el tratamiento de la DM2 es muchas veces insuficiente y genera otra dificultad al comparar los estudios.

El metaanálisis de Buchwald et al., en 2004, fue el artículo más veces citado en la literatura de la CB. Tenía el objetivo de determinar el impacto de la CB sobre el peso y comorbilidades asociadas. 1846 pacientes fueron incluidos en los estudios que se centraban en la remisión de la DM2, con tiempo de seguimiento de 6 a 36 meses. Los resultados principales mostraron que tras la CB la resolución de la DM2 fue de 76,8 % (IC95% 70,7-82,9%), si al primero además se sumaba el grupo que mostró mejoría de la DM2 el porcentaje alcanza 86% (IC95% 78,4-93,7%), con una caída de la HbA1c de -2.40% (IC95% -3.80% a -1.0%). Los porcentajes de remisión fueron diferentes según el tipo de CB, en un gradiente de menor a mayor tasa, la BGA, la GV, el BPG y la DBP, con medias de 47,9%, 71,6%, 83,7%, 98,9%. El criterio de remisión de la DM2 utilizado fue el de mantener niveles de glucemia en el rango normal sin necesidad de tratamiento farmacológico (121). En un segundo metaanálisis de Buchwald et al. valoran la resolución de la DM2 según el tiempo de seguimiento, así en los que tenían menos de 2 años la tasa de resolución de la DM2 fue de 82 y 62% en los estudios con más de 2 años, mostrando que con el tiempo este porcentaje se atenúa (122). Ribaric, Buchwald et al. publican un tercer metaanálisis que tenía como objetivo comparar los efectos de la CB sobre el peso y la resolución de la DM2 en pacientes con $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$, en el cual incluyeron 16 estudios (5 EC y 11 observacionales) con 3076 pacientes operados y 3055 que recibieron tratamiento no quirúrgico, con IMC pre quirúrgico de 40,9 Kg/m² y con HbA1c inicial de 8,0%, y seguimiento de 17 meses. Encontraron que la tasa de remisión global de la DM2 tras la CB fue de 63,5% vs. 15,6% en el tratamiento médico. La probabilidad de remisión de la DM2 fue de 9,8 a 15,8 veces más frecuente tras la CB vs. el tratamiento no quirúrgico. La HbA1c pasó de 8,9% en EC y 7,6 en los observacionales a 6,1% tras la CB (59). Sin embargo, los estudios incluidos en metaanálisis mencionados siguen mostrando resultados solo corto plazo. No existen metaanálisis que valoren la tasa de resolución de la DM2 a medio y a largo plazo. En este aspecto contamos con los datos del SOS, a los 2 años la tasa de resolución de la DM2 fue de 72% y en el seguimiento a 10 años la mitad de los pacientes que experimentaron la resolución a los 2 años sufrieron la recurrencia de la misma. Así pasaron de una Odds Ratio (OR) de resolución de la DM2 tras la CB de 8,42 (IC95% 5,6-12,5) a 3,45 (1,6-7,3). Aunque la tasa de resolución de la DM2 haya caído en el seguimiento a 10 años, la tasa de complicaciones macrovasculares de la DM2 como el infarto agudo de miocardio fue menor en los pacientes operados con una HR = 0,56, (IC95% 0.34-0.93) (123).

Por otra parte, tras la CB también disminuye la incidencia de nuevos casos de DM2, así los mismos datos del SOS de 1771 pacientes operados sin DM2 al inicio y 1658 controles, la CB vs. el tratamiento convencional disminuyó el riesgo de DM2 en 96%,84% y 78% a los 2,10 y 15 años respectivamente (62).

El estudio de Mingrone, ECA, unicéntrico, nos aporta datos a mediano plazo, en este ensayo 60 pacientes fueron aleatorizados a recibir tratamiento médico (n=20), BPG (n=20) y DBP (n=20). El objetivo primario fue la resolución de la DM2 a los 2 años, definida como HbA1c \leq 6,5% o glucemia basal \leq 100 mg/dl sin tratamiento durante un año. A los 5 años la mitad de los pacientes operados y ninguno de los no operados experimentaron la remisión de la DM2 (37% de los operados mediante BPG y 63% operados mediante DBP). A los 2 años 15 pacientes (78%) de los operados mediante BPG alcanzaron la remisión, de ellos 8 (53%) a los 5 años sufrieron la recurrencia y con respecto a la DBP 7 (37%) de los 19 (que alcanzaron remisión a los 2 años recurrieron a los 5. Aunque en una proporción la DM2 recurrió, la CB versus el tratamiento médico redujo el riesgo cardiovascular, las complicaciones asociadas a la diabetes, el uso de medicamentos incluyendo medicación para la diabetes y mejoró la calidad de vida significativamente de los pacientes (74).

Está claro que la CB consigue mejores resultados que el tratamiento no quirúrgico en cuanto a la resolución de la DM2, pero que con el tiempo de evolución estos resultados se van atenuando, probablemente en relación a la reganancia ponderal en la fase de mantenimiento del peso (124).

Por otra parte, el debate continua en el tipo de CB que produce mejores tasas de resolución de la DM2, sobretudo entre el BPG y GV, a corto y sobretudo a largo plazo cuando es clínicamente más importante. El metaanálisis de Panunzi et al. (125). en el que incluyeron a 94576 pacientes operados, de los cuales 4944 tenían DM2, aunque el objetivo primario fue comparar la resolución de la DM2 en relación con el IMC35, utilizaron los criterios de resolución de cada artículo en particular, no encontraron diferencias en las tasas de resolución de la DM2 en pacientes con IMC mayor o menor a 35 kg/m². Las tasas de resolución de la DM2 encontradas mostraron el mismo orden que lo había mostrado Buchwald et al. (121), de 89% (IC95%, 83–94) tras la DBP, 77% (IC95%, 72–82) tras el

BPG, 62% (IC95%, 46– 79) tras la BGA, y 60% (IC95% , 51–70) tras la GV. Aunque el metaanálisis permite hacer las comparaciones entre técnicas quirúrgicas, el alto grado de heterogeneidad, ($I^2 > 75\%$ en cada estudio) que presentan no permite que se pueda responder la pregunta con certeza y el debate continúa abierto. El SOS, aporta datos relevantes sobre los cambios en el metabolismo hidrocarbonado en los pacientes quirúrgicos, en los cuales tras clasificarlos en tres categorías de PP, $>30\%$, $20-30\%$ y $<20\%$ con respecto al peso inicial, encontraron que dentro de las categorías de PP las reducciones en los niveles de glucemia, insulinemia y HOMA-IR fueron similares en los tres grupos quirúrgicos (BGA, GVB y BPG) valorados a los 2 y a los 10 años (126).

La CB ha demostrado que resuelve o mejora otros factores de riesgo cardiovascular como la HTA y la dislipemia. Sugerma et al. estudiaron a 521 pacientes que se sometieron a BPG, al año y a los 5 años el 66 y 69% respectivamente presentaron la resolución de la HTA, el porcentaje de resolución fue mayor en los sujetos que lograron mayor %EPP (127). El metaanálisis de Buchwald et al. aporta resultados similares (121). La CB reduce la necesidad de tratamiento antihipertensivo y se resuelve más frecuentemente en los individuos que tienen menor tiempo de duración de la enfermedad y la severidad de la HTA es menor. La resolución de la HTA estaba asociada a la PP y a los cambios en la composición corporal inducidos por la CB, y no a cambios en el sistema renina-angiotensina-aldosterona ni a la supresión de los niveles de insulina (128,129). La tasa de resolución de la HTA fue mayor en los operados de BPG vs. BGA (76) y fue similar al comparar los resultados del BPG vs. GV en un EC (81). También como en la DM2, en el seguimiento a mediano y largo plazo las tasas de resolución caen y aparecen los casos de recurrencia (62).

La PP está asociada con la mejoría del perfil de lípidos, en el estudio de Utah, Adams et al mostraron que el perfil lipídico caracterizado por niveles elevados de colesterol LDL y triglicéridos y niveles bajos de HDL, se resolvió en 57-69% de los pacientes operados, similar al 62% encontrado en la cohorte de Courcoulas et al. (70,76). El mismo metaanálisis Buchwald et al. también describe una mejoría de la dislipemia en todos los tipos de CB en aproximadamente 70% de los pacientes, aunque no describe en profundidad en que consiste la mejoría lipídica (121). En otro metaanálisis, solo la concentración del colesterol HDL y los triglicéridos muestran un cambio beneficioso a favor del grupo quirúrgico vs. el no quirúrgico (130).

La CB también mejora el riesgo cardiovascular al mejorar la hipertrofia del ventrículo izquierdo, el grosor de la íntima-media carotídea y la dilatación vascular mediada por flujo (131,132). Además la resolución de la DM2, HTA y dislipemia reducen el riesgo cardiovascular medido por el índice de riesgo de Framingham de 6% a 3% o aún en mayor medida (131,133). En el SOS, el número de eventos cardiovasculares fue de 234 en el grupo control vs. 199 en el grupo quirúrgico con (HR 0,83 IC95% 0,69-1,0) y el número de muertes cardiovasculares fue de 49 vs. 28 (HR: 0,56, IC95% 0,35-0,88) (134). En los pacientes con DM2 el riesgo de eventos cardiovasculares en un seguimiento de 13 años fue menor (HR 0,56, IC95% 0,34-0,93) comparado con el grupo control, de esta forma el por cada 16 pacientes con obesidad y diabetes que se operan se previene 1 infarto agudo de miocardio en un periodo de 15 años (123). Todos los efectos beneficiosos la CB se traducen en una reducción de la mortalidad por todas las causas de 45% (OR: 0,55, IC95% 0,49-0,63), este dato proviene de un metaanálisis, que aunque los estudios incluidos en el mismo no fueron aleatorizados y el grado de heterogeneidad fue alto, aporta el grado más alto de nivel de evidencia a favor de la CB (135).

La CB ha demostrado efectos beneficiosos a nivel de las múltiples comorbilidades asociadas a la obesidad, como el SAHS, esteatosis hepática, cáncer, dolor musculoesquelético y calidad de vida (136).

b) Mecanismos de resolución de las comorbilidades tras la cirugía bariátrica.

Recientemente un gran número de estudios se han centrado en los mecanismos por el cual se produce la resolución de la DM2 o la mejoría del control metabólico. Así en este aspecto se plantean mecanismos que están relacionados con la PP y por otra parte mecanismos implicados que son independientes de ella.

En el contexto de los mecanismos relacionados con la PP debemos comentar en primer lugar el papel de la restricción calórica que sucede a la CB. La restricción calórica produce efectos profundos sobre el metabolismo hidrocarbonado y el grado de restricción calórica se asocia también con grados diferentes de afectación de la homeostasis glucídica (137). Se planteó que los efectos de la restricción calórica intensa afectaban al metabolismo hidrocarbonado a través de la pérdida de grasa ectópica de forma precoz y como consecuencia la mejoría de la sensibilidad hepática a la insulina, a partir de 4 semanas se

ha visto también mejoría de la secreción de insulina, sin evidenciar cambios en la sensibilidad global a la insulina. En pacientes con DM2 de corta duración, tras la restricción calórica (600Kcal) se logró la normalización de los niveles de glucemia en ayunas con sólo una pérdida ponderal de 4kg (138). Evidenciando que la pérdida de los depósitos de grasa ectópica juega un papel importante en la mejoría del control metabólico aunque globalmente se traduzca en una pérdida de peso no significativa. Esta restricción calórica es similar a la que sufren los individuos operados de CB, sobretodo tras otras técnicas diferentes a la BGA. En otro estudio, la resistencia a la insulina, medida con HOMA-IR presentó valores similares tras restricción calórica mediante dieta vs. BPG (139). En un tercer estudio que reproduce condiciones análogas de restricción calórica y actividad física antes de la CB y después de la misma encontraron que, los efectos sobre el metabolismo hidrocarbonado fue similar en ambas condiciones. Por lo que queda claro que la restricción calórica inicial tras la CB provoca cambios precoces en el metabolismo glucídico (140).

Los cambios iniciados por la intensa restricción calórica se continúan con los generados tras la PP. Con esta se generan cambios en la composición corporal, se reducen los depósitos de grasa ectópica, se produce una mejoría de los parámetros inflamatorios sistémicos, y consecuentemente mejoría notable de la sensibilidad a la insulina (141,142). Sin embargo, en algunas series la PP no fue encontrada como factor predictor positivo de la resolución de la DM2 tras la CB, quizás debido a los problemas de disparidad de criterios y tiempo de evolución de la DM2 (68). No obstante, la reganancia ponderal es un factor crítico que influye en la recidiva de la DM2 en el seguimiento a más largo plazo, apoyando que la PP es sumamente importante en la resolución de la DM2 (124). La inconsistencia en la relación entre mejoría de la tolerancia a la glucosa y la PP también pudiera explicarse por otras consideraciones. Es plausible que así como la sensibilidad a la insulina no tiene una correlación lineal con el IMC, la mejoría en la tolerancia a la glucosa pueda producirse con distintos grados de pérdida de peso entre individuos. La relación entre secreción de insulina y acción periférica como determinantes de la homeostasis de glucosa pudiera ayudar a explicar la variabilidad entre individuos.

Los mecanismos que no están relacionados con la PP están abogados por la rápida mejoría de la sensibilidad a la insulina y de aumento precoz de la secreción de insulina que suceden antes de lograr una PP significativa. El péptido similar al glucagón (GLP1) fue el

candidato predilecto, en base a estudios de asociación que mostraban niveles muy aumentados de secreción del mismo a pocos días del BPG o GV y no tras la BGA y en base a los efectos de esta hormona se postulaba como principal efector de la mejoría del control glucémico. Experimentos en animales, apoyan esta teoría en la cual ratas diabéticas no obesas operadas mediante BPG, presentaban el consecuente aumento de los niveles de GLP1 logrando mejoría del control glucémico, y el mismo se deterioraba con el bloqueo del receptor del GLP1 con exendina 9-39 (143). Sin embargo, los estudios de nuestro grupo, mostraron que, el GLP1 no juega un papel fundamental en la resolución de la DM2 a >2 años de seguimiento, en base a que los niveles de GLP1 en individuos operados de GV que han experimentado la resolución, recurrencia y falta de resolución de la DM2 eran similares, y tras el bloqueo de los receptores de GLP1 con exendina 9-39 en los que lograron la resolución de la DM2 el deterioro glucémico fue mínimo (144). Por otra parte, también otro estudio Blanco y Jiménez et al. evidencian que la reserva beta pancreática junto a la PP, es un elemento crítico y fundamental en la resolución de la DM2 tras la CB (145).

Por tanto, los mecanismos precisos que median la remisión de la misma siguen sin aclararse del todo y diversos candidatos siguen siendo de objeto de investigación en este aspecto.

2.2.5. Mecanismos implicados en la pérdida de peso tras la cirugía bariátrica.

Hasta ahora el mecanismo exacto por el cual la CB induce PP no está completamente comprendido. La pregunta principal es de qué forma la CB vence los robustos mecanismos homeostáticos compensatorios que resisten la PP y al mantenimiento del peso perdido y qué factores están implicados en la gran heterogeneidad en la pérdida de peso. Múltiples mecanismos parecen estar involucrados, aunque el papel que ejerce cada uno no esté claramente dilucidado.

2.2.5.1. Restricción calórica y malabsorción intestinal.

Inicialmente se postulaba que la PP inducida por la CB era secundaria a la restricción gástrica y a malabsorción producida por la derivación de nutrientes, sobretudo en el BPG.

- La BGA, la GV y el BPG, son técnicas quirúrgicas que reducen significativamente el volumen gástrico. La presencia de alimento en el estómago reducido puede resultar en

distensión gástrica precoz y provocar la subsecuente saciedad y reducción del tamaño de la ingesta (146). Existe controversia si el tamaño del reservorio gástrico en el BPG y el volumen en la GV afectan el volumen de la ingesta y la PP. Actualmente no se ha llegado a un consenso y algunos estudios muestran que cuanto mayor es el reservorio gástrico y el diámetro de la anastomosis menor es la PP (147,148). En otros estudios tanto en modelos animales como en humanos, no han encontrado relación entre estas dos variables (149–152). Las discrepancias entre los resultados pueden provenir en los métodos de medición del volumen gástrico. De todos modos si este fuese el mecanismo dominante de la PP se esperaría que se generaran mecanismos compensatorios que aumentarían la frecuencia de la ingesta y densidad de calórica de los alimentos en forma a resistir la PP. Y en todo caso, si la restricción mecánica tuviese un rol en la PP este sería mínimo. Contrariamente, después del BPG los pacientes refieren menor sensación de hambre, aumento de la saciedad y menor consumo de alimentos con alto contenido calórico que en el preoperatorio (153). Miras et al. postulan que el aumento de la saciedad es el factor dominante que contribuye a la menor ingesta (154). La ingesta calórica se reduce dramáticamente tras la CB a 200-300 Kcal/día y es probablemente la responsable de la PP inicial, la pérdida de peso es equivalente a la de los sujetos obesos sometidos una restricción calórica similar durante 1-2 semanas (139). Sin embargo, la PP a largo plazo es pequeña con dieta comparada con la CB, típicamente 5-10% del peso inicial y se tarda más tiempo en alcanzarla y sobretodo en mantenerla (155). Aproximadamente 70-80% de los pacientes fallan en mantener los cambios de estilo de vida y la dieta hipocalórica, probablemente debido a una respuesta compensatoria que defiende el cambio del peso corporal (85). La PP de 10% del peso inicial se logra en 6 semanas en los operados mediante BPG versus las 30 semanas que lleva en el grupo no quirúrgico (156). Hay evidencia que indica que la restricción calórica en los pacientes operados no es la responsable de todo el peso perdido y del mantenimiento del mismo. La PP es menos sostenida en ratones con obesidad inducida por la dieta, en los que se simula el BPG, alimentados con el mismo aporte calórico que los operados mediante BPG (157). La CB no solo disminuye la ingesta calórica, si no también modifica patrones alimentarios en relación a la frecuencia de la ingesta y en la preferencia a ciertos alimentos. Tras la CB los pacientes muestran una menor preferencia a los dulces, los alimentos ricos en grasas y las comidas con alto contenido calórico. Estudios de comportamiento, en ratones, mediante

electrofisiología demostraron que el procesamiento del gusto se modifica con la CB, sobretodo el sabor dulce (158).

-La DBP y el BPG fueron diseñadas para provocar malabsorción intestinal de nutrientes. Así, la DBP causa malabsorción intestinal confirmados por el aumento del contenido de grasa y la alta incidencia de hipoalbuminemia postoperatoria (159). Por otra parte, el BPG inicialmente fue diseñado para combinar malabsorción y restricción, pero los marcadores como la albúmina plasmática y el contenido de grasas en heces sugieren que la malabsorción en el BPG no contribuye significativamente a la PP, en base el nivel de grasas en las heces es normal o está ligeramente aumentado (160).

-Aspectos fisiológicos de las hormonas gastrointestinales.

Las células enteroendocrinas están localizadas en el epitelio a lo largo de todo el intestino, aunque el tipo de célula y la densidad varía considerablemente de un segmento a otro. Así en el intestino distal se encuentra la mayor densidad de las células L responsables de la secreción del GLP1, GLP2, oxintomodulina y péptido YY (PYY).

a) Péptido similar al glucagón-1 (GLP1).

El GLP1 es una hormona intestinal secretada en respuesta a la ingesta de alimento mayoritariamente por las células L del intestino delgado distal y el colon (161,162). La llegada de carbohidratos, lípidos y proteínas en la superficie apical de las células resulta en la estimulación directa y la liberación de la hormona, siendo los carbohidratos y los lípidos los estimuladores más potentes (163). Aunque se conoce otros orígenes del GLP1 como neuronas (164), las células alfa pancreáticas (165), su contribución a los niveles circulantes es desconocida. Una vez secretada el GLP1 activo es degradada muy rápidamente por la dipeptidil peptidasa 4 (DPP4), la vida media del GLP1 es de solo 2 minutos (166). Junto con el polipéptido insulino-trópico dependiente de glucosa (GIP) secretado por las células K de intestino. GLP1 estimula la secreción de insulina mediada por los nutrientes, el conocido efecto incretínico. Este efecto se define como la diferencia de la liberación de insulina estimulada por glucosa por vía digestiva en comparación con la liberación de insulina estimulada por glucosa por vía endovenosa (167). Inhibe la secreción de glucagón mediada por la glucosa A largo plazo, estimula el crecimiento y proliferación de las células beta pancreáticas inhibiendo la apoptosis (168). El GLP1 se ve implicado en la

desaparición de la glucosa independiente de insulina, un efecto que podría ser mediado por sensores portales de GLP1. El mecanismo exacto no es bien conocido, pero es posible que la presencia portal de GLP1 active receptores venosos portales que por vías neurales aumenten la captación de glucosa en el hígado, músculo y tejido adiposo (169). El GLP1 reduce el vaciamiento gástrico y la motilidad intestinal (freno ileal) (170). Actúa sobre los receptores de GLP1 localizados en el hipotálamo, en el cuerpo estriado, en la sustancia negra y muchas otras áreas cerebrales promoviendo la saciedad y la disminución de la ingesta de alimentos (171). Datos de un metaanálisis de los estudios que investigan los efectos de dosis farmacológicas intravenosas de GLP1 sobre la ingesta de alimentos encontró que el GLP1 reduce la ingesta ad libitum en 12% en sujetos con normopeso y con obesidad, depende de la dosis y de la velocidad de administración (172). La administración subcutánea de análogos recombinantes del GLP1 en pacientes con obesidad disminuye la ingesta calórica en 15% (173).

El GLP1 tiene efectos a nivel de muchos otros aspectos además de lo previamente comentado, que van más allá del tema que trata esta tesis doctoral (174).

b) Péptido YY ó péptido Tirosina-Tirosina.

El PYY es un polipéptido de 36 aminoácidos. Aunque pertenece a una familia diferente de péptidos comparte varias similitudes con el GLP1, es co-secretado junto al GLP1 por las células L del intestino distal (íleon y colon) en respuesta a los alimentos, es degradado por DPP4, inhibe el vaciamiento gástrico y la motilidad intestinal formando parte del “freno ileal”. Su forma activa PYY 3-36 inhibe la ingesta al unirse a los receptores Y2 neuronales y de esta forma disminuye la liberación del neuropéptido Y. No se ha descrito que el PYY ejerza efectos incretínicos (175–177).

c) Ghrelina.

La Ghrelina es una hormona orexígena producida principalmente en las células oxínticas del fundus y cuerpo gástrico. Cuando sus niveles se elevan causa el aumento del hambre y la iniciación de la alimentación. La supresión de la ghrelina ocurre minutos después de la alimentación, también la somatostatina y la hormona del crecimiento provocan su inhibición. Sus efectos son mediados parcialmente por el nervio vago. La colecistoquinina (CCK) y la gastrina además del ayuno estimulan su secreción (178). El mecanismo de la

estimulación del apetito mediada por la ghrelina envuelve la activación de las neuronas relacionadas con el neuropéptido Y en el núcleo arcuato del hipotálamo (179).

d) Péptido similar al glucagón-2 (GLP2)

El GLP2 es una hormona secretada por las células L en respuesta a la ingesta de alimentos así como también por estímulos neurales. El GLP2 no afecta directamente la saciedad ni regula la ingesta de alimentos. El GLP2 cumple un rol importante como factor enterotrópico incrementando la proliferación de las células de las criptas y aumentando la masa celular de la mucosa intestinal a través de la inhibición de la apoptosis. Juega un papel crítico en la respuesta a la injuria y al estrés enteral (180).

2.2.5.2. Cambios en las hormonas gastrointestinales tras la cirugía bariátrica y su papel en la pérdida de peso.

Las técnicas quirúrgicas producen cambios diferentes en la anatomía y también provocan cambios distintos en el patrón de hormonas gastrointestinales (HGI). La BGA no acelera la llegada de nutrientes al intestino delgado por lo que no es de esperar que el procedimiento induzca cambios en las hormonas implicadas en la saciedad, así pues, varios estudios concuerdan que la BGA no ejerce efectos en la secreción de GLP1, PYY, GIP, ni de ácidos biliares (181,182). Dado que en la BGA no se alteran las concentraciones de hormonas, que los cambios en las HGI tras la DBP son similares al BPG y que, no existen estudios que valoren la relación entre la PP y los cambios en las HGI tras la DBP, a partir de ahora nos referiremos a los cambios en las hormonas tras el BPG y la GV.

El BPG altera la respuesta endógena de las HGI a la comida, así el GLP1, PYY y la ghrelina han sido los candidatos más estudiados en el contexto de la reducción de la ingesta y la PP mantenida tras este procedimiento quirúrgico. Se ha constatado el aumento significativo de la respuesta de GLP1 y PYY tras solo dos días del BPG (183), y esta respuesta se mantiene elevada por más de una década (184). También tras la GV los niveles de GLP1 y PYY se elevan de forma comparable al BPG (185). Los individuos que presentan mejor respuesta ponderal también muestran una mayor respuesta postprandial de hormonas anorexígenas (183,186). En un estudio Le Roux et al, con el objetivo de valorar el papel de las HGI sobre el apetito y la ingesta calórica estudiaron a dos grupos de individuos, uno operado mediante BPG (n=7) y otro mediante BGA (n=6) con IMC de 33,2 y 29,6 Kg/m² respectivamente (p: NS), los grupos fueron valorados en días diferentes tras la administración de suero salino (SS) y tras la administración subcutánea (SC) de

octreotide, en el día del SS el grupo del BPG mostraba niveles significativamente mayores de HGI en comparación con el grupo de BGA, mediante octreotide SC conseguían la supresión de las HGI de manera similar en ambos grupos. Tras el octreotide la ingesta calórica fue mayor, casi el doble, y la sensación de plenitud fue menor solo en el grupo operado de BPG. En base a este experimento los autores concluyen que las HGI juegan un papel en la ingesta calórica y en el apetito en el BPG (183). Por otro lado, la respuesta postprandial del GLP1 antes de la cirugía no se correlaciona con los cambios en el peso tras la cirugía, por lo que sus niveles no tienen valor pronóstico (187).

Los datos aportados apuntan a que los cambios en la secreción de GLP1 juegan un rol importante en la pérdida de peso mediada por la disminución del hambre y aumento de la saciedad. Sin embargo, los modelos murinos aportan datos diferentes. Tras la administración del antagonista del receptor de GLP1 (exendina 9-39) en el ventrículo lateral de ratones operados de BPG y en un grupo control en el que se simuló la cirugía, la ingesta calórica y el peso aumentaron de forma similar en ambos grupos, por lo que sugieren que el GLP1 está involucrado en la fisiología del control de la ingesta y del peso, pero que no es un factor crítico en el control de la PP tras el BPG. Estos datos son apoyados por el hallazgo de una PP similar tras el BPG en ratones con deficiencia del receptor del GLP1 en comparación con el *wild type* (188). Resultados similares ha encontrado otro grupo que valoró la respuesta ponderal en los mismos ratones tras la GV (189). Por lo que podemos decir que el que la CB se asocia con aumento del GLP1, pero no muestra causalidad en relación con la pérdida de peso después de la misma.

En un estudio los niveles de PYY se asocian con la PP tras el BPG, los individuos que alcanzaban los cuartiles más elevados del %EPP a las 6 semanas de la cirugía, tenían niveles postprandiales más elevados de PYY que los del cuartil más bajo. Los niveles mayores de PYY a los 6 y 52 semanas obtenían %EPP mayores a los 33 meses postoperatorios e incluso la mejor respuesta ponderal a los 33 meses se relacionaba con mejor respuesta hormonal comparada con la respuesta de los 12 meses. Por lo que la mayor respuesta de PYY a corto plazo puede predecir el éxito a más largo plazo (44).

Meguit et al, en un estudio en el que 25% de los ratones operados de BPG que sufren reganancia de peso, en los cuales la ingesta calórica aumentaba a los niveles quirúrgicos encontraron que tenían menores niveles de PYY, y menor ratio

PYY:leptina, los autores atribuyen la reganancia del peso a la incapacidad de mantener niveles elevados de PYY (190). El papel del PYY ha sido valorado también en el modelo murino, en ratones *knockout* para el PYY, que tras el BPG mostraron menor PP que los ratones *wild type*, por lo que los autores otorgaban al PYY un rol clave en la PP a corto plazo tras la CB (191).

La reducción de la ghrelina ha sido el primer candidato en el contexto del mecanismo hormonal para explicar la PP tras el BPG. Se partía de la base de que los niveles más bajos de ghrelina en los operados de BPG en comparación con los niveles elevados tras la dieta, explicaba la menor sensación de hambre tras el BPG (192). Sin embargo, en los estudios se han encontrado discrepancias en los niveles en ayunas (basales) y postprandiales, algunos mostraban reducción tanto de los niveles basales como postprandiales (193,194), otros no encontraban cambios (195,196) y por último otros estudios publicaban aumento de los niveles basales (197). En los estudios de asociación Christou et al. no encontraron relación entre los niveles suprimidos de ghrelina tras el BPG y la PP (194). En el modelo murino, la PP es similar tras la GV en ratones *knockout* para ghrelina en comparación con el *wild type* (198). Considerando todos estos estudios controversiales es probable que tras la CB se genere globalmente una menor secreción de ghrelina en comparación con el aumento que sucede a las dietas hipocalóricas y su contribución en la PP no queda aclarada.

Otras hormonas

Sorprendentemente tras el BPG y la GV la secreción de glucagón está aumentada, a pesar de los niveles elevados de glucosa, insulina y GLP1. Este aumento paradójico no es bien comprendido (199). Se ha estudiado la naturaleza molecular de esta hiperglucagonemia y concluyen el glucagón inmunorreactivo es la forma intacta y que puede representar la respuesta a la excesiva estimulación de las células L (200). Tampoco se ha relacionado con la PP inducida por la CB.

Se han detectado niveles aumentados de la hormona cardíaca péptido natriurético tipo B (BNP) en los individuos operados de BPG, y sus niveles se han correlacionado en forma directa con la PP. El BNP ha mostrado que induce la lipólisis, enlentece el vaciamiento gástrico por lo que podría intervenir como un factor más en la pérdida de peso (201).

2.2.5.3. Cambios en los ácidos biliares tras la cirugía bariátrica.

Los ácidos biliares podrían tener un efecto en la regulación del peso corporal. Actúan como moléculas señalizadoras en la regulación del gasto energético a través del receptor de membrana TGR5 y el receptor nuclear farnesoide X (FXR) (202). Los ácidos biliares aumentan el gasto energético el tejido adiposo marrón a través de la estimulación de TGR5 que subsecuentemente incrementa la conversión de la hormona tetrayodotironina (T4) en la forma activa triyodotironina (T3) (203). También, se ha demostrado que los ácidos biliares estimulan la secreción de GLP1 (181). Los ácidos biliares inducen la activación del FXR después de la ingesta e induce la síntesis del péptido intestinal *Fibroblast growth factor-19* (FGF19), desencadenando una cascada que finalmente aumenta el metabolismo mitocondrial y dan como resultado la reducción de la insulinoresistencia, por lo que podrían estar implicados en los cambios glucémicos tras el BPG (204). Los niveles de ácidos biliares postprandiales son menores en los sujetos con obesidad en comparación con los controles delgados. Están aumentados en los operados de CB excepto en los operados de BGA (181,205). El mecanismo por el cual aumenta la secreción de los mismos tras la CB no está bien dilucidado. Tampoco hay estudios que asocien los niveles de ácidos biliares con la PP mediada por la CB.

2.2.5.4. Cambios en los niveles de leptina tras la cirugía bariátrica.

La leptina es una proteína producida primariamente por los adipocitos en relación con la cantidad de tejido adiposo. Informa del contenido de masa grasa al cerebro y actúa sobre el hipotálamo induciendo saciedad a través de la inhibición de péptidos orexígenos como el neuropéptido Y (NPY) y el péptido relacionado con agouti (AGRP) y estimula las neuronas de acción anorexígena como el péptido transcriptor regulado por cocaína y anfetaminas (CART) y la proopiomelanocortina (POMC) (206). Contrariamente los niveles bajos de leptina estimulan la expresión de NPY y AGRP. Los individuos con obesidad tienen niveles más elevados de leptina, sin embargo, sus efectos en inducir saciedad están reducidos debido a una resistencia en su capacidad para inducir saciedad. Los niveles de leptina disminuyen en forma proporcional a la PP, ya sea a través de cambios en el estilo de vida como mediada por cirugía bariátrica (182,207). La caída de leptina tras la dieta y no tras la CB, provoca la disminución de la saciedad y está

relacionada con la reganancia ponderal (190,208). En el interesante estudio de Guijarro et. al. en el que investigan los mecanismos que inducen la PP en ratones operados mediante BPG, muestran que los niveles de leptina disminuyen en forma similar en los ratones que han conseguido una pérdida de peso exitosa como en los que han fracasado. Los autores proponen que a pesar que el punto de ajuste de la leptina no cambia, los procesos compensatorios provocados por los niveles disminuidos de leptina son contrarrestados por el aumento de los niveles de PYY (157).

2.2.5.5. Adaptación intestinal tras la cirugía bariátrica.

Estudios en el modelo murino han mostrado hipertrofia de las células intestinales tras el BPG, evidenciado por el aumento del número total de células de las criptas intestinales y por el aumento en fase S del ciclo celular de las mismas. Esta proliferación celular se ha asociado al aumento de los niveles de GLP2 que actúa como factor trófico intestinal (209). En otro estudio, también en ratones han mostrado que el número de células L estaban significativamente aumentadas en las asas del BPG excepto en el asa biliopancreática y que podrían contribuir a los niveles aumentados de GLP1, PYY y CCK (210). Estudios radiológicos en humanos mostraron que tras DBP aumenta en forma progresiva el espesor de la mucosa intestinal en relación con el tiempo transcurrido tras la cirugía y postulan que la adaptación intestinal podría limitar la pérdida de peso tras este procedimiento (211), y por último, a través de biopsias seriadas en individuos operados de bypass yeyunoileal, han mostrado que la longitud de las vellosidades intestinales aumentan en forma progresiva hasta incrementarse en 80% (212). La citrulina es un aminoácido no proteico, el intestino es el principal origen de la citrulina en humanos por lo que es utilizado como biomarcador eficiente de la masa intestinal utilizado en patologías intestinales como el síndrome del intestino corto (213). La relación entre los niveles de GLP2 se puede percibir a través de los resultados del tratamiento del síndrome de intestino corto con teduglutide (análogo del GLP2) que consigue aumentos significativos de los niveles de citrulina (214). Se ha asociado niveles significativamente mayores de citrulina en individuos con DM2 y estos niveles estaban en relación con el grado de hiperglucemia (215). No se ha valorado el papel que pudiera tener la adaptación intestinal en la PP tras la CB.

2.2.5.6. Cambios en el gasto metabólico tras la cirugía bariátrica.

El gasto metabólico basal disminuye tras la restricción calórica, el fenómeno conocido como “respuesta a la inanición” y favorece la reganancia ponderal. La PP en los modelos de BPG en roedores está asociada a la preservación de la masa magra y a un aumento del gasto energético (216). En los humanos tras la CB los estudios muestran cierta discrepancia en relación a los cambios del gasto metabólico basal, algunos estudios muestran un aumento (217,218), otros disminución en relación con la pérdida de peso (219) y otros no muestran cambios al ajustar por la pérdida de masa magra (186,220). Esta discrepancia puede ser debida a la heterogeneidad de los protocolos de medición del gasto metabólico y los utilizados para medir la composición corporal. Por otra parte, varios estudios concuerdan que la termogénesis inducida por los alimentos aumenta tras el BPG, esto va asociado a con cambios del cociente respiratorio hacia un mayor consumo de carbohidratos (221,222). La disminución del gasto metabólico en reposo tras el BPG puede ser atenuado por la relativa preservación de la masa magra. La reganancia de peso tras el BPG podría estar asociada a una mayor reducción del gasto metabólico en reposo, aunque tras ajustar por la masa magra otros autores no encuentran diferencias en el gasto metabólico basal (186,223). La actividad física puede aumentar el gasto metabólico relacionado a la actividad, y a través de la preservación de masa magra evitar la caída del gasto metabólico basal (224).

2.2.5.7. Microbiota y su rol en la pérdida de peso tras la cirugía bariátrica.

El papel de la microbiota intestinal en el contexto de la obesidad y la pérdida de peso ha atraído un interés considerable. La obesidad ha sido asociada con una colonización intestinal poco favorable de bacterias más eficientes en extraer la energía de los nutrientes y almacenarlas como grasa (225). Una profunda modificación de las especies ha sido observada tras el BPG, estas alteraciones pueden ser debidas a cambios en los macronutrientes, las manipulaciones anatómicas, cambios en el pH y en el flujo biliar (226). La importancia de la microbiota en la PP tras la CB parte de los resultados de un experimento en que la transferencia de la microbiota de un ratón operado mediante BPG a un ratón obeso libre de gérmenes induce la PP en el último (227). La magnitud de este efecto y el mecanismo mediante las bacterias intestinales pueden contribuir a la PP todavía

no ha sido aclarada. Aparentemente es un área con mucho potencial que podría aportar dianas terapéuticas.

II. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS.

Hoy día está bien establecido que la cirugía bariátrica (CB) es un procedimiento efectivo para la pérdida de peso en los individuos con obesidad grave. Aunque no puede excluirse que la CB ejerza efectos beneficiosos independientes de la pérdida de peso, múltiples estudios sugieren que los beneficios para la salud inducidos por la CB se asocian principalmente por la pérdida de peso.

Si bien la pérdida de peso tras CB es sustancial, los datos publicados demostrarían que tal pérdida de peso es sumamente variable especialmente a largo plazo. Esta variabilidad se puede constatar en la gran amplitud de los rangos, intervalos de confianza y desviaciones estándar en los resultados de la pérdida de peso de los estudios.

Dada la importancia de la pérdida de peso como predictor de los resultados en salud de la CB, creemos que es importante entender mejor las bases de su variabilidad. Por una parte es importante conocer si esta variabilidad sigue diferentes patrones. La identificación de patrones podría facilitar el estudio de las bases de tal variabilidad. Por otra parte sería importante conocer los factores asociados y potencialmente determinantes de tal variabilidad en la pérdida de peso tras CB. Si bien estos factores podrían ser de tipo sociodemográfico, psicológico o biológico, creemos que el conocimiento actual justifica la evaluación de las hormonas gastrointestinales como prioridad. Entre estos candidatos diversos datos apuntan a las hormonas gastrointestinales como GLP-1, PYY y ghrelina. Estas hormonas juegan un papel en el control del balance energético y sabemos que técnicas de cirugía bariátrica como el bypass gástrico o la gastrectomía vertical condicionan grandes cambios en su secreción. Además de un papel sobre la conducta alimentaria, sabemos que otra hormona gastrointestinal (GLP-2) juega un papel trófico sobre el intestino. Pudiera plantearse que de establecerse una relación entre las hormonas gastrointestinales y la variabilidad de la pérdida de peso tras cirugía bariátrica, se podrían diseñar estrategias de tratamiento con intención anorexígena en situaciones con pérdida de peso limitada.

En base a todo lo expuesto en la introducción de esta memoria, la hipótesis de trabajo de esta tesis doctoral queda recogida en los siguientes puntos:

- 1) La variabilidad en la pérdida de peso tras la CB puede ilustrarse en un número limitado de trayectorias ponderales con significación clínica.
- 2) La variabilidad en la pérdida de peso puede explicarse por lo menos en parte por variabilidad en el efecto de las hormonas gastrointestinales.

III. OBJETIVOS

Objetivo 1:

Describir la presencia de diferentes patrones de pérdida de peso en una cohorte de individuos operados mediante BPG y GV con 5 años de seguimiento y evaluar los predictores clínicos de cada trayectoria ponderal.

Objetivo 2:

Comparar la respuesta de las hormonas gastrointestinales en los grupos de fracaso y éxito en la pérdida de peso tras el BPG.

Objetivo 3.

Comparar los niveles plasmáticos de citrulina, marcador de la masa entérica, en los grupos de fracaso y éxito en la pérdida de peso tras el BPG.

Objetivo 4.

Valorar el rol causal de las hormonas gastrointestinales sobre la ingesta y su repercusión sobre la respuesta ponderal en los diferentes grupos de fracaso y éxito tras el BPG, a través del bloqueo de la secreción de HGI con octreótido.

IV. RESULTADOS

Los resultados de los trabajos de esta tesis doctoral quedan recogidos en los siguientes artículos originales que conforman esta sección de la memoria de tesis:

Original 1.

de Hollanda A, Ruiz T, Jiménez A, Flores L, Lacy A y Vidal J

Patterns of Weight Loss Response Following Gastric Bypass and Sleeve Gastrectomy

Obes Surg. 2015 Jul;25(7):1177-83

Factor de Impacto: 3,75

Original 2.

de Hollanda A, Jiménez A, Corcelles R, Lacy A, Patrascioiu J y Vidal J

Gastrointestinal hormones and weight loss response after Roux-en-Y gastric bypass

Surg Obes Relat Dis. 2014 Sep-Oct;10(5):814-821

Factor de Impacto: 4,07

Original 3.

de Hollanda A, Casals G, Delgado S, Jiménez A, Viaplana J, Lacy A y Vidal J

Gastrointestinal Hormones and Weight Loss Maintenance Following Roux-en-Y Gastric Bypass

J Clin Endocrinol Metab. 2015 Dec;100(12):4677-84

Factor de impacto: 6,21

En el **original 1** se muestran las distintas trayectorias ponderales que se presentan tras la cirugía bariátrica, BPG y GV, y los predictores clínicos de dichas trayectorias, respondiendo al **Objetivo 1**.

En el **original 2** hemos comparado la respuesta de las hormonas gastrointestinales en el grupo de fracaso primario con el grupo de éxito tras el BPG, respondiendo al **objetivo 2**. También en este original hemos comparado los niveles de citrulina y GLP2 en los mismos grupos, respondiendo al **objetivo 3**.

En el **original 3**, hemos incluido tres estudios, el primero de ellos compara la secreción hormonal del grupo de fracaso secundario con el grupo de éxito tras el BPG, respondiendo al **objetivo 2**. El segundo y el tercer estudio incluidos en este original responden al rol causal de las hormonas gastrointestinales en el resultado ponderal respondiendo al **objetivo 4**.

Original 1.

de Hollanda A, Ruiz T, Jiménez A, Flores L, Lacy A y Vidal J

Patterns of Weight Loss Response Following Gastric Bypass and Sleeve Gastrectomy

Obes Surg. 2015 Jul;25(7):1177-83



Patterns of Weight Loss Response Following Gastric Bypass and Sleeve Gastrectomy

Ana de Hollanda · Tania Ruiz · Amanda Jiménez · Lilliam Flores · Antonio Lacy · Josep Vidal

© Springer Science+Business Media New York 2014

Abstract

Background Despite the health benefits of bariatric surgery (BS) extend beyond WL, better understanding of the WL response may help improve the outcomes of BS. In this context, we aimed to assess patterns within the variability of weight loss (WL) after Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) and sleeve gastrectomy (SG).

Methods WL data from 658 subjects that underwent RYGB ($n=464$) or SG ($n=194$) as first BS were analyzed. Based on excess WL (EWL), subjects were categorized as good WL responders ($EWL \geq 50\%$ at nadir weight and throughout follow-up), primarily poor WL responders (1-PWL: $EWL < 50\%$ at nadir weight and thereafter), and secondarily poor WL responders (2-PWL: $EWL \geq 50\%$ at nadir weight, but $< 50\%$ at last follow-up visit). Predictors associated with different WL outcomes were ascertained using regression analysis.

Results Median follow-up was 55.7 months. Nadir EWL ranged 12.4–143.6 %; last follow-up visit EWL ranged -22.1–143.6 % and weight regain (WR) ranged 0–64.1 kg. Good WL was found in 75.7 of the cohort. 1-PWL response (4.7 %) was characterized by lesser WL but similar WR as

compared to good WL and was associated with larger BMI and diabetes prior to surgery. 2-PWL response (19.6 %) was characterized by larger WR as compared to the other groups and was more common following SG. Lesser percentage of medical appointments kept was associated with 1-PWL and 2-PWL.

Conclusion Our data show the high inter-individual variability of the WL response at mid-term after RYGB and SG and that poor WL after BS could be illustrated by two different patterns, characterized either by sustained limited WL (1-PWL), or pronounced weight regain (2-PWL).

Keywords Gastric bypass · Sleeve gastrectomy · Weight loss

Introduction

It is well established that the health benefits of bariatric surgery (BS) extend beyond weight loss (WL) [1, 2]. Nonetheless, several lines of evidence suggest that WL is an important contributor to the health outcomes associated with BS [3, 4]. Thus, it is conceivable that better understanding of the WL response to BS techniques may help delineate strategies to optimize this therapeutic approach.

Undoubtedly, BS is the best available therapy to achieve and sustain significant WL in morbidly obese subjects [2]. However, several studies have shown that postsurgical WL varies widely and a sizable proportion of subjects present a relatively poor response [2, 5–8]. In the landmark Swedish Obese Subjects (SOS) study, maximum WL after surgery averaged approximately 34 kg but ranged between -95.5 and +2.0 kg [5]. Furthermore, in that study, nadir weight was ensued by gradual weight regain averaging 11.8 kg but ranging between 0.0 and 51.4 kg by 6 years after surgery. Similarly, the 95 % confidence interval for excess WL (EWL) ranged between 70.1 and 84.9 % at 3 years and between 42.7

A. de Hollanda · A. Jiménez · L. Flores · A. Lacy · J. Vidal (✉)
Obesity Unit, Endocrinology and Nutrition Department,
Hospital Clinic Universitari, Villarroel 170, 08036 Barcelona, Spain
e-mail: jovidal@clinic.ub.es

T. Ruiz
Department of Nutrition and Food Sciences, University of Barcelona,
Barcelona, Spain

A. Jiménez · L. Flores · J. Vidal
Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y
Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Barcelona,
Spain

A. Jiménez · L. Flores · A. Lacy · J. Vidal
Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi Sunyer (IDIBAPS),
Barcelona, Spain

and 63.9 % at 6 years in a small cohort of subjects that underwent sleeve gastrectomy (SG), another commonly performed BS technique [7]. The above mentioned studies nicely describe the substantial variability in weight change following BS. Nonetheless, description of patterns of weight change within this variability has seldom been attempted [2]. It could be hypothesized that characterization of different weight loss patterns may help advance the identification of factors associated with variable weight loss following BS.

Against this background, the primary aim of our study was to describe the presence of different patterns of WL up to 5 years of follow-up after two commonly performed BS techniques, namely Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) and SG. As secondary aim, we examined pre-surgical predictors of such postsurgical WL outcomes.

Subjects and Methods

Participants in our retrospective analysis of prospectively collected data were selected among the 945 subjects that underwent BS surgery at our institution between 2005 and 2009. Eligibility criteria included age ≥ 18 years, first-time RYGB or SG surgery, and ≥ 30 months of available follow-up. Patients were considered for BS based on the current guidelines [9]. The technical aspects and the criteria for selection of RYGB or SG at our institution have previously been reported [10, 11]. In brief, laparoscopic RYGB included the creation of a small proximal gastric pouch of about 20 mL along the lesser curvature of the stomach, the division of the jejunum 40 cm distal to the ligament of Treitz, an end-to-side gastrojejunostomy of about 1.5 cm in diameter using a circular stapler, and a side-to-side jejunojejunostomy 150 cm distal to the gastrojejunostomy. For the SG, the greater curvature including the complete fundus was resected from the distal antrum (5 cm proximal to the pylorus) to the angle of His. A laparoscopic stapler, EndoGIA (Autosuture, Norwalk, CT, USA) with a 60-mm cartridge (3.5-mm staple height, blue load), was used to divide the stomach alongside a 34 French bougie (placed against the lesser curvature of the stomach). Following approval by the local ethics committee, written informed consent was obtained from all study participants.

Data was prospectively collected prior to surgery and at 4, 8, 12, 18, 24, 30, 36, 48, and 60 months in the postsurgical period. A diagnosis of type 2 diabetes mellitus (T2DM), hypertension, dyslipidemia, sleep apnea syndrome, and tobacco use was based on medical history and laboratory data. Body weight, height, and waist circumference were measured as previously described [10]. Postoperative WL was expressed as a percentage of the pre-surgical excess weight (% EWL = $[100 \times (\text{weight prior to surgery} - \text{weight at the time of evaluation}) / (\text{weight prior to surgery} - \text{weight corresponding to body mass index (BMI) = 25 kg/m}^2)]$). Maximum WL was

described as the maximum EWL recorded at postsurgical checkup visits. Weight regain was defined as the difference between body weight at last follow-up and nadir weight and was expressed in kilograms or as percent of maximum WL. Medical appointments kept were calculated as the percent of visits attended out of the nine scheduled postsurgical medical visits.

Three different patterns of WL were pre-specified based on the EWL Reinhold criteria modified by Christou et al. [8]. Patients with EWL > 50 % at nadir and throughout subsequent follow-up were considered as good WL responders. Patients with EWL < 50 % at nadir weight and up to the end of follow-up were considered as primarily poor WL (1-PWL) responders. Subjects with EWL ≥ 50 % at nadir weight but EWL < 50 % at last follow-up at visit were considered as secondarily poor WL (2-PWL) responders. Time to adjudication of a 2-PWL response was defined as the time elapsed between surgery and the study visit at which EWL < 50 % was first recorded following nadir weight. Patients that underwent SG as primary BS procedure but went through revisional BS were classified as 1-PWL responders or 2-PWL responders based on the WL trajectory up to the time of the second surgery.

All data are expressed as mean \pm SD unless stated otherwise. Differences between groups were evaluated using parametric or non-parametric test as appropriate. Predictive factors of the different WL outcomes were ascertained by logistic regression analysis. Clinical features associated with 2-PWL response were evaluated by means of logistic and Cox regression analysis, the latter to take into account the time of follow-up. Survival analysis was used to compare occurrence of a 2-PWL response over time following RYGB and SG. Statistical analyses were performed using the SPSS 20.0 statistical package, and significance was set at a p value of < 0.05 .

Results

Table 1 displays the clinical characteristics of the study of 658 participants. Out of the original 945 potentially eligible patients, 50 (5.0 %) were excluded as current BS that was not a primary procedure, 23 (2.4 %) as revisional surgery for SG was performed < 30 months (mainly because of severe gastroesophageal reflux), and 237 (25.0 %) because lack of follow-up beyond 30 months. At the time of surgery, age ranged from 18 to 69 years and BMI from 35 to 84 kg/m². RYGB and SG were performed, respectively, in 70.5 and 29.5 % of the cohort. Because of our criteria for the selection of the surgical technique, subjects that underwent SG presented larger BMI, waist circumference, and more commonly a diagnosis of T2DM, hypertension, and dyslipidemia. Moreover, male gender ($p < 0.001$) and older age ($p < 0.01$) were found in SG subjects.

Table 1 Clinical characteristics of the study participants at baseline

	Whole cohort	Gastric bypass	Sleeve gastrectomy
<i>n</i>	658	464	194
Gender (% female)	74.5	78.4	64.9 ^c
Age (years)	45.3±11.0	44.6±10.1	47.1±12.4 ^b
BMI (kg/m ²)	47.1±6.5	45.6±5.0	50.7±8.2 ^c
Waist circumference (cm)	132±15	128±13	140±17 ^c
Diabetes mellitus (%)	27.8	25.6	33.0 (<i>p</i> =0.057)
Hypertension (%)	41.5	37.2	51.5 ^a
Dyslipidemia (%)	25.5	23.0	31.4
Tobacco use (%)	22.2	22.6	21.1
Sleep apnea syndrome (%)	18.1	16.8	21.1

Data are expressed as mean±SD

BMI body mass index

^a *p*<0.05; ^b *p*<0.01; ^c *p*<0.001 (for the comparison between gastric bypass and sleeve gastrectomy groups)

In the entire cohort, median postoperative follow-up was 55.7 months (range 30–68 months). Weight loss was maximal (nadir weight) at 23.7±15.7 months after surgery, and at that time, EWL was 81.7±19.2 %. At last evaluation, EWL was 65.3±22.8 % (corresponding to a weight regain of 9.2±8.4 kg or 20.9±11.9 % relative to nadir weight). The three WL parameters showed high inter-individual variability with maximum EWL ranging 12.4 to 143.6 %, EWL at last checkup –22.1 to 143.6 %, and weight regain 0 to 64.1 kg. Length of follow-up was larger in RYGB as compared to SG subjects (respectively 54.3±9.2 and 48.8±10.8 months; *p*<0.001). Analysis of covariance with gender, age, BMI, prevalence of T2DM, hypertension, and length of follow-up as covariates showed EWL at nadir (adjusted marginal mean±standard error; RYGB 81.3±0.8 versus SG 83.0±1.4 %) and time to nadir weight (RYGB 24.4±0.7 versus SG 22.2±1.2 months) were not significantly different between surgical cohorts (respectively *p*=0.952 and *p*=0.136). Weight regain was smaller after RYGB (RYGB 8.6±0.4 kg or 19.5±0.9 % versus SG 10.6±0.6 kg or 24.1±1.4 %; both *p*<0.01).

At last follow-up visit, 498 (75.7 %) of the study participants presented EWL≥50 % and were thus considered as good WL responders. In contrast, EWL<50 % was encountered in 160 (24.3 %) subjects, with 31 (4.7 %) and 129 (19.6 %) being classified, respectively, as 1-PWL responders or 2-PWL responders according to the pre-specified criteria. The EWL trajectories of these three groups of subjects are presented in Fig. 1. Of note, the EWL=50 % at maximum WL corresponded to the 5th percentile of the EWL distribution of the whole cohort at nadir weight. The EWL=50 % corresponded to the 12th, 15th, 23rd, or 27th percentile of the WL distribution, respectively, at 30, 36, 48, or 60 months follow-up. As shown in Table 2, differences in EWL between the good WL responders group and the 2-PWL responder group were already apparent at maximum WL (*p*<0.001). Weight regain in the good WL responders group ranged between 0 and 64.1 kg and was significantly less as compared

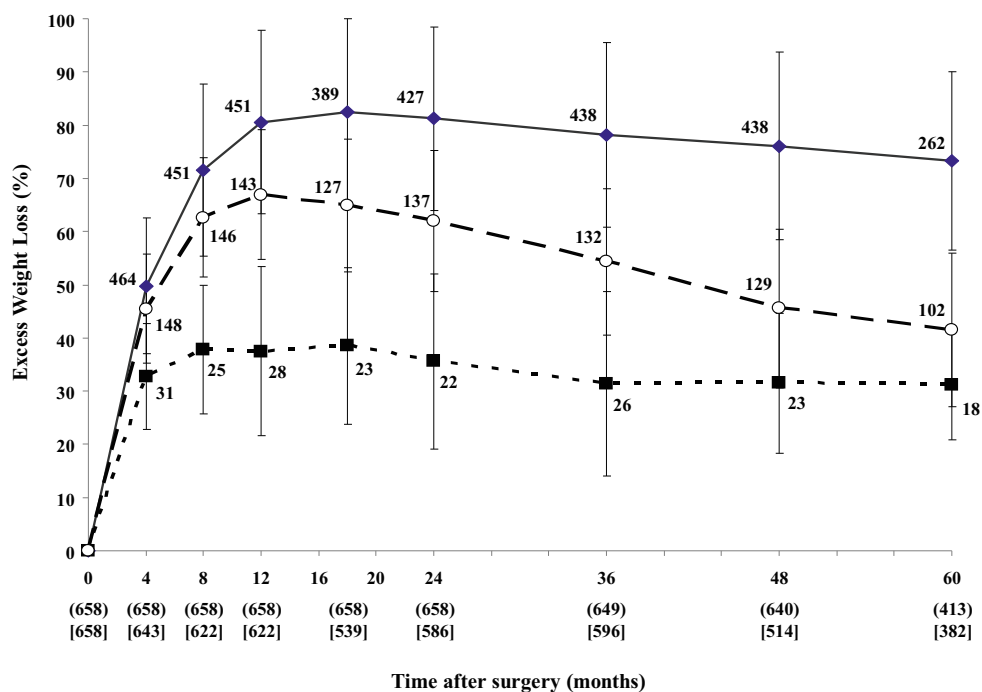
to the 2-PWL responder group (range 4.3 to 57.6; *p*<0.001) (Table 2). Weight regain in the 1-PWL responder group ranged from 0 to 25.8 kg (*p*=0.265 and <0.001, respectively, compared to good WL and 2-PWL responder groups) (Table 2).

Comparison (ANOVA analysis) of the clinical characteristics of study subjects based on WL outcomes is shown in Table 2. Logistic regression analysis showed that 1-PWL response was independently associated with higher BMI [OR 1.060 (95 % confidence interval, CI, 1.060–1.060), *p*=0.024], pre-surgical diagnosis of T2DM [OR 2.407 (95 % CI 1.047–5.532), *p*=0.039], and the percentage of postsurgical medical appointments kept [OR 0.963 (95 % CI 0.943–0.983), *p*<0.001]. Since weight regain over time characterized 2-PWL response, Cox regression analysis was performed to evaluate the independent contribution of clinical variables to this WL pattern. The analysis demonstrated that SG [OR 1.775 (95 % CI 1.167–2.700), *p*<0.01], albeit marginally, a lower BMI [OR 0.970 (95 % CI 0.943–0.998), *p*=0.035], and the percentage of postsurgical medical appointments kept [OR 0.953 (95 % CI 0.940–0.966), *p*<0.001] were significant predictors of 2-PWL response. Survival analysis with Kaplan-Meier as estimate showed that adjudication of a 2-PWL response occurred not only more often but also earlier in subjects that underwent SG (time to EWL<50 % of subjects in the secondary WL failure group: SG, 44.6±2.2 versus RYGB, 52.7±2.1 months; *p*=0.01).

Discussion

Our data obtained at a median of 4.5 years after surgery illustrate the high inter-individual variability in the WL response to RYGB and SG, two commonly and currently performed BS techniques, that could be depicted in three distinct patterns of WL. First, a good WL response pattern characterized by EWL>50 % both at maximum WL and last follow-up visit, occurring in three out of four of the study participants.

Fig. 1 Excess weight loss over 5 years in subjects with good weight loss (WL) response, primarily poor WL response, and secondarily poor WL failure. *Blue diamonds, solid line:* good WL group; *open circles, dashed line:* secondarily poor WL responders group; *black squares, dashed line:* primarily poor WL responders group. The number of patients in each category that contributed to each time point is shown next to each point on the graph. The number of patients that were eligible for follow-up and the number of patients evaluated at each time point are shown, respectively, *between parentheses and squared brackets below the X-axis*



Second, a less common 1-PWL response pattern was characterized by poor WL and no major weight regain, resulting in EWL < 50 % throughout follow-up. Third, a 2-PWL response

pattern was characterized by limited but larger than 50 % EWL at nadir and progressive subsequent weight regain, occurring in about 1 out of 5 study subjects.

Table 2 Clinical characteristics at baseline and weight loss (WL) parameters of study subjects according to the three different WL patterns

	Good WL response	Primarily poor WL response	Secondarily poor WL response	p value
n	498	31	129	
Gender (% female)	76.1	70.9	69.0	0.330
Age (years)	44.7±11.0	47.5±10.5	47.2±10.6	0.037
BMI (kg/m ²)	47.0±6.8	49.7±6.1	46.9±5.6	0.068
Waist circumference (cm)	132±15	137±15	132±13	0.118
Type of surgery (% GBP)	72.6	61.2	70.6	0.323
Diabetes mellitus (%)	24.7 ^{a, 1}	45.1	35.7	0.005
Hypertension (%)	38.4 ^{a, 1}	51.6	50.4	0.022
Dyslipidemia (%)	24.6	25.8	27.4	0.857
Tobacco use (%)	24.5	12.9	15.5	0.034
Sleep apnea syndrome (%)	15.5 ^{a, 1}	16.1	28.7	0.013
Maximum EWL (%)	87.7±16.3 ^{b, 2}	43.4±13.1 [#]	68.5±11.5	<0.001
Time to maximum EWL (months)	24.5±13.2 ^{a, 1}	17.3±11.8	15.3±7.2	<0.001
EWL at last follow-up visit (%)	74.6±16.9 ^{b, 2}	31.7±14.2	38.4±12.9	<0.001
Weight regain (Kg from BW at nadir)	7.3±7.7 ^{b, 2}	7.9±7.1 [#]	16.7±9.3	<0.001
Postsurgical medical appointments kept (%)	87.3±15.4 ^a	77.4±23.3 [#]	88.9±13.5	<0.001

Data are expressed as mean±SD. p value for the comparison among the three WL groups

BMI body mass index, EWL excess weight loss, BW body weight

^a p<0.05; ^b p<0.001 (for the post hoc comparison between the good WL response and primarily poor WL response groups); ¹ p<0.001; ² p<0.01 (for the post hoc comparison between the good WL response and secondarily poor WL response groups); [#] p<0.001 (for the post hoc comparison between the primarily poor WL response and secondarily poor WL response groups)

The high inter-individual variability in the long-term WL response following BS found in our study confirms previous data following RYGB and expands this finding to the increasingly performed SG. The overall WL response to RYGB found in our study is similar to that previously reported in studies including data beyond 5 years of follow-up [5, 6, 8, 12–14]. Unfortunately, although increasingly performed, long-term data following SG is limited. A recent systematic review of randomized clinical trials including a SG-arm showed %EWL that ranged from 49 to 81 % at 6 months to 3 years follow-up [15]. Similarly, systematic review of SG series with longer follow-up showed %EWL that averaged between 43 and 86 % [16]. However, the number of patients was small ($n \leq 60$) in all the contributing studies to that of systematic review. Of note, Prevot et al. recently reported variable EWL (43 ± 25 %) at 5 years follow-up in a series of SG only patients ($n=84$), with 42 % of them presenting EWL < 50 % at last follow-up visit [17]. Our findings of no difference in maximum WL but larger weight regain following SG as compared to RYGB are in agreement with the 3-year follow-up data from a recently reported RCT in subjects with T2DM comparing these two surgical techniques with medical therapy [18].

As mentioned above, our data suggest that variable WL response following RYGB and SG could be depicted in three different patterns: good WL response, 1-PWL response, and 2-PWL response. We acknowledge the EWL criteria chosen to define these trajectories were arbitrary though based in current literature and have recently been challenged [19]. As expected from its static nature, the EWL < 50 % criteria corresponded to different percent values when applied to the distributions of maximum or last follow-up visit WL. Nonetheless, we used this criterion because of lack of consensus on how insufficient WL following BS should be defined. Considering the limitations above that the WL response in our poor WL groups was limited is demonstrated by their positioning in the poorest quartile of the WL distribution in our cohort. Interestingly, although 1-PWL responders presented by definition lower EWL at maximum WL, they presented with similar weight regain as compared to good WL responders. In contrast, 2-PWL responders were characterized by larger weight regain as compared to good WL and 1-PWL responders. Thus, we would suggest that our pre-specified definition of the two poor WL trajectories was clinically meaningful as it discriminated between subjects that did not achieve adequate postsurgical WL throughout follow-up from those in whom the long-term outcome was determined mainly by marked weight regain. Interestingly, using mathematical modeling up to five distinct WL trajectories have recently been reported in subjects that had undergone RYGB [2]. Although different criteria to those reported herein were used, approximately 24 % of the subjects included in the study presented with a WL < 25 % relative to baseline. Interestingly,

2 % of the whole cohort presented no further WL after 6 months of follow-up and WL of approximately 10 % after 3 years.

Reviews on the large body of available research on clinical predictors of WL response as continuous variable following BS have previously been reported [20–22]. Studies in the literature differ in how WL was assessed, the clinical predictors tested, and the length of follow-up used for the assessment. Although our study aimed primarily at providing a framework for future assessments of factors associated with postsurgical WL as trajectories, analysis of a limited set of factors in our series yielded consistent results with previous literature in the field [20–23]. Higher pre-surgical BMI, pre-surgical T2DM, and lower number of postsurgical appointments kept have been identified as associated to lesser EWL (assessed as continuous variable) after BS. Importantly, Cox regression analysis in our cohort showed that SG was associated with increased odds of 2-PWL response as compared to RYGB. Of note, this effect was not apparent when data was analyzed only up to 4 years follow-up (data not shown). Thus, our data underscore the importance of long-term follow-up when comparing the WL results of these two commonly performed BS techniques. Interestingly, except for the number of appointments kept, the set of factors associated with 1-PWL or 2-PWL in our series was distinct. In this context, we consider that our data may provide a framework that may help advance in the identification of factors associated with variable WL after BS. We would hypothesize factors associated with resistance to WL would potentially underlie the 1-PWL response. In contrast, factors facilitating weight regain would largely lie beneath 2-PWL response. We acknowledge that, unfortunately, we evaluated a very limited set of clinical factors precluding definite testing of these hypotheses. Thus, future studies are warranted to evaluate the association of these phenotypes with a comprehensive set of clinical [20–23], genetic [5, 24], or hormonal factors [22] potentially involved in the variable postsurgical response.

We acknowledge that our study has several limitations. As mentioned above, while we used criteria based on the literature, these criteria could be viewed as arbitrary in defining the WL response ensuing BS [19]. In fact, several clinicians in the field of BS would argue that resolution of comorbidities and quality of life is of greater relevance to the outcomes of BS than a WL above certain threshold [20]. Undoubtedly, we acknowledge the many health benefits of BS beyond WL [1, 25]. We fully endorse that multiple rather than single outcomes need to be considered when evaluating the overall health impact of BS [20]. Nonetheless, herein, we rather focused in WL as single outcome as WL after BS because of the relevance of sustained weight reduction for the resolution of obesity-associated comorbidities [2, 3], and the potential health burden associated with persistent obesity resulting from poor WL response or weight regain after BS. Second, albeit

the proportion of missing data in our series was comparable to that in previous studies in the field [13, 16, 17], we recognize this as limitation of our observational study. Importantly, at baseline, those lost to follow-up were not significantly different to those included in the study in the clinical characteristics that were independently associated with the different WL patterns. Third, we acknowledge that lack of randomization precludes definite conclusion of the comparisons between RYGB and SG. Finally, we acknowledge that we failed to provide a comprehensive analysis of the many factors potentially associated with the different WL phenotypes proposed in our analysis.

In summary, our analysis further illustrates the high inter-individual variability of the WL response at mid-term following BS. Within the limitations of lack of consensus definition, our data show that poor WL after RYGB and SG could be illustrated by two different patterns: (1) a primarily poor WL response pattern characterized by limited WL throughout follow-up encountered in approximately 5 % of subjects and at comparable rates following the two types of surgeries and (2) a secondarily poor WL pattern characterized by significant WL but subsequent weight regain leading to a final EWL < 50 % encountered in approximately 20 % of subjects. Importantly, our data suggest that at a median follow-up of 4.5 years, the 2-PWL response is more commonly associated with SG as compared to RYGB. Our data on the occurrence of poor WL by no means should be interpreted as overall poor outcome of BS. Nonetheless, we propose further studies aiming at better understanding of the different WL trajectories after BS may foster maximization of the health benefits of this therapeutic approach.

Acknowledgments This work was supported by a grant from the Residency Fellowship Program from the Hospital Clínic Universitari (Barcelona, Spain).

Authors' Contributions A. de H. and J.V. designed the study, analyzed the data, and wrote the manuscript. T.R. and A.J. analyzed the data and reviewed and edited the manuscript. A.L. and L.F. reviewed and edited the manuscript. J.V. is the guarantor of this work and as such, had full access to all the data in the studies, and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

Source of Funding This work was supported by a grant from the Fondo de Investigaciones Sanitarias (PI11/00892), Instituto de Salud Carlos III (Madrid, Spain), and European Funds for Regional Development (FEDER) from the European Union.

Conflict of Interest The authors have no conflict of interest to report relevant to this article.

References

- Sjöström L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial—a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med*. 2013;273(3):219–34.
- Courcoulas AP, Christian NJ, Belle SH, et al. Weight change and health outcomes at 3 years after bariatric surgery among individuals with severe obesity. *JAMA*. 2013;310(22):2416–25.
- Vidal J, Jiménez A. Diabetes remission following metabolic surgery: is GLP-1 the culprit? *Curr Atheroscler Rep*. 2013;15(10):357.
- Camasta S, Muscelli E, Gastaldelli A, et al. Long-term effects of bariatric surgery on meal disposal and β -cell function in diabetic and nondiabetic patients. *Diabetes*. 2013;62(11):3709–17.
- Sarzynski MA, Jacobson P, Rankinen T, et al. Associations of markers in 11 obesity candidate genes with maximal weight loss and weight regain in the SOS bariatric surgery cases. *Int J Obes (Lond)*. 2011;35(5):676–83.
- Adams TD, Davidson LE, Litwin SE, et al. Health benefits of gastric bypass surgery after 6 years. *JAMA*. 2012;308(11):1122–31.
- Himpens J, Dobbeleir J, Peeters G. Long-term results of laparoscopic sleeve gastrectomy for obesity. *Ann Surg*. 2010;252(2):319–24.
- Christou NV, Look D, Maclean LD. Weight gain after short- and long-limb gastric bypass in patients followed for longer than 10 years. *Ann Surg*. 2006;244(5):734–40.
- Mechanick JI, Kushner RF, Sugerman HJ, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery Medical guidelines for clinical practice for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient. *Endocr Pract*. 2008;14 Suppl 1:1–83.
- Vidal J, Ibarzabal A, Nicolau J, et al. Short-term effects of sleeve gastrectomy on type 2 diabetes mellitus in severely obese subjects. *Obes Surg*. 2007;17(8):1069–74.
- Morino R, Vidal J, Lacy AM, et al. Circulating peptide YY, weight loss, and glucose homeostasis after gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. *Ann Surg*. 2008;247(2):270–5.
- Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2004;292(14):1724–37.
- Edholm D, Svensson F, Näslund I, et al. Long-term results 11 years after primary gastric bypass in 384 patients. *Surg Obes Relat Dis*. 2013;9(5):708–13.
- Valezi AC, de Almeida MM, Mali Jr J. Weight loss outcome after Roux-en-Y gastric bypass: 10 years of follow-up. *Obes Surg*. 2013;23(8):1290–3.
- Trastulli S, Desiderio J, Guarino S, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy compared with other bariatric surgical procedures: a systematic review of randomized trials. *Surg Obes Relat Dis*. 2013;9(5):816–29.
- Diamantis T, Apostolou KG, Alexandrou A, et al. Review of long-term weight loss results after laparoscopic sleeve gastrectomy. *Surg Obes Relat Dis*. 2014;10(1):177–83.
- Prevot F, Verhaeghe P, Pequignot A, et al. Two lessons from a 5-year follow-up study of laparoscopic sleeve gastrectomy: persistent, relevant weight loss and a short surgical learning curve. *Surgery*. 2014;155(2):292–9.
- Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes—3-year outcomes. *N Engl J Med*. 2014;370(21):2002–13.
- van de Laar AW, Acherman YI. Weight loss percentile charts of large representative series: a benchmark defining sufficient weight loss challenging current criteria for success of bariatric surgery. *Obes Surg* 2013 Nov 14. [Epub ahead of print]
- Adams ST, Salhab M, Hussain ZI, et al. Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity: what are the preoperative predictors of weight loss? *Postgrad Med J*. 2013;89(1053):411–6.
- Hatoum IJ, Greenawalt DM, Cotsapas C, et al. Weight loss after gastric bypass is associated with a variant at 15q26.1. *Am J Hum Genet*. 2013;92(5):827–34.

22. Karmali S, Brar B, Shi X, et al. Weight recidivism post-bariatric surgery: a systematic review. *Ob Surg.* 2013;23:1922–33.
23. Song Z, Reinhardt K, Buzdon M, et al. Association between support group attendance and weight loss after Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis.* 2008;4:100–3.
24. Pedersen SD. The role of hormonal factors in weight loss and recidivism after bariatric surgery. *Gastroenterol Res Pract.* 2013;2013:528450.
25. Neff KJ, Chuah LL, Aasheim ET, et al. Beyond weight loss: evaluating the multiple benefits of bariatric surgery after roux-en-y gastric bypass and adjustable gastric band. *Obes Surg.* 2014;24(5):684–91.

Original 2.

de Hollanda A, Jiménez A, Corcelles R, Lacy A, Patrascioiu J y Vidal J

Gastrointestinal hormones and weight loss response after Roux-en-Y gastric bypass

Surg Obes Relat Dis. 2014 Sep-Oct;10(5):814-821



ELSEVIER



CrossMark

Surgery for Obesity and Related Diseases 10 (2014) 814–821

SURGERY FOR OBESITY
AND RELATED DISEASES

Original article

Gastrointestinal hormones and weight loss response after Roux-en-Y gastric bypass

Ana de Hollanda, M.D.^a, Amanda Jiménez, M.D.^a, Ricard Corcelles, M.D.^a,
Antonio M. Lacy, M.D., Ph.D.^{a,c}, Ioana Patrascioiu, M.D.^a, Josep Vidal, M.D., Ph.D.^{a,b,c,*}

^aObesity Unit, Hospital Clinic Universitari, Barcelona, Spain

^bCentro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Barcelona, Spain

^cInstitut d'Investigacions Biomèdiques August Pi Sunyer (IDIBAPS) Barcelona, Spain

Received November 2, 2013; accepted January 18, 2014

Abstract

Background: Mechanisms underlying variable weight loss (WL) response after Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) are poorly understood. The objective of this study was to compare gastrointestinal hormonal responses to meal intake, and fasting plasma concentrations of surrogate markers of enterocyte mass and bile acid effect between patients with failed (F-WL) or successful WL (S-WL) after RYGB.

Methods: Cross-sectional study including 30 nondiabetic patients, evaluated at ≥ 24 months after RYGB. Cases (F-WL; $n = 10$) and controls (S-WL; $n = 20$) were selected based on percent of excess WL (%EWL) $< 50\%$ or $\geq 50\%$ from 12 months onwards after surgery. Groups were matched for gender, age, presurgical BMI, and length of follow up. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1), peptide YY (PYY), GLP-2, and ghrelin responses to a meal challenge, and fasting plasma concentrations of citrulline and serum fibroblast growth factor 19 (FGF-19) were compared.

Results: F-WL patients presented lesser suppression of ghrelin (incremental area under the curve [iAUC]: F-WL -12490 ± 6530 versus S-WL -31196 ± 4536 $\text{pg} \times \text{mL}^{-1} \times \text{min}$; $P < .01$), and lesser increase in the GLP-1 (iAUC: F-WL 3354 ± 737 versus S-WL 5629 ± 542 $\text{pmol} \times \text{L}^{-1} \times \text{min}$; $P = .02$) but not in the PYY and GLP-2, response to meal intake. Citrulline concentrations were significantly correlated with time after surgery ($\rho = .537$; $P < .01$). However, citrulline was higher in S-WL compared to F-WL patients ($P < .05$). Serum FGF-19 concentration was similar between groups.

Conclusion: Although limited by the cross-sectional design, our data suggest a role of some gastrointestinal hormones as mediators of successful weight loss but argues against larger enterocyte mass after BS as determinant of failed weight loss after RYGB. (Surg Obes Relat Dis 2014;10:814–821.) © 2014 American Society for Metabolic and Bariatric Surgery. All rights reserved.

Keywords:

GLP-1; PYY; Ghrelin; Citrulline; GLP-1; FGF-19; Gastric bypass; Bariatric surgery; Metabolic surgery; Weight loss

This work was supported by a grant from the Fondo de Investigaciones Sanitarias (PI11/00892), Instituto de Salud Carlos III (Madrid, Spain), and European Funds for Regional Development (FEDER) from the European Union.

*Correspondence: Dr. Josep Vidal, Obesity Unit, Endocrinology and Diabetes Department Hospital Clínic Universitari, Villarroel 170, 08036 Barcelona, Spain.

E-mail: jovidal@clinic.ub.es

Bariatric surgery (BS) is the best available therapy to achieve significant and sustained weight loss in morbidly obese patients, but postsurgical weight loss varies widely and a sizable proportion of patients present a relatively poor response [1,2–5]. Although several factors have been proposed, factors underpinning variable weight loss after BS are not well established [4–7].

<http://dx.doi.org/10.1016/j.soard.2014.01.022>

1550-7289/© 2014 American Society for Metabolic and Bariatric Surgery. All rights reserved.

Several gastrointestinal modifications have been proposed as mediators of weight loss and weight loss maintenance after Roux-en-Y Gastric Bypass (RYGB), the most commonly performed BS technique [7–10]. Avoidance of contact of the gastric oxyntic glands with food has been implicated in the reduced production of the orexigenic hormone ghrelin after RYGB [7]. Accelerated gastric emptying has been shown to facilitate earlier nutrient arrival to the hindgut, resulting in enlarged secretion of the L-cell derived anorexigenic hormones glucagon like peptide 1 (GLP-1) and peptide YY (PYY) [11]. Changes in bile acids have also been implicated as mediators of weight loss after RYGB [10]. Fasting serum concentrations of fibroblast growth factor 19 (FGF-19), a factor primarily produced in the distal ileum upon activation of the transcription factor farnesoid X receptor by bile salts, have been reported elevated in RYGB patients [12]. Of note, in mice transgenic over expression of FGF-19 results in protection to diet-induced obesity [13], and treatment with FGF-19 results in weight loss [14]. Finally, rodent data have shown gut modifications after RYGB also include gut hypertrophy [15]. Although definite proof of gut hypertrophy in humans after RYGB is lacking, data derived from humans undergoing other surgical techniques suggest that gut adaptation occurs after BS in humans and could be implicated in the postsurgical plateauing of weight loss [16,17]. Interestingly GLP-2, an L-cell derived gastrointestinal hormone playing a physiologic role in the regulation of crypt turnover, has been found elevated after RYGB [15,18,19].

Against this background, we aimed at comparing the postsurgical response in gastrointestinal factors mentioned above between patients with failed (excess weight loss [EWL] <50%) or successful (EWL >50%) weight loss after RYGB [4]. We compared the response to meal intake of several gastrointestinal hormones known to influence appetite (GLP-1, PYY, ghrelin), and the fasting serum concentration of FGF-19 between our 2 study groups. Moreover, we assessed the gut hypertrophy component by comparing the fasting plasma concentrations of citrulline (a proposed biomarker of enterocyte mass and function in several diseases [20,21]), as well as the GLP-2 response to meal intake. Comprehensive evaluation of the several gastrointestinal related factors potentially implicated in the weight loss outcome after RYGB has seldom been reported, and factors associated with intestinal adaptation were not included in that analysis [9].

Methods

Cross-sectional case-control study including 30 patients out of the 597 who had underwent a standardized laparoscopic RYGB [22] at our institution between 2005 and 2009. Eligibility criteria included age 18 years or older, uncomplicated RYGB-surgery at least 24 months before evaluation, and stable weight (± 3 kg for at least 3 mo) at

evaluation. Exclusion criteria included diagnosis of type 2 diabetes mellitus (based on medical history or biochemical criteria) [23], history of bowel disease or previous gastrointestinal surgery. Cases ($n = 10$; failed weight loss group, F-WL), were selected based on a %EWL <50% from 12 months after RYGB up to the end of follow-up. Controls ($n = 20$; successful weight loss group, S-WL), were selected based on a %EWL $\geq 50\%$ from 12 months onwards after RYGB up to the end of follow-up and to match the F-WL group for gender, age, presurgical BMI, and length of follow-up. %EWL was calculated as previously reported [22]. The study was approved by our Institution's Ethics Committee (Reference 2013/8369), and written informed consent was obtained from all study participants.

Patients attended the research facility on a single occasion after an overnight fast. Patients were weighed and measured wearing light clothing. After insertion of a canula into the distal forearm, blood samples were withdrawn at baseline for plasma total GLP-1, GLP-2, total PYY, total ghrelin, citrulline, and serum FGF-19 determination. Patients were then asked to ingest a standard liquid mixed meal (SLMM; Isosource Energy, Novartis, Switzerland; containing 398 kcal, with 50% calories as carbohydrates, 15% as protein, and 35% as fat) over 5 minutes. Additional blood samples were obtained at 10, 30, 60, 90, and 120 minutes after meal ingestion for measurement of plasma total GLP-1, GLP-2, total PYY, and total ghrelin. Gastrointestinal hormones were measured with commercially available kits as previously reported [19,22,24]. The plasma concentration of citrulline was determined using reverse-phase ultra-high performance liquid chromatography (UHPLC; Shimadzu Serie LC-30 AD, SIL-30 AC, CTO-20 AC, SPD-20 A, Kyoto Japan), with both intra- and interassay coefficients of variation being <5%, and the reference range in healthy individuals being 18–60 $\mu\text{mol/L}$, and limit of detection being .001 $\mu\text{mol/L}$. Human serum FGF-19 was determined using an Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA, R&D Systems Inc, MN, USA) using the instructions provided by the manufacturer. Limit of detection of the assay is 3.35 pg/mL, both intra- and interassay coefficients of variation were <7%. Hunger, satiety, and fullness were assessed by means of visual analogue scale at the same time points as blood was drawn for hormonal measurements as previously reported [22].

Data are expressed as mean \pm standard deviation or median (interquartile range). Based on previous studies, sample size was calculated assuming a 40% difference in the response of PYY and GLP-1 to the SLMM challenge between the F-WL and S-WL groups, to obtain a statistical power of 80% assuming an alpha error of .05 [8]. The total area under the curve for gastrointestinal hormones, hunger, satiety, and fullness in response to the SLMM challenge were calculated using the trapezoidal method. The incremental area under the curve (iAUC) for the hormonal response was calculated as $(\text{AUC} - [120 \times \text{hormonal value}]$

at baseline]) and used for the comparison of the response to meal intake between groups accounting for potential differences in fasting plasma hormonal concentration. Analysis of covariance was used to compare quantitative variables between groups with age as covariate. The relationship between plasma citrulline, clinical, and hormonal variables was assessed by univariate-, partial-, and multivariate linear-regression analysis. Normality of evaluated variables was assessed using Kolmogorov test. Statistical analysis was performed using SPSS 17.0. Statistical significance was set at $P < .05$.

Results

As per selection criteria, gender, BMI distribution at baseline, and length of follow-up were comparable between F-WL and S-WL groups (Table 1). Likewise, age distribution was comparable although patients in the F-WL tended to be older ($P = .086$) (Table 1). A significantly different %EWL between study groups was already apparent at 4 months after RYGB (F-WL: 35.9 [27.4–39.5], S-WL: 49.0 [43.0–54.4]; $P = .01$) and present thereafter up to the last follow-up visit (F-WL: 38.9 [36.0–43.4], S-WL: 78.6 [58.6–93.4]; $P < .01$). Patients in the F-WL had lost respectively 43.2 (33.4–46.3), 37.4 (30.2–53.2), and 27.6 (18.2–38.8) of their excess weight at 12, 24, and 72 months after surgery. In contrast, patients in the S-WL group presented a %EWL of 85.5 (68.5–88.5), 75.7 (67.3–89.7),

and 68.8 (63.5–81.4), respectively, at the same study time points (all $P < .01$).

The response of gastrointestinal hormones to the SLMM challenge is shown in Table 1. Fasting GLP-1, GLP-2, and PYY did not differ between F-WL and S-WL groups. Likewise, no differences were found between study groups in fasting FGF-19. In contrast, fasting ghrelin was lower in the F-WL group ($P < .05$). Meal ingestion elicited a larger GLP-1 response ($P = .021$), and a larger suppression of the ghrelin response ($P = .03$) in the S-WL group. In contrast, neither PYY ($P = .40$), nor GLP-2 ($P = .13$) responses differed. Furthermore, a correlation was found between the iAUC of ghrelin and %EWL at the time of the meal test evaluation ($r = -.478$; $P = .01$). As shown in Table 1, differences between groups in the orexigenic (ghrelin) and anorexigenic (GLP-1) hormonal responses were not paralleled by differences in hunger, fullness, or satiety as assessed by means of visual analogue scale.

As shown in Fig. 1, in the entire cohort a significant correlation was found between plasma citrulline and time of postsurgical follow-up at the time of evaluation ($\rho: .537$, $P < .01$). Moreover, on simple correlation analysis a significant association was found between plasma citrulline and fasting GLP-1 ($\rho: .426$, $P = .02$), GLP-2 ($\rho: .553$, $P < .01$), ghrelin ($\rho: .527$, $P < .01$), as well as the iAUC of GLP-1 ($\rho: .430$, $P = .03$). Correlation between plasma citrulline and the iAUC of GLP-2 was close to significance ($\rho: .368$, $P = .06$). Partial correlation analysis showed the

Table 1
Clinical and biochemical characteristics, and hormonal and appetite response to a standardized meal challenge in the study participants

	S-WL (n = 20)	F-WL (n = 10)	P value
Gender: female/male (n/%)	15 (75%)/5 (25%)	8 (80%)/2 (10%)	.79
Age (yr)	43.1 ± 9.1	48.9 ± 6.8	.09
Roux-limb length (cm)*	180 (160–182.5)	5.3 ± .4	.382
Time after surgery at evaluation (yr)	4.8 ± 1.7	5.0 ± 2.2	.84
BMI before surgery (kg/m ²)	45.8 ± 6.1	46.9 ± 4.4	.64
BMI at evaluation (kg/m ²)	30.1 ± 4.0	39.9 ± 4.7	< .01
HbA1c before surgery (%)	4.8 ± .3	4.7 ± .3	.56
HbA1c at evaluation (%)	5.5 ± .3		.25
Fasting GLP-1 (pmol/L)	15.0 ± 1.1	14.7 ± 1.6	.85
iAUC GLP-1 (pmol × L ⁻¹ × min)	5629 ± 542	3354 ± 737	.02
Fasting GLP-2 (ng/mL)	6.8 ± .6	5.0 ± .9	.15
iAUC GLP-2 (ng × mL ⁻¹ × min)	1354 ± 256	658 ± 341	.13
Fasting PYY (pmol/L)	95.3 ± 9.3	105.6 ± 77.8	.55
iAUC PYY (pmol × L ⁻¹ × min)	22620 ± 3198	17736 ± 4604	.40
Fasting Ghrelin (pg/mL)	1193 ± 125	718 ± 180	.04
iAUC Ghrelin (pmol × L ⁻¹ × min)	-31196 ± 4536	-12490 ± 6530	.03
FGF-19 (pg/mL)	170.5 ± 42.1	156.1 ± 63.2	.63
Citrulline (μmol/L)	39.7 ± 2.8	29.3 ± 3.8	.045
AUC-VAS hunger (cm × min)*	170.8 (70.1–453.6)	192.5 (134.3–321.6)	.94
AUC-VAS fullness (cm × min)*	675.0 (383.6–836.0)	633.0 (555.9–992.3)	.36
AUC-VAS satiety (cm × min)*	767.3 (427.9–1043.6)	980.8 (726.6–1061.1)	.29

BMI = body mass index; FGF-19 = fibroblast growth factor 19; F-WL = failed weight loss; GLP-1 = glucagon like peptide-1; GLP-2 = glucagon like peptide-2; HbA1c = hemoglobin A1c; iAUC = incremental area under the curve after a standardized mixed meal challenge; PYY = peptide YY; S-WL = successful weight loss; VAS = visual analogue scale.

Data are expressed as estimated marginal means ± SD.

*median (interquartile range).

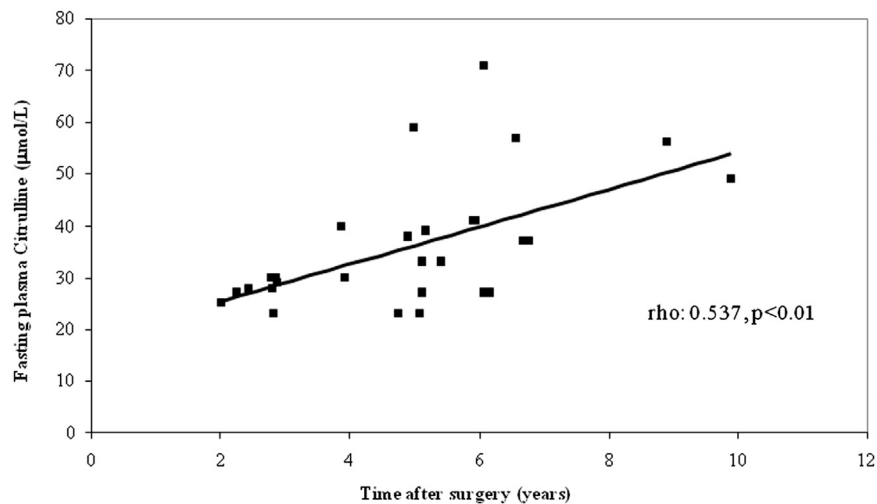


Fig. 1. Association between fasting plasma citrulline concentration and time after Roux-en-Y gastric bypass in the entire study cohort.

association between fasting plasma citrulline and time after surgery was independent of BMI ($r = .658$, $P < .01$). In multivariate linear regression analysis, time of postsurgical follow-up (β -coefficient: 2.63 [1.02–4.24], $P < .01$) and fasting ghrelin (β -coefficient .01 [.01–.02], $P < .01$) were the sole independent predictors of citrulline. Of note, plasma citrulline was higher in the S-WL group compared with the F-WL group (Table 1; $P < .05$).

Discussion

Data from this cross-sectional study show poor weight loss response (%EWL <50%) after RYGB is associated with decreased suppression of the orexigenic hormone ghrelin and limited response of the anorexigenic hormone GLP-1 to a meal challenge, but no difference in the anorexigenic hormone PYY response. In contrast, despite data on plasma citrulline suggests gut adaptation occurs after RYGB, gut hypertrophy does not appear to account for poor weight loss after this type of surgery. Likewise, our data do not support an effect of bile acids on FGF-19 as determinant of successful weight loss after RYGB.

Compensatory mechanisms involving gastrointestinal hormones participating in energy balance have been proposed to limit sustained weight loss after dietary interventions [25]. Although RYGB is associated with marked changes in gastrointestinal hormones favoring an anorectic state, a limited number of human studies have so far reported on the relationship between successful weight loss and the post-RYGB changes in gastrointestinal hormones associated with the control of appetite [8,9,26]. Le Roux et al. [8] found less pronounced GLP-1 and PYY responses to meal intake in poor-compared with good-weight loss responders at 2 years after RYGB. In contrast, Christou et al. [26] failed to find a significant association between pre- or postmeal plasma ghrelin concentration and the adequacy of weight loss at 3 years post-RYGB. Finally,

in a more comprehensive hormonal evaluation by Dirksen et al. [9], similar results to ours were reported at a mean of 19 months after RYGB. Good weight loss responders had a more anorectic postprandial hormonal profile consisting of an enlarged GLP-1 and more pronounced ghrelin suppression in response to a meal challenge. Interestingly, larger responses in other anorectic hormones, such as PYY and cholecystokinin, were not found in those with successful weight loss. Reasons for different hormonal responses among studies remain elusive. Differences in patient selection criteria, study design, surgical technique, or assays used could be implicated. The study design by Dirksen et al. [9] included multiple meals rather than a single meal approach preventing direct comparison with other studies. Differences in postprandial ghrelin concentration between the good- and poor-weight loss responders in the study by Christou et al. [26] may have been overlooked as plasma concentrations of the orexigenic hormone were only assessed before and at 2 hours after meal ingestion. Differences in the size of the gastric pouch or differences in the handling of the vagal nerve cannot be ruled as a confounding variable in the interpretation of the ghrelin data [27]. Finally, it could be argued the discordance between the GLP-1 and PYY response to meal intake in our study and that from Dirksen et al. is surprising as both hormones are co-localized in the same enteroendocrine cell type [28]. Although definite conclusion cannot be drawn from these studies, it could be hypothesized factors related with the type of nutrient stimuli used and the study design could be implicated.

As a whole, our data could be interpreted as supportive of a role of ghrelin and GLP-1 in the success of the weight loss response after RYGB. However, it should be acknowledged the cross-sectional design of our study and that from Dirksen does not allow discerning whether the observed difference in the hormonal response between the good- and poor-responders was secondary to different BMI between study groups, nor to establish a causative role. Data

supporting a role of ghrelin was recently reported in studies showing, as in our series, a correlation between the ghrelin suppression and the amount of weight loss at 12 months after surgery [29], or the association between polymorphisms in the ghrelin receptor and degree of weight loss achieved at 30 months after RYGB [30]. However, low-fasting ghrelin concentrations and blunted ghrelin responses to feeding have been reported in nonoperated obese patients [31]. Moreover, animal data has shown successful weight loss independent of ghrelin signaling after vertical sleeve gastrectomy, a type of surgery associated with marked suppression of ghrelin [32]. On the other hand, Le Roux et al. [8] elegantly demonstrated the inhibition of the GLP-1 and PYY response to meal intake after octreotide injection significantly affected appetite in RYGB-operated patients whereas it did not after adjustable gastric banding. Although these data would support GLP-1 as being involved in the weight loss response ensuing RYGB, in that study the effect of the subcutaneous injection of octreotide in good- or poor-weight loss responders to RYGB was not assessed. Furthermore, a key role of GLP-1 on weight loss after BS was questioned by a recent report on successful weight loss after vertical sleeve gastrectomy (a type of surgery associated with enlarged prandial GLP-1 response) in mice lacking GLP-1 receptor signaling [33].

In concordance with studies showing intestinal hypertrophy occurring after RYGB in mice [15,34], we found a significant correlation between plasma citrulline concentration and time after RYGB. Plasma citrulline is mainly derived from the synthesis of the amino acid by small-bowel enterocytes [20], and citrulline has been shown to be a marker of enterocyte mass in several clinical situations [20,21]. However, in contrast with what we had hypothesized, plasma citrulline was lower, rather than higher, in our study participants with failed weight loss. Larger citrulline concentrations in the successful weight loss group could not be attributed to differences in the prevalence of type 2 diabetes mellitus between groups [21], as we considered this as exclusion criterion. Interestingly, in simple correlation analysis we found a significant correlation between fasting GLP-2 and plasma citrulline concentration. Treatment with teduglutide, a GLP-2 analogue, over 24 weeks has recently been associated with significant increases in plasma citrulline concentration in patients with short bowel syndrome [35]. In our study, lack of association between GLP-2 and citrulline plasma concentration when time after surgery was taken into account could be interpreted as limitation of the analysis of the association between an integrated biomarker of enterocyte mass and a spot assessment of one of its potential determinants. The independent association between ghrelin and citrulline in multivariate linear regression analysis in our study warrants confirmation in future studies.

Finally, we failed to find a significant association between fasting FGF-19 and the weight loss response. Unfortunately,

lack of a presurgical data precluded confirmation in our study patients of previously published data on elevated FGF-19 serum levels after RYGB [12,36]. However, our data is in agreement with the recently reported lack of correlation between fasting FGF-19 plasma concentration and the amount of weight loss after RYGB [36].

We acknowledge the cross-sectional design of our study limits our ability to draw definite conclusions on the changes of the evaluated factors relative to the presurgical situation and on its role of in the weight loss response after RYGB. Furthermore, a limited sample size could have limited our ability to detect changes in appetite scores. Admittedly, the potential role of enterocyte mass was not assessed based on histologic analysis, and that of bile acids was restricted to FGF-19. Of note, RYGB has been associated with normalization of the blunted postprandial bile acid response associated with obesity [37]. Thus, additional studies are needed to definitely rule out a potential role of those factors on the weight loss outcome after RYGB [38,39]. Finally, we restricted analysis to a limited set of biological factors. Admittedly, demographic data likely to influence EWL such as socio economic status, number of attended postoperative follow up visits, and familial support were not taken into account [3,7].

Conclusion

In summary, our study suggests although does not definitely prove a role of some gastrointestinal hormones as mediators of a successful weight loss response after RYGB. In contrast, although our data suggest gut hypertrophy occurs after RYGB in humans, citrulline data argues against this being a determinant of successful weight loss response after this type of surgery. Similarly, our data does not support FGF-19 as associated with weight loss outcomes after RYGB. In an era of expanding BS as therapy for morbid obesity identifying factors associated with the significant proportion of failed weight loss is a priority. Such information could help clinicians perform better patient and/or surgical technique selection in the treatment of patients with morbid obesity.

Disclosures

The authors have no commercial associations that might be a conflict of interest in relation to this article.

Acknowledgment

The authors are thankful to Judith Viaplana for technical assistance

References

- [1] Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med* 2007;357:741–52.

- [2] Adams TD, Davidson LE, Litwin SE, et al. Health benefits of gastric bypass surgery after 6 years. *JAMA* 2012;308:1122–31.
- [3] Magro DO, Geloneze B, Delfini R, Pareja BC, Callejas F, Pareja JC. Long-term weight regain after gastric bypass: a 5-year prospective study. *Obes Surg* 2008;18:648–51.
- [4] Christou NV, Look D, Maclean LD. Weight gain after short- and long-limb gastric bypass in patients followed for longer than 10 years. *Ann Surg* 2006;244:734–40.
- [5] Puzifferri N, Nakonezny PA, Livingston EH, Carmody TJ, Provost DA, Rush AJ. Variations of weight loss following gastric bypass and gastric band. *Ann Surg* 2008;248:233–42.
- [6] Hatoum IJ, Stein HK, Merrifield BF, Kaplan LM. Capacity for physical activity predicts weight loss after Roux-en-Y gastric bypass. *Obesity (Silver Spring)* 2009;17:92–9.
- [7] Miras AD, Le Roux CW. Mechanisms underlying weight loss after bariatric surgery. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; Jul 9. <http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2013.119>.
- [8] Le Roux CW, Welbourn R, Werling M, et al. Gut hormones as mediators of appetite and weight loss after Roux-en-Y gastric bypass. *Ann Surg* 2007;246:780–5.
- [9] Dirksen C, Jørgensen NB, Bojsen-Møller KN, et al. Gut hormones, early dumping and resting energy expenditure in patients with good and poor weight loss response after Roux-en-Y gastric bypass. *Int J Obes (Lond)* 2013; Feb 19. <http://dx.doi.org/10.1038/ijo.2013.15>.
- [10] Pournaras DJ, Glicksman C, Vincent RP, et al. The role of bile after Roux-en-Y gastric bypass in promoting weight loss and improving glycaemic control. *Endocrinology* 2012;153:3613–9.
- [11] Dirksen C, Damgaard M, Bojsen-Møller KN, et al. Fast pouch emptying, delayed small intestinal transit, and exaggerated gut hormone responses after Roux-en-Y gastric bypass. *Neurogastroenterol Motil* 2013;25:346–e255.
- [12] Jansen PL, van Werven J, Aarts E, et al. Alterations of hormonally active fibroblast growth factors after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Dig Dis* 2011;29:48–51.
- [13] Tomlinson E, Fu L, John L, et al. Transgenic mice expressing human fibroblast growth factor-19 display increased metabolic rate and decreased adiposity. *Endocrinology* 2002;143:1741–7.
- [14] Fu L, John LM, Adams SH, et al. Fibroblast growth factor 19 increases metabolic rate and reverses dietary and leptin-deficient diabetes. *Endocrinology* 2004;145:2594–603.
- [15] Le Roux CW, Borg C, Wallis K, et al. Gut hypertrophy after gastric bypass is associated with increased glucagon-like peptide 2 and intestinal crypt cell proliferation. *Ann Surg* 2010;252:50–6.
- [16] Friedman HI, Chandler JG, Peck CC, Nemeth TJ, Odum SK. Alterations in intestinal structure, fat absorption and body weight after intestinal bypass for morbid obesity. *Surg Gynecol Obstet* 1978;146:757–67.
- [17] Murray ME, Franks G, Gazet J, Grundy A. Radiologic demonstration of small bowel adaptation following modified scopinaro procedure for morbid obesity. *Obes Surg* 1993;3:165–8.
- [18] Yusta B, Holland D, Waschek JA, Drucker DJ. Intestinal trophic glucagon-like peptide-2 (GLP-2) activates intestinal gene expression and growth factor-dependent pathways independent of the vasoactive intestinal peptide gene in mice. *Endocrinology* 2012;153:2623–32.
- [19] Romero F, Nicolau J, Flores L, et al. Comparable early changes in gastrointestinal hormones after sleeve gastrectomy and Roux-en-Y gastric bypass surgery for morbidly obese type 2 diabetic subjects. *Surg Endosc* 2012;26:2231–9.
- [20] Curis E, Crenn P, Cynober L. Citrulline and the gut. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007;10:620–6.
- [21] Verdam FJ, Greve JW, Roosta S, et al. Small intestinal alterations in severely obese hyperglycemic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:E379–83.
- [22] Morínigo R, Moizé V, Musri M, et al. Glucagon-like peptide-1, peptide YY, hunger, and satiety after gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1735–40.
- [23] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2013. *Diabetes Care* 2013;36(Suppl 1):S11–66.
- [24] Morínigo R, Casamitjana R, Moizé V, et al. Short-term effects of gastric bypass surgery on circulating ghrelin levels. *Obes Res* 2004;12:1108–16.
- [25] Sumithran P, Prendergast LA, Delbridge E, et al. Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss. *N Engl J Med* 2011;365:1597–604.
- [26] Christou NV, Look D, McLean AP. Pre- and post-prandial plasma ghrelin levels do not correlate with satiety or failure to achieve a successful outcome after Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg* 2005;15:1017–23.
- [27] Sundbom M, Holdstock C, Engström BE, Karlsson FA. Early changes in ghrelin following Roux-en-Y gastric bypass: influence of vagal nerve functionality? *Obes Surg* 2007;17:304–10.
- [28] Habib AM, Richards P, Rogers GJ, Reimann F, Gribble FM. Co-localisation and secretion of glucagon-like peptide 1 and peptide YY from primary cultured human L cells. *Diabetologia* 2013;56:1413–6.
- [29] Samat A, Malin SK, Huang H, Schauer PR, Kirwan JP, Kashyap SR. Ghrelin suppression is associated with weight loss and insulin action following gastric bypass surgery at 12 months in obese adults with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2013; May 16. <http://dx.doi.org/10.1111/dom.12118>.
- [30] Matzko ME, Argyropoulos G, Wood GC, et al. Association of ghrelin receptor promoter polymorphisms with weight loss following Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Obes Surg* 2012;22:783–90.
- [31] Engström BE, Ohrvall M, Sundbom M, Lind L, Karlsson FA. Meal suppression of circulating ghrelin is normalized in obese individuals following gastric bypass surgery. *Int J Obes (Lond)* 2007;31:476–80.
- [32] Chambers AP, Kirchner H, Wilson-Perez HE, et al. The effects of vertical sleeve gastrectomy in rodents are ghrelin independent. *Gastroenterology* 2010;138:144:50–52.
- [33] Wilson-Pérez HE, Chambers AP, Ryan KK, et al. Vertical sleeve gastrectomy is effective in two genetic mouse models of glucagon-like Peptide 1 receptor deficiency. *Diabetes* 2013;62:2380–5.
- [34] Saeidi N, Meoli L, Nestoridi E, et al. Reprogramming of intestinal glucose metabolism and glycemic control in rats after gastric bypass. *Science* 2013;341:406–10.
- [35] Jeppesen PB, Pertkiewicz M, Messing B, et al. Teduglutide reduces need for parenteral support among patients with short bowel syndrome with intestinal failure. *Gastroenterology* 2012;143:1473–81.
- [36] Gerhard GS, Styer AM, Wood GC, et al. A Role for Fibroblast Growth Factor 19 and Bile Acids in Diabetes Remission After Roux-en-Y Gastric Bypass. *Diabetes Care* 2013;36:1859–64.
- [37] Ahmad NN, Pfalzer A, Kaplan LM. Roux-en-Y gastric bypass normalizes the blunted post-prandial bile acid excursion associated with obesity. *Int J Obes* 2013;37:1553–9.
- [38] Kohli R, Bradley D, Setchell KD, Eagon JC, Abumrad N, Klein S. Weight loss induced by Roux-en-Y gastric bypass but not laparoscopic adjustable gastric banding increases circulating bile acids. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:E708–12.
- [39] Pournaras DJ, Le Roux CW. Are bile acids the new gut hormones? Lessons from weight loss surgery models. *Endocrinology* 2013;154:2255–6.

Original 3.

de Hollanda A, Casals G, Delgado S, Jiménez A, Viaplana J, Lacy A y Vidal J

Gastrointestinal Hormones and Weight Loss Maintenance Following Roux-en-Y Gastric Bypass

J Clin Endocrinol Metab. 2015 Dec;100(12):4677-84

Gastrointestinal Hormones and Weight Loss Maintenance Following Roux-en-Y Gastric Bypass

Ana de Hollanda, Gregori Casals, Salvadora Delgado, Amanda Jiménez, Judith Viaplana, Antonio M. Lacy, and Josep Vidal

Obesity Unit, Hospital Clinic Universitari (A.d.H., S.D., A.J., J.V., A.M.L.), Barcelona, Spain 08036; Center for Biological Diagnostics (G.C.), Hospital Clínic Universitari, Barcelona, Spain 08036; Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi Sunyer (S.D., A.M.L., J.V.), Barcelona, Spain 08036; and Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (J.P.), Barcelona, Spain 08036

Context: Factors underlying variable weight loss (WL) after Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) are poorly understood.

Objective: Our objective was to gain insight on the role of gastrointestinal hormones on poor WL maintenance (P-WLM) following RYGB.

Design and Patients: First, glucagon-like peptide-1 (GLP-1), peptide YY (PYY), and ghrelin responses to a standardized mixed liquid meal (SMLM) were compared between subjects with good WL (G-WL, $n = 32$) or P-WLM ($n = 22$). Second, we evaluated food intake (FI) following blockade of gut hormonal secretion in G-WL ($n = 23$) or P-WLM ($n = 19$) subjects. Finally, the impact of dietary-induced WL on the hormonal response in subjects with P-WLM ($n = 14$) was assessed.

Setting: This study was undertaken in a tertiary hospital.

Main Outcome Measures: In studies 1 and 3, the outcomes measures were the areas under the curve of gut hormones following a SMLM; in study 2, FI following subcutaneous injection of saline or octreotide were evaluated.

Results: P-WLM associated a blunted GLP-1 ($P = .044$) and PYY ($P = .001$) responses and lesser suppression of ghrelin ($P = .032$) following the SMLM challenge. On saline day, FI in the G-WL (393 ± 143 kcal) group was less than in the P-WLM (519 ± 143 Kcal; $P = .014$) group. Octreotide injection resulted in enlarged FI in both groups (G-WL: 579 ± 248 kcal, $P = .014$; P-WLM: 798 ± 284 Kcal, $P = .036$), but the difference in FI between groups remained ($P < .001$). In subjects with P-WLM, dietary-induced WL resulted in larger ghrelin suppression ($P = .046$), but no change in the GLP-1 or PYY responses.

Conclusion: Our data show gastrointestinal hormones play a role in the control of FI following RYGB, but do not support that changes in GLP-1, PYY, or ghrelin play a major role as determinants of P-WLM after this type of surgery. (*J Clin Endocrinol Metab* 100: 4677–4684, 2015)

Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) results in major long-term weight loss (WL) in morbidly obese subjects (1–6). However, great variability has been described in the amount and time course of postsurgical WL (2–6). In fact, after RYGB, a sizable proportion of patients experience a relative poor WL response characterized either

by lack of achievement of an excess weight loss (EWL) of at least 50% throughout follow-up or weight regain resulting in failure to maintain an EWL of 50% or more over time (6). Better understanding of factors underpinning variable WL following RYGB could potentially help ameliorate the outcomes of this surgical procedure.

ISSN Print 0021-972X ISSN Online 1945-7197

Printed in USA

Copyright © 2015 by the Endocrine Society

Received August 1, 2015. Accepted October 20, 2015.

First Published Online October 27, 2015

Abbreviations: AUC, area under the curve; BW, body weight; BMI, body mass index; EWL, excess weight loss; FI, food intake; GI, gastrointestinal; iAUC, incremental area under the curve; GLP-1, glucagon-like peptide-1; G-WL, good weight loss; Ob-control, obese control; P-WLM, poor weight loss maintenance; PYY, peptide YY; RYGB, Roux-en-Y gastric bypass; SMLM, standardized mixed liquid meal; VLCD, very-low-calorie diet; WL, weight loss.

The marked and sustained changes in the response to meal intake of several gastrointestinal (GI) hormones involved in energy balance occurring after RYGB have served as a basis to propose glucagon-like peptide-1 (GLP-1), peptide YY (PYY), and ghrelin as mediators of the appetite and weight modifications after this type of surgery (7–9). In a limited number of human studies, lower responses to meal intake of the GI anorectic hormones GLP-1 and PYY were found in subjects with poorer WL response after RYGB as compared to those with a good WL (G-WL) response (10–14). Although not consistently encountered, a better postsurgical WL response would also be favored by larger suppression of the orexigenic hormone ghrelin following meal intake (12–14). Nonetheless, because of its experimental design, such studies were limited to disentangling whether differences in the GI hormonal responses between G-WL and poor WL responders are causative for the different WL trajectories or are a secondary phenomenon. Indeed, blunted GI hormonal responses to feeding have been reported in nonoperated obese subjects as compared to nonobese individuals (15, 16). Moreover, only in one of those studies was a clear definition of the precise WL trajectory associated with the poorer WL outcome described (12). Thus, conclusions on whether different trajectories in subjects with limited WL after RYGB are differently associated with specific gut hormonal responses to meal ingestion could also not be drawn.

To gain further insight into the role of GI hormones in the WL response after RYGB, we conducted three separate studies. First, an association study comparing the GLP-1, PYY, and ghrelin responses to a standardized mixed liquid meal (SMLM) between subjects with G-WL or poor WL maintenance (P-WLM) postsurgical response. Second, to approach the potential causative role of differing hormonal responses, we examined the effect on food intake (FI) of the blockade of the secretion of GI hormones in G-WL or P-WLM responders. Finally, we evaluated the effect of dietary-induced WL on the GI hormonal response to an SMLM in subjects with P-WLM and nonoperated body mass index (BMI)-matched controls. We hypothesized P-WLM would be associated with a blunted GI hormonal response to SMLM intake. Moreover, we hypothesized that should such a blunted gut hormonal response to meal intake account for a larger FI in subjects with P-WLM compared to subjects with G-WL, differences in FI would be dampened upon blockade of the GI hormonal secretion. Finally and alternatively, we hypothesized that if the blunted GI hormonal response was a secondary to excessive BMI rather than causally linked to the P-WLM trajectory, the GI hormonal response to the SMLM challenge would improve following dietary-induced WL.

Subjects and Methods

Participants in our three case-control studies belong to a cohort of 597 patients that had undergone a standardized laparoscopic RYGB (17) at our institution between 2005 and 2009. A P-WLM response was adjudicated based on an EWL of 50% or more at the time of postsurgical nadir weight, but an EWL of less than 50% at the time of inclusion and a G-WL response if postsurgical EWL was at least 50% throughout follow-up. The percent EWL was calculated as previously reported (17). Eligibility criteria included age of at least 18 years, RYGB more 24 months before inclusion, and weight stability (± 3 kg) for at least 3 months before examination. A presurgical diagnosis of type 2 diabetes mellitus was considered as exclusion criteria. Patients with G-WL response (controls) for studies 1 and 2 were selected to match the P-WLM group for gender, age, presurgical BMI, and length of postsurgical follow-up. The control group for study 3 was composed of nonoperated subjects fulfilling the age, weight stability, absence of diabetes criteria mentioned previously, and with gender, age, and BMI distributions comparable to those in the P-WLM group. Our institutional research board approved the research protocols, and written informed consent was obtained from all study participants.

The 22 P-WLM and 32 G-WL subjects that volunteered to participate in case-control study 1 attended our research facility on a single occasion after an overnight fast. The main outcome variable for study 1 was the GLP-1, PYY, and ghrelin response to an SMLM (Isosource Energy [Nestlé]: 250 ml, 398 kcal, 50% from carbohydrate, 35% from fat, and 15% from protein) over 120 minutes that was assessed as previously reported (12). Nineteen of the 22 subjects with P-WLM and a matched group of G-WL responders ($n = 23$) participating in study 1 agreed to participate in study 2. For this study, subjects attended our research facilities on two occasions (7–10 days apart, and after an 8–10 hour fast) to undergo two experimental conditions in random order. Following 30 minutes' rest in the recumbent position with the backside of the bed inclined at 30°, patients received either 1 ml of 0.9% saline or 1 ml of a solution containing 100 μ g of octreotide sc. Beginning at 60 minutes after the sc injection, 50 ml of the same SMLM as in study 1 were offered to the subject at 5-minute intervals over 60 minutes. At each 5-minute interval throughout the test, participants were instructed by the research nurse to ingest the meal offered until experiencing complete satiety. If complete satiety occurred before test termination, offer of the SMLM was still continued at 5-minute intervals for up to 60 minutes. Cumulative FI in each experimental condition was the main variable of study 2. Additionally, patients were asked to rank hunger, fullness, and satiety every 5 minutes throughout the test using visual analog scales, as previously described (17). Venous blood samples were collected at –60 (time of the sc injection), 0 (before initiation of ingestion), and at 30 and 60 minutes thereafter for determination of GLP-1, PYY, ghrelin, and insulin. Finally, 14 of the P-WLM subjects in study 1 and 11 nonoperated obese controls were enrolled in study 3. The main variable of this study was the comparison of GLP-1, PYY, and ghrelin responses to an SMLM (ascertained using the same protocol as in study 1) in a weight-reduced state as compared to baseline. Following baseline assessment, patients were prescribed a very-low-calorie diet (VLCD) consisting of 800 kcal of a commercial semiliquid diet (Optisource plus, Nestlé) for 6 weeks. Medical check-up (including weight monitoring and diet

Table 1. Clinical Characteristics of the Participants in Study 1, and Corresponding Gut Hormonal Responses to a Standardized Meal Challenge

	G-WL (n = 32)	P-WLM (n = 22)	P Value
Gender [n/(% females)]	25 (78.1)	15 (68.2)	.305
Age (y)	42.4 ± 8.8	43.7 ± 10.0	.612
Time after surgery at evaluation (y)	5.6 ± 1.2	6.2 ± 1.1	.089
Roux-en-Y limb length (cm)	175 ± 16.3	177.3 ± 13.9	.595
BMI before surgery (kg/m ²)	45.5 ± 5.3	47.9 ± 5.5	.114
EWL at nadir (%)	91.7 ± 16.1	69.7 ± 12.2	<.001
Time to nadir weight (y)	2.0 ± 1.3	1.4 ± 0.5	.021
BMI at evaluation (kg/m ²)	29.2 ± 3.8	40.1 ± 4.0	<.001
EWL at evaluation (%)	80.2 ± 17.8	33.9 ± 10.8	<.001
Fasting GLP-1 (pmol/liter)	12.9 ± 5.3	13.8 ± 4.2	.511
iAUC GLP-1 (pmol × L ⁻¹ × min)	4764 ± 2060	3760 ± 1444	.044
Fasting PYY (pmol/liter)	99.0 ± 33.8	95.6 ± 25.3	.697
iAUC PYY (pmol × L ⁻¹ × min)	22 896 ± 10 963	14 092 ± 5529	.001
Fasting ghrelin (pg/mL)	1209 ± 575	761.9 ± 366	.003
iAUC ghrelin (pg × L ⁻¹ × min)	-26 048 ± 19 545	-12 981 ± 23 035	.032

Abbreviations: BMI, body mass index; EWL, excess weight loss; GLP-1, glucagon-like peptide-1; G-WL, good weight loss; iAUC, incremental area under the curve after standardized mixed meal challenge; P-WLM, poor weight loss maintenance; PYY, peptide YY.

Data are expressed as mean ± SD.

adherence) was performed weekly over the 6-week VLCD period by the same investigator (A.d.H.).

Blood samples obtained in each of the three studies were centrifuged immediately at +4 C after withdraw, and stored at -80 C until assayed. Human plasma total GLP-1, PYY, ghrelin (Glucagon-Like Peptide [Total] RIA Kit, Peptide YY [total] RIA Kit, Ghrelin RIA kit, respectively; all from Millipore) (studies 1, 2, and 3), and insulin (monoclonal immunoradiometric assay; Medgenix Diagnostics) (study 2) were measured, as previously reported (12, 18).

Statistical analysis

Data are expressed as mean ± SD or frequency, except where stated otherwise. The area under the curve (AUC) was calculated using the trapezoidal method. The incremental AUC (iAUC) for the hormonal response was calculated as [AUC - (120 × hormonal plasma concentration at baseline)]. In studies 1 and 3, comparison of the iAUC of gut hormones and visual analog scale-derived data was performed using Student's *t* test for independent- or paired-samples, as appropriate. In study 2, between-group comparison of cumulative FI and hormonal responses throughout the test in the two experimental conditions was performed using two-way ANOVA. Univariate and multivariate correlation analysis were performed in the whole group to assess the relationship between differences in FI in the octreotide day relative to the saline day (dependent variable) and the changes in the hormonal iAUC in the two conditions. Sample size for studies 1 and 2 was calculated to achieve at least 80% statistical power to test the expected effect size, and assuming an α error of 0.05. For study 1, we assumed a 40% difference in the response of PYY and GLP-1 to the SLMM challenge between groups (10). For study 2, we assumed a 25% larger FI in subjects in the P-WLM group in the saline condition (19) and a 100% difference in FI in the G-WL group on the day they received octreotide as compared to saline (10). Because the impact of a 6-week period of a VLCD on GI hormones in RYGB-operated subjects has not previously been reported, we considered study 3 a pilot study (no sample size calculation was attempted). Statistical significance was set at $P < .05$. Statistical analysis was performed using SPSS 20.0.

Results

Study 1: hormonal response to an SMLM in G-WL and P-WLM groups

As shown in Table 1, the G-WL and P-WLM groups did not differ in age, gender, presurgical BMI, or length of follow-up distributions. Per study design, the percentage EWL was larger in the G-WL as compared to the P-WLM group ($P < .001$). Fasting GLP-1 and PYY did not differ between groups, but fasting ghrelin was lower in the P-WLM group (Table 1). Meal ingestion elicited larger responses (iAUC) of the anorexigenic hormones GLP-1 and PYY and larger suppression of the orexigenic hormone ghrelin in G-WL responders as compared to those in the P-WLM group (Table 1).

Study 2: effect of the blockade of the secretion of GI hormones on FI in G-WL or P-WLM groups

Clinical features of participants in study 2 are shown in Table 2. As shown in Figure 1A, on saline day cumulative FI was significantly larger in the P-WLM group (519 ± 143 kcal) as compared to the G-WL group (393 ± 143 kcal; $P = .014$). As shown in Table 3, in the G-WL group, sc injection of octreotide was associated with marked reduction of the hormonal response to meal intake. Although heterogeneous at the individual level (Supplemental Figure 1), blunting of the hormonal response was associated with a significant increase in the amount of FI over 60 minutes in the G-WL group as compared to the saline condition (Figure 1A; FI 579 ± 248 kcal, $P = .014$). Two-way ANOVA showed octreotide resulted in similar flattening of the hormonal response in the P-WLM group (Table 3). However, because

Table 2. Clinical Characteristics of Participants in Study 2

	G-WL (n = 23)	P-WLM (n = 19)	P Value
Gender [n, (% females)]	18 (78.3)	13 (68.4)	.504
Age (y)	42.1 ± 10.0	43.9 ± 10.3	.565
BMI before surgery (kg/m ²)	45.6 ± 5.6	46.9 ± 5.0	.455
BMI at evaluation (kg/m ²)	28.7 ± 3.3	39.9 ± 4.0	<.001
Body weight at evaluation (kg)	78.1 ± 13.4	106.8 ± 13.4	<.001
%EWL at evaluation (%)	82.6 ± 16.1	31.8 ± 10.8	<.001
Time after surgery at evaluation (y)	6.0 ± 2.1	6.5 ± 1.1	.419
Roux-en-Y limb length (cm)	180.4 ± 12.2	178.0 ± 7.9	.440

Abbreviations: BMI, body mass index; EWL, excess weight loss; G-WL, good weight loss; P-WLM, poor weight loss maintenance.

Data are expressed as mean ± SD.

baseline ghrelin was lower in the P-WLM group, the iAUC of ghrelin on octreotide day was lower in cases compared to controls ($P = .003$). Yet, at the individual level (Supplemental Figure 1) in the P-WLM group, blunting of the hormonal response also resulted in enlarged cumulative FI (Figure 1A; FI 798 ± 284 kcal, $P = .036$). However, contrary to our hypothesis, cumulative FI in the P-WLM group remained significantly larger than that in G-WL responders ($P < .001$). Furthermore, the increase in FI between the saline and octreotide days was comparable between groups (G-WL, 187 ± 38 kcal; P-WLM, 238 ± 9 kcal; $P = .349$). Univariate and multivariate correlation analysis of the relationship between changes in FI (delta FI) and the changes in the hormonal response (delta iAUC for GLP-1, PYY, ghrelin, and insulin) in the two experimental conditions in the whole group yielded negative results (data not shown).

Additional analysis of cumulative FI over 60 minutes adjusted per the prevailing body weight (BW) in the two experimental conditions (Figure 1B) showed the two study groups presented comparable FI on saline day (G-WL, 5.1 ±

1.8 kcal/kg; P-WLM, 4.9 ± 1.6 kcal/kg; $P = .752$). Subcutaneous octreotide injection prompted larger BW-adjusted FI in G-WL (7.6 ± 3.8 kcal/kg, $P < .001$) and P-WLM (7.1 ± 2.5 kcal/kg, $P < .001$) subjects, with comparable increase in BW-adjusted FI between the saline and octreotide days ($P = .657$).

On saline day, satiety was lower in the P-WLM group ($P = .048$) (Supplemental Table 1). Octreotide injection was associated with reduced satiety in both groups, although it reached only marginal significance in the G-WL group ($P = .048$). A tendency toward reduced AUC fullness and increased hunger were also observed in both groups on octreotide day, although comparison did not yield statistically significant differences.

Study 3: hormonal response to an SMLM following dietary-induced WL

At baseline, despite similar BMI, SMLM ingestion elicited larger GLP-1 ($P < .001$) and PYY ($P < .001$) responses and larger suppression of ghrelin ($P = .05$) compared to the nonoperated obese controls (Ob-control) group (Figure 2). At the end of the 6-week VLCD period, subjects in the P-WLM and Ob-control groups had lost a comparable amount of weight (Table 4). In the P-WLM group, the iAUC of GLP-1 and PYY in response to the SMLM challenge increased slightly, albeit not significantly, following the VLCD intervention (respectively, $P = .600$ and $P = .279$). In contrast, in this group, dietary-induced WL was associated with increased fasting ghrelin (baseline, 761 ± 366 pg/mL; post-VLCD, 906 ± 411 pg/mL; $P = .003$) and larger SMLM-induced ghrelin suppression (baseline, -12 981 ± 23 035 pg × L⁻¹ × minutes, post-VLCD:

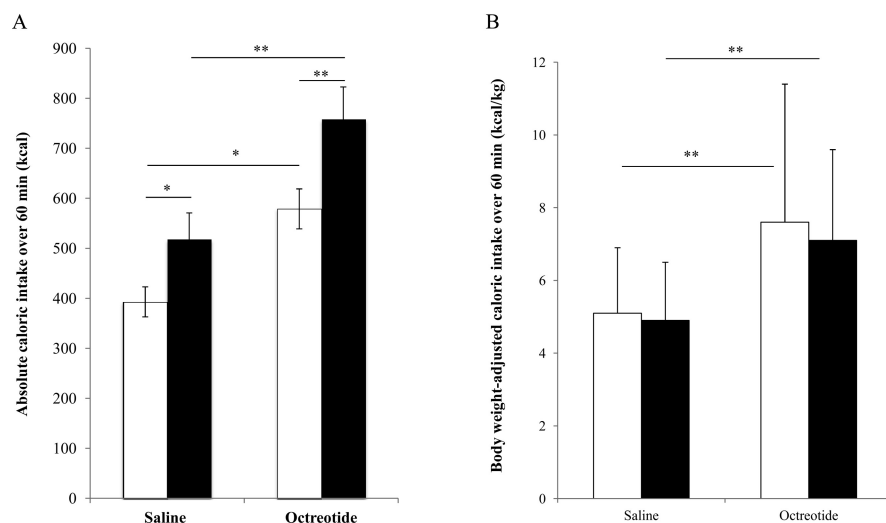


Figure 1. Cumulative caloric intake (A) and body weight-adjusted caloric intake (B) over 60 minutes following sc injection of 0.9% saline or octreotide in participants in study 2. Open bars, good weight loss group; black bars, poor weight loss maintenance group. * $P < .05$; ** $P < .01$. Data are expressed as mean ± SE.

Table 3. Gut Hormonal Responses to a Standardized Meal Challenge Following sc Injection of Saline or Octreotide in of Study 2 Participants

	G-WL (n = 23)		P-WLM (n = 19)		P Value		
	Saline	Octreotide	Saline	Octreotide	P_{group}	$P_{\text{octreotide}}$	$P_{\text{octreotide} * \text{group}}$
GLP-1 (pmol/liter) –60'	13.3 ± 9.1	11.2 ± 5.3	16.4 ± 9.2	18.1 ± 8.6	.034	.780	.103
0'	10.8 ± 5.9	10.2 ± 5.9	17.4 ± 10.6	18.2 ± 10.7			
30'	82.0 ± 38.9	15.0 ± 9.5	79.2 ± 34.8	19.0 ± 12.1			
60'	47.8 ± 29.5	19.4 ± 10.2	65.9 ± 29.5	21.8 ± 8.6			
iAUC GLP-1 (pmol × L ⁻¹ × min)	2466 ± 1277	191 ± 478	2672 ± 1189	83.6 ± 34.1	.661	<.001	.283
PYY (pmol/liter) –60'	96.3 ± 20.4	100 ± 33.2	108.6 ± 35.7	153 ± 216	.179	.280	.358
0'	84.9 ± 16.9	82.9 ± 25.2	91.1 ± 30.3	82.7 ± 17.7			
30'	386 ± 197	81.2 ± 21.4	296 ± 120	86.5 ± 32.1			
60'	328 ± 176	90.6 ± 18.5	351 ± 151	87.4 ± 30.1			
iAUC PYY (pmol × L ⁻¹ × min)	11 651 ± 7995	–1489 ± 1556	8493 ± 5219	–6185 ± 19 290	.097	<.001	.728
Ghrelin (pg/mL) –60'	1027 ± 302	1116 ± 347	838 ± 349	751 ± 329	.003	.854	.124
0'	967 ± 324	781 ± 221	811 ± 364	607 ± 274			
30'	763 ± 187	717 ± 205	701 ± 210	550 ± 184			
60'	684 ± 175	639 ± 156	583 ± 174	503 ± 195			
iAUC ghrelin (pg × L ⁻¹ × min)	–15 784 ± 24 309	–34 216 ± 18 238	–9077 ± 1501	–16 257 ± 17 093	.009	<.001	.171
Insulin (mU/liter) –60'	6.1 ± 2.9	6.5 ± 3.6	11.2 ± 3.3	12.6 ± 4.5	<.001	.143	.456
0'	4.2 ± 1.7	1.1 ± 1.2	35.5 ± 70.2	1.9 ± 2.2			
30'	249 ± 286	4.6 ± 4.5	308 ± 368	14.9 ± 34.6			
60'	237 ± 246	18.2 ± 14.9	461 ± 337	23.9 ± 18.6			
iAUC insulin (mU × L ⁻¹ × min)	10 670 ± 11 264	–126 ± 492	16 632 ± 17 096	–238 ± 1265	.197	<.001	.185

Abbreviations: GLP-1, glucagon-like peptide-1; G-WL, good weight loss; iAUC, incremental area under the curve after standardized mixed meal challenge; P_{group} , comparison of hormonal values between G-WL and P-WLM group on saline day; $P_{\text{octreotide}}$, effect of octreotide on the hormonal parameters compared to the saline condition in the whole group; $P_{\text{octreotide} * \text{group}}$, comparison of the effect of octreotide between study groups; P-WLM, poor weight loss maintenance; PYY, peptide YY.

Data are expressed as mean ± SD.

–23 476 ± 17 039 pg × L⁻¹ × minutes; $P = .046$). In the Ob-control group, WL was associated with a nonstatistically significant increase in the iAUC of GLP-1 ($P = .110$), a significant increase in the iAUC of PYY (baseline, 531 ± 1691 pmol × L⁻¹ × min; post-VLCD, 3715 ± 6079 pmol × L⁻¹ × minutes; $P = .003$), and larger suppression of ghrelin (baseline, –3524 ± 11 512 pg × L⁻¹ × minutes; post-VLCD, –12 867 ± 16 459 pg × L⁻¹ × minutes; $P = .013$) in response to the SMLM challenge. The relative changes in the hormonal responses to meal intake associated with the weight-reduced state were comparable between groups (data not shown).

Discussion

As in previous studies, our data show an association between limited WL after RYGB and a less anorexigenic GI hormonal profile. However, our experimental paradigm evaluating FI following saline or octreotide sc injection in groups of subjects with differing WL trajectories argues against changes in GI hormones playing a causative role in poor WL maintenance after RYGB.

An association between successful WL after RYGB and an overall GI hormonal response favoring an anorectic state has previously been reported (10–14). However, because only in one of those studies clear definitions of the WL trajectory were taken into account (12), conclusions on whether different WL trajectories are associated with

different gut hormonal profile could not be drawn. Here, we reported limited GLP-1 and PYY responses together with blunted suppression of the ghrelin response to a SMLM challenge in subjects presenting with P-WLM, defined as successful WL at postsurgical nadir weight but with substantial subsequent weight regain resulting in EWL <50% at the time of evaluation. Although direct comparison was not attempted, the impairment of the GI hormonal response in subjects with P-WLM was of similar magnitude to that previously reported by our group in subjects failing to achieve an EWL higher than 50% throughout follow-up after RYGB (12). Therefore, it could be argued that, although associated with the magnitude of WL, the role of variable GI hormonal response to meal intake as a determinant of variable WL trajectories ensuing RYGB is not supported by our data.

To gain insight in the potential causative role of attenuated GLP-1, PYY, and ghrelin response on limited WL maintenance after RYGB, in our study 2 we evaluated the effect of the blockade of the secretion of GI hormones on FI. In a previous study using a similar approach, Le Roux et al elegantly demonstrated that pharmacologic inhibition of gut hormone release resulted in an increase in FI in RYGB subjects, but not in subjects that had undergone gastric banding (10). Accordingly, it was concluded GI hormones significantly contributed to the mechanisms of appetite reduction and weight loss after RYGB surgery, but not after gastric banding. However, although direct

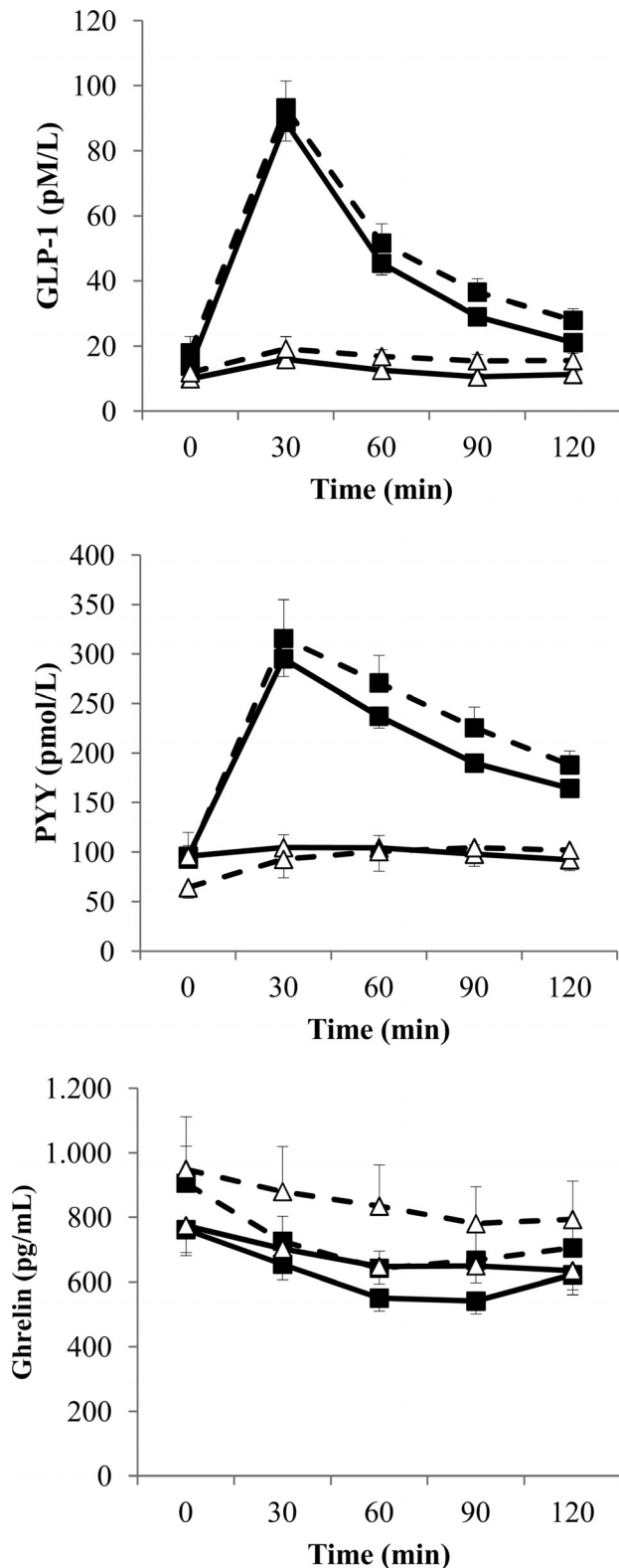


Figure 2. Glucagon like peptide-1 (GLP-1), peptide YY, and ghrelin responses to a standardized meal challenge in participants in study 3. Black squares, poor weight loss maintenance group; open triangles, nonoperated obese controls; solid line, before initiation of a very-low-calorie diet; dashed line, at the end of the 6-week VLCD intervention. Data are expressed as mean \pm SE.

comparison of FI between subjects with good or limited WL after RYGB following octreotide administration was not attempted, the potential causative role of gut hormones on the magnitude of post-RYGB WL was not investigated. In the study reported here, subjects with G-WL increased their FI by 50% and presented an upward shift of the time course of cumulative FI (data not shown) and lesser satiety throughout the test in the somatostatin day as compared to the saline day. Thus, our data endorse the conclusion by Le Roux et al on the contribution of gut hormones to the regulation of appetite after RYGB (10). However, our data in subjects with P-WLM argue against gut hormones playing a critical role in the WL pattern after this type of surgery. As expected, on saline day, subjects in the P-WLM group presented larger FI as compared to subjects with G-WL response (19). However, comparable inhibition of gut hormone responses in both groups did not result in equation or attenuation of the differences in FI between groups under both experimental conditions. Arguably, despite similar impact of octreotide on the ghrelin response to meal intake, ghrelin levels on octreotide day were higher in the P-WLM group. Nevertheless, correlation analysis failed to unravel a significant single-hormone contribution to the change in FI in the octreotide day compared to the saline day in the whole cohort.

To our knowledge, our study is first in evaluating the causal role of GI hormones on the WL response to RYGB in humans. A key role of GLP-1 on WL loss following RYGB as well as sleeve gastrectomy was questioned by a recent report on successful WL in mice lacking GLP-1 receptor signaling (20, 21). Admittedly, anatomical modifications associated with sleeve gastrectomy are different from those after RYGB, but both surgeries result in comparable WL and similar modifications in the GI hormonal profile (22). On the other hand, Chandarana et al reported failure of RYGB to elicit short-term (10 days) significant WL in PYY-deficient mice (23). Although data were interpreted as supportive of a key role of PYY in mediating early postoperative WL, long-term data on this mouse model have not been reported. Finally, although not reported following RYGB, it has been shown the effects of sleeve gastrectomy on BW are comparable in ghrelin-deficient and wild-type mice (24). Within the limitations of data derived from the previously mentioned knockout models (ie, potential presence of compensatory development changes; interference of a single GI hormonal system rather than on the combined hormonal changes occurring after RYGB) (25), we believe results could be interpreted as supportive of our findings in humans.

Differences in GI hormonal profile could alternatively be viewed as secondary to differences in the BMI distribution between G-WL and P-WLM responders. Arguably,

Table 4. Baseline Clinical Characteristics of Participants in Study 3 and Changes in BW After 6 Weeks of a VLCD

	P-WLM (n = 14)	Ob-Controls (n = 11)	P Value
Gender [n, (% females)]	9 (64)	9 (84)	.157
Age (y)	43.6 ± 9.7	45.8 ± 6.4	.112
BMI at baseline (kg/m ²)	40.3 ± 3.9	42.4 ± 4.9	.098
BW at baseline (kg)	109.1 ± 14.4	111.2 ± 15.1	.196
Weight loss relative to baseline (kg)	8.8 ± 4.1	9.4 ± 3.3	.674
Weight loss relative to baseline (%)	7.9 ± 2.6	8.1 ± 3.4	.821
BMI at the end of 6-week VLCD (kg/m ²)	37.7 ± 4.4	38.8 ± 4.8	.687
Adherence (%)	99.7 ± 0.8	98.5 ± 3.5	.236

Abbreviations: BMI, body mass index; BW, body weight; Ob-controls, obese nonoperated controls; P-WLM, poor weight loss maintenance; VLCD, very-low-calorie diet.

Data are expressed as mean ± sd.

a lesser anorexigenic hormonal profile would favor an adaptive response facilitating the larger energy intakes required to fill the larger energy demands because of larger BMIs in subjects with P-WLM. In fact, when FI was adjusted per BW in our study 2 participants, no differences were found between the G-WL and P-WLM groups in the saline condition. Nonetheless, under this scenario, expectations would be that 1) similar blunting of the hormonal response by means of octreotide would prompt lesser BW-adjusted FI and/or lesser incremental BW-adjusted FI relative to the saline condition in P-WLM relative to G-WL responders, and 2) VLCD-induced WL would result in enlarged GLP-1 and PYY responses as well as improved ghrelin suppression in the P-WLM group. Unfortunately, none of these expectations could be demonstrated in our studies. Although improved ghrelin suppression in response to meal intake following VLCD-induced WL in our P-WLM participants in study 3 could be interpreted as supportive of our alternative working hypothesis, lack of significant changes in the GLP-1 and PYY responses would challenge this view. To the best of our knowledge, this is the first study evaluating the impact of BW reduction on the gut hormonal response in subjects with poor WL after bariatric surgery. As expected, in our study 3, gut hormonal responses were larger in the RYGB-operated group as compared to matched Ob-controls (26). However, gut hormonal changes associated with dietary-induced WL were of similar magnitude in both groups. The effect of various WL interventions on ghrelin, GLP-1, and PYY responses to FI in nonoperated obese subjects remains unclear (26–31). Unfortunately, following the 6-week VLCD period, subjects in our P-WLM group did not achieve a BMI comparable to those with a G-WL response. Taken as a whole, we deem our data inconclusive to answer the question of the impact of increased BMI on the relatively impaired gut hormonal response in subjects with P-WLM after RYGB.

We acknowledge that our study is not without limitations. First, the cross-sectional design of study 1 does not

allow analysis of temporary postsurgical changes in hormonal response in subjects with P-WLM compared to subjects with G-WL (31). Whether weight regain was preceded by attenuated hormonal responses at the time of nadir weight was not ascertained. Second, we did not measure orocecal transit time or gastric emptying. Because variability in gastrointestinal transit time has been associated with the magnitude of the post-RYGB gut hormonal response (17), it cannot be ruled that this played a role in our findings. Third, it could be argued that a non-specific inhibitor of gut hormonal release was used in study 2. Thus, although GLP-1, PYY, and ghrelin responses were determined, we may have missed the effect of octreotide on other GI hormones with potential effects on FI. However, because the impact of gut hormones on appetite after RYGB is likely the result of simultaneous changes in several hormones (7–9), we consider the analysis of FI using a somatostatin analog as a strength of our study. Finally, as mentioned previously, the amount of WL achieved or the attained BMI in our participants in pilot study 3 could have hampered our ability to detect an effect on the GI hormonal response to meal challenge in the weight-reduced state.

In summary, our data show GI hormones play a role in the control of FI following RYGB during a laboratory test meal paradigm. However, our data do not support, under these experimental conditions, that changes in GLP-1, PYY, or ghrelin play a major role as determinants of larger FI in subjects with P-WLM after RYGB surgery. Thus, further studies are warranted to disentangle the mechanisms underpinning the different trajectories encompassed in variable WL after RYGB (3, 12). It has been suggested bile acids and gut microbiota could play roles (32, 33), but the relative importance of these factors on the magnitude of post-RYGB WL or subsequent weight regain has yet to be evaluated. Understanding the factors associated with variable WL after RYGB is of utmost relevance because it could help obtain better results in bariatric surgery patients.

Acknowledgments

Address all correspondence and requests for reprints to: Josep Vidal, Obesity Unit, Endocrinology and Nutrition Department, Hospital Clínic Universitari, Villarroel 170, 08036 Barcelona, Spain. E-mail: jovidal@clinic.ub.es.

This work was supported by a grant from the Fondo de Investigaciones Sanitarias (PI11/00892) from the Instituto de Salud Carlos III (Madrid, Spain), the European Funds for Regional Development from the European Union, and the Emilio Letang postresidency award from the Hospital Clínic (Barcelona, Spain).

Disclosure Summary: The authors have nothing to disclose.

References

- Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med*. 2007;357:741–752.
- Adams TD, Davidson LE, Litwin SE, et al. Health benefits of gastric bypass surgery after 6 years. *JAMA*. 2012;308:1122–1131.
- Christou NV, Look D, Maclean LD. Weight gain after short- and long-limb gastric bypass in patients followed for longer than 10 years. *Ann Surg*. 2006;244:734–740.
- Sarzynski MA, Jacobson P, Rankinen T, et al. Associations of markers in 11 obesity candidate genes with maximal weight loss and weight regain in the SOS bariatric surgery cases. *Int J Obes (Lond)*. 2011;35:676–683.
- Courcoulas AP, Christian NJ, Belle SH, et al. Weight change and health outcomes at 3 years after bariatric surgery among individuals with severe obesity. *JAMA*. 2013;310:2416–2425.
- de Hollanda A, Ruiz T, Jiménez A, Flores L, Lacy A, Vidal J. Patterns of weight loss response following gastric bypass and sleeve gastrectomy. *Obes Surg*. 2015;25:1177–1183.
- Cummings DE, Overduin J, Shannon MH, Foster-Schubert KE. 2004 ABS Consensus Conference. Hormonal mechanisms of weight loss and diabetes resolution after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2005;1:358–368.
- Miras AD, le Roux CW. Mechanisms underlying weight loss after bariatric surgery. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10:575–584.
- Holst JJ. Enteroendocrine secretion of gut hormones in diabetes, obesity and after bariatric surgery. *Curr Opin Pharmacol*. 2013;13:983–988.
- Le Roux CW, Welbourn R, Werling M, et al. Gut hormones as mediators of appetite and weight loss after Roux-en-Y gastric bypass. *Ann Surg*. 2007;246:780–785.
- Dirksen C, Jørgensen NB, Bojsen-Møller KN, et al. Gut hormones, early dumping and resting energy expenditure in patients with good and poor weight loss response after Roux-en-Y gastric bypass. *Int J Obes (Lond)*. 2013;39:834–841.
- de Hollanda A, Jiménez A, Corcelles R, Lacy AM, Patrascioiu I, Vidal J. Gastrointestinal hormones and weight loss response after Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis*. 2014;10:814–819.
- Christou NV, Look D, McLean AP. Pre- and post-prandial plasma ghrelin levels do not correlate with satiety or failure to achieve a successful outcome after Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg*. 2005;15:1017–1023.
- Gerner T, Johansen OE, Olufsen M, Torjesen PA, Tveit A. The post-prandial pattern of gut hormones is related to magnitude of weight-loss following gastric bypass surgery: a case-control study. *Scand J Clin Lab Invest*. 2014;74:213–218.
- Holst JJ. Incretin hormones and the satiation signal. *Int J Obes (Lond)*. 2013;37:1161–1168.
- Engström BE, Ohrvall M, Sundbom M, Lind L, Karlsson FA. Meal suppression of circulating ghrelin is normalized in obese individuals following gastric bypass surgery. *Int J Obes (Lond)*. 2007;31:476–480.
- Morínigo R, Moizé V, Musri M, et al. Glucagon-like peptide-1, peptide YY, hunger, and satiety after gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:1735–1740.
- Jiménez A, Casamitjana R, Flores L, Delgado S, Lacy A, Vidal J. GLP-1 and the long-term outcome of type 2 diabetes mellitus after Roux-en-Y gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. *Ann Surg*. 2013;257:894–849.
- Freire RH, Borges MC, Alvarez-Leite JI, Toulson Davisson Correia MI. Food quality, physical activity, and nutritional follow-up as determinant of weight regain after Roux-en-Y gastric bypass. *Nutrition*. 2012;28:53–58.
- Ye J, Hao Z, Mumphy MB, Townsend RL, et al. GLP-1 receptor signaling is not required for reduced body weight after RYGB in rodents. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2014;306:R352–R362.
- Wilson-Pérez HE, Chambers AP, Ryan KK, et al. Vertical sleeve gastrectomy is effective in two genetic mouse models of glucagon-like peptide 1 receptor deficiency. *Diabetes*. 2013;62:2380–2385.
- Peterli R, Wölnerhanssen B, Peters T, et al. Improvement in glucose metabolism after bariatric surgery: comparison of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and laparoscopic sleeve gastrectomy: a prospective randomized trial. *Ann Surg*. 2009;250:234–241.
- Chandarana K, Gelegen C, Karra E, et al. Diet and gastrointestinal bypass-induced weight loss: the roles of ghrelin and peptide YY. *Diabetes*. 2011;60:810–818.
- Chambers AP, Kirchner H, Wilson-Perez HE, et al. The effects of vertical sleeve gastrectomy in rodents are ghrelin independent. *Gastroenterology*. 2013;144:50–52.
- Schmidt JB, Gregersen NT, Pedersen SD, et al. Effects of PYY3–36 and GLP-1 on energy intake, energy expenditure, and appetite in overweight men. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2014;306: E1248–E1256.
- Laferrière B, Teixeira J, McGinty J, et al. Effect of weight loss by gastric bypass surgery versus hypocaloric diet on glucose and incretin levels in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:2479–2485.
- Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med*. 2002;346:1623–1630.
- Martins C, Kulseng B, King NA, Holst JJ, Blundell JE. The effects of exercise-induced weight loss on appetite-related peptides and motivation to eat. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:1609–1616.
- Seimon RV, Taylor P, Little TJ, et al. Effects of acute and longer-term dietary restriction on upper gut motility, hormone, appetite, and energy-intake responses to duodenal lipid in lean and obese men. *Am J Clin Nutr*. 2014;91:24–34.
- Verdich C, Toubro S, Buemann B, Madsen JL, Holst JJ, 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.
- Sumithran P, Prendergast LA, Delbridge E, et al. Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss. *N Engl J Med*. 2011;365:1597–1604.
- Flynn CR, Albaugh VL, Cai S, et al. Bile diversion to the distal small intestine has comparable metabolic benefits to bariatric surgery. *Nat Commun*. 2015;6:7715.
- Sweeney TE, Morton JM. Metabolic surgery: action via hormonal milieu changes, changes in bile acids or gut microbiota? A summary of the literature. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2014;28:727–740.

1. RESUMEN DE RESULTADOS Y RESULTADOS ADICIONALES.

1.1. Variabilidad en la pérdida de peso y trayectorias ponderales.

En el original 1, respondemos al objetivo 1 en el contexto del primer apartado de la hipótesis de trabajo. En este estudio hemos estudiado la pérdida de peso de una cohorte de 658 pacientes operados mediante BPG (70%) y GV (30%) con un seguimiento de casi 5 años. En ellos hemos descrito la variabilidad de la evolución ponderal utilizando distintos parámetros (media \pm desviación estándar, rango) en distintos momentos de la evolución post-quirúrgica. Así en el momento del nadir la pérdida de peso fue de $81,3 \pm 19,2\%$ (rango: 12,4 a 142,8%), siendo similar para ambas BPG y GV tras ajustar por las variables por las que diferían pre-quirúrgicamente los pacientes sometidos a cada una de las técnicas (género, edad, IMC, DM2, HTA y tiempo de seguimiento). Como promedio nuestros pacientes presentaron el nadir de pérdida de peso a los $23,7 \pm 15,7$ (rango: 3,8 a 97,4) meses tras la cirugía. Al final del seguimiento la PP fue de $65,3 \pm 22,8$ (rango: -22 a 142,8)%. La reganancia de peso fue menor tras BPG que tras la GV $8,1 \pm 6,8$ (rango: 0 a 43) Kg vs. $10,2 \pm 10,6$ (rango: 0 a 64) Kg respectivamente. En base a un criterio usado en la literatura para la definición del éxito de la cirugía hemos establecido tres trayectorias ponderales diferentes que consideramos pueden tener significación clínica. Una es la trayectoria de éxito de la CB a la que hemos definido como un $\%EPP \geq 50$ en el nadir del peso y mantenido a lo largo de todo el seguimiento. En nuestra serie este grupo está formado por 3 de cada 4 individuos. Las otras dos son de fracaso quirúrgico. A una de ellas la hemos llamado fracaso primario (FP), en este grupo la PP es menor al $\%EPP < 50$ durante todo el seguimiento. El FP está presente en casi 5% de la cohorte. A la otra la hemos llamado fracaso secundario (FS), en tanto que en el nadir de peso si se alcanza un $\%EPP > 50$, pero la reganancia ponderal posterior conlleva que el $\%EPP$ al final del seguimiento sea por debajo del 50%. En esta trayectoria estarían 1 de cada 5 individuos de nuestra cohorte. Es importante señalar que si bien en nuestra serie tomamos el nadir de peso como el peso mínimo tras la CB fuera cual fuera el momento en que se observara, la clasificación en trayectorias no se hubiese modificado prácticamente en ningún caso de haber usado el valor de peso a los 12 meses tras la cirugía en lugar del peso al nadir real.

De entre los factores clínicos que hemos evaluado en nuestra serie encontramos una asociación entre la trayectoria FP y el diagnóstico pre-quirúrgico de DM2 (OR:2,4), un mayor IMC preoperatorio (OR:1,06) y un menor cumplimiento de las visitas de seguimiento (OR:0,98). En el caso del FS, la GV y el un menor IMC pre-quirúrgico fueron

los predictores asociados, con OR de 1,77 y 0,97 respectivamente. En el análisis de supervivencia el FS se presentaba con mayor frecuencia y de forma más precoz en los operados mediante GV que tras el BPG. Como complemento a la figura presentada en el artículo original, en la Figura 5 mostramos las trayectorias ponderales descritas en nuestro estudio separadamente para sujetos sometidos BPG o GV.

Figura 5A. Patrones de pérdida de peso tras el bypass gástrico. Original 1.

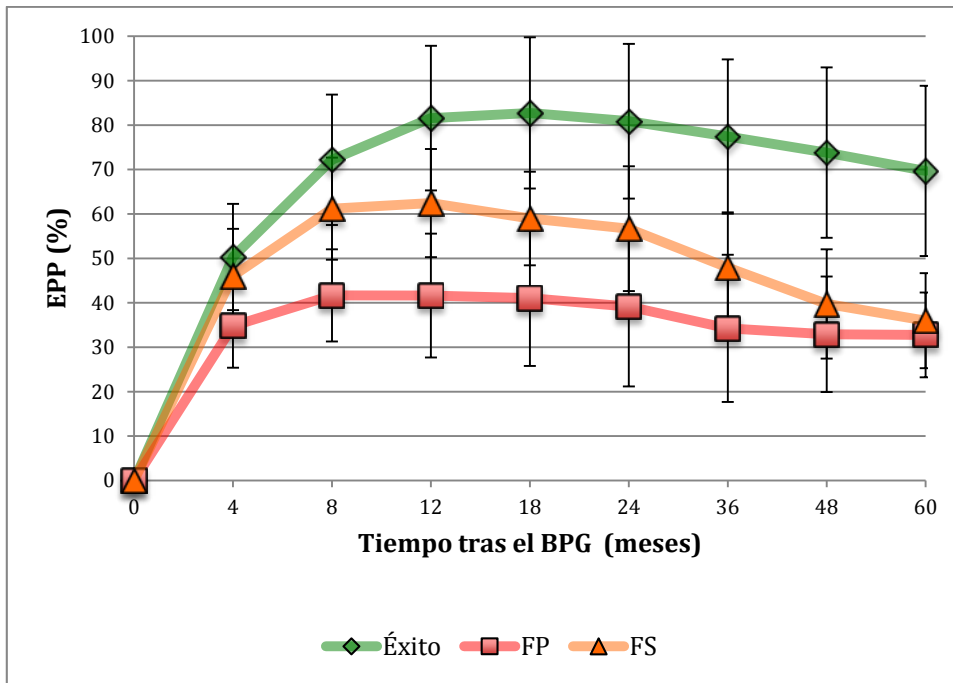
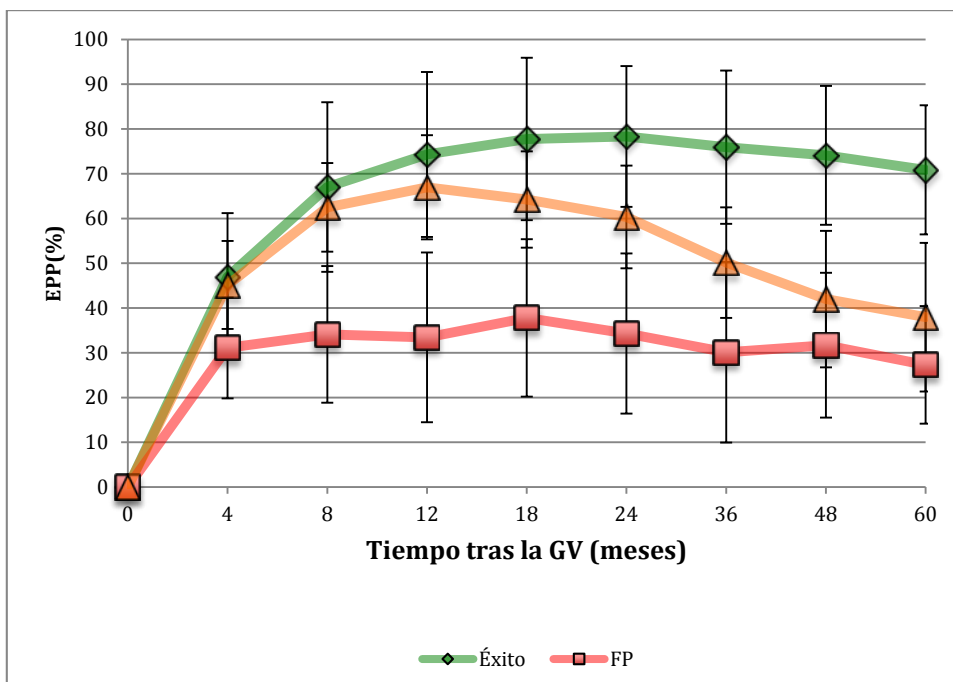


Figura 5B. Patrones de pérdida de peso tras la gastroplastia vertical. Original 1.

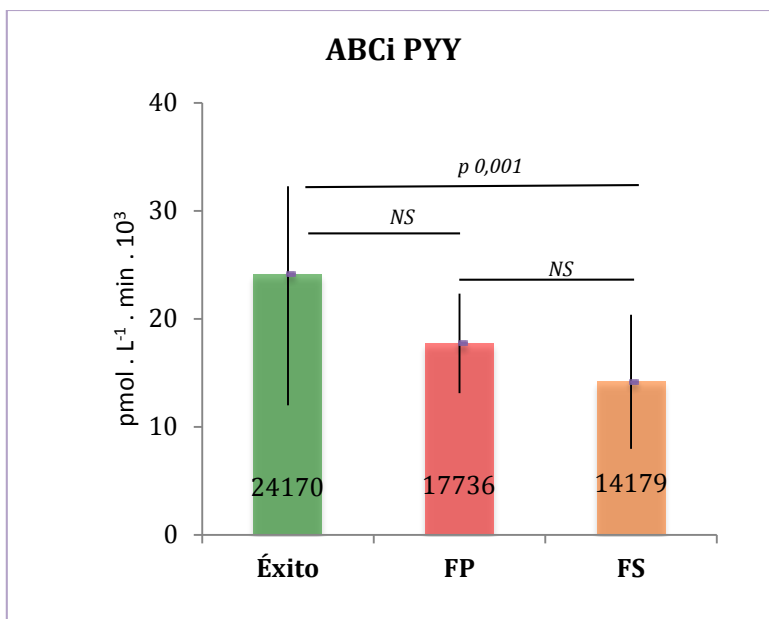
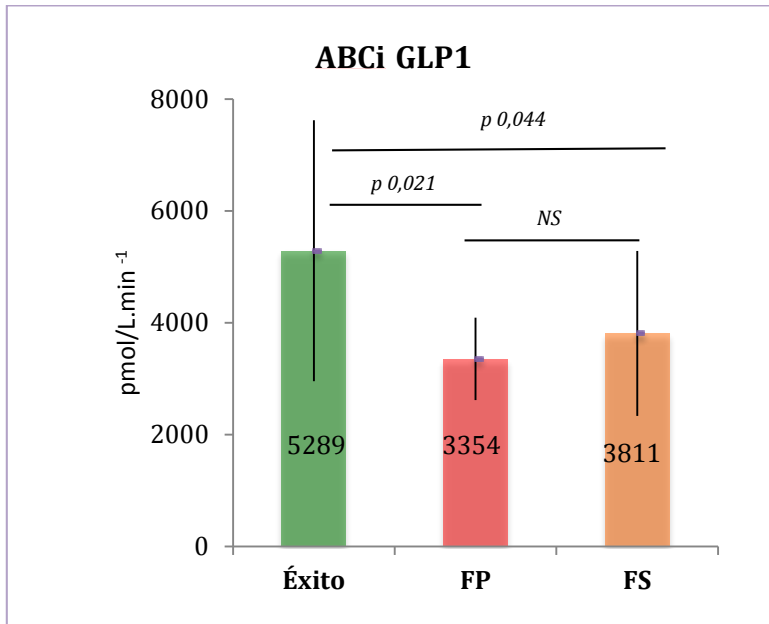


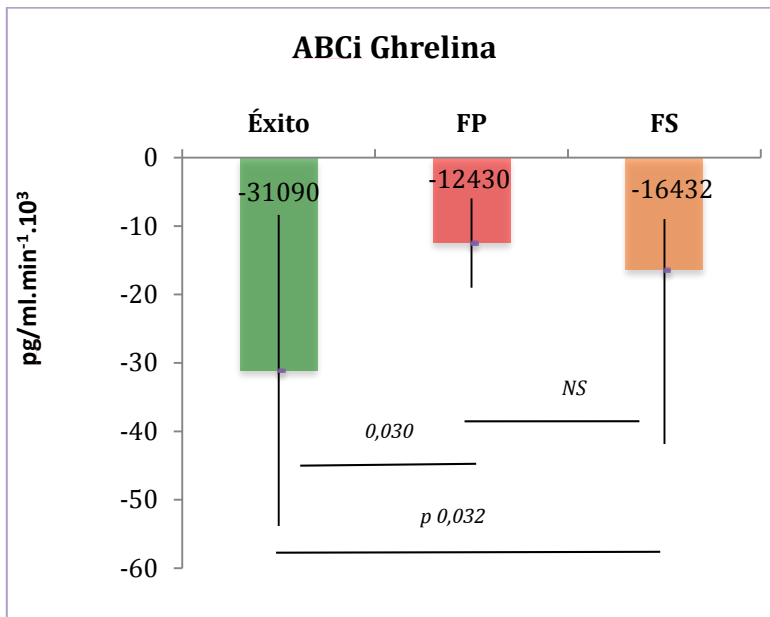
1.2. Hormonas gastrointestinales (HGI) y fracaso en la pérdida de peso tras el bypass gástrico (BPG).

En el original 2, con un diseño de estudio basado en asociación, abordamos el objetivo 2 correspondiente a la segunda parte de la hipótesis. Valoramos la respuesta de las hormonas gastrointestinales (HGI) (GLP-1, PYY y ghrelina) a una comida mixta en los pacientes que presentaban una trayectoria de éxito o de FP de pérdida de peso tras BPG. La diferencia en el %EPP entre ambos grupos en el momento de la evaluación era altamente significativa, siendo del 78,6% en el grupo de éxito y de 38,9% en el grupo de FP. Los niveles basales de GLP1, PYY y ghrelina fueron similares en ambos grupos. Tras la ingesta de la comida mixta el área incremental bajo la curva (ABCi) de la secreción de GLP1 fue significativamente mayor y el ABC de ghrelina fue menor en el grupo de éxito. No encontramos diferencias en el ABC de PYY. A pesar de la falta de significación estadística para la hormona PYY, el patrón de HGI podría considerarse menos anorexigénico en los sujetos con FP tras el estímulo agudo de una comida estándar. Sin embargo al valorar la sensación de hambre, plenitud y saciedad mediante una escala analógica visual (VAS) no encontramos diferencias entre ambos grupos. En el primer estudio del original 3, hemos realizado una comparación similar valorando la asociación entre la respuesta de las HGI y la trayectoria ponderal esta vez comparando sujetos con éxito o FS en la pérdida de peso tras BPG. En este caso también los niveles basales de GLP1 y PYY fueron similares en ambos grupos, pero no así los niveles de ghrelina que fueron menores en el grupo FS. Tras la comida mixta el ABCi de GLP1 y PYY fueron mayores en el grupo de éxito. El ABCi de ghrelina fue menor en el grupo de éxito en comparación con el grupo de FS. Así pues, el grupo de éxito presentaba una respuesta hormonal diferente con un patrón más anorexígeno.

En ninguno de los dos originales publicados realizamos una comparación formal entre la respuesta de HGI a una comida estándar entre pacientes correspondientes a las trayectorias de FP o FS. Es por ello que en la Figura 6 mostramos el ABCi de GLP-1, PYY y ghrelina en los 3 grupos reportados. Tal y como puede observarse, no hemos encontrado diferencias en la secreción hormonal al comparar los dos grupos de fracaso.

Figura 6. Secreción de hormonas gastrointestinales tras el test de comida mixta en los grupos de fracaso y éxito tras el bypass gástrico.



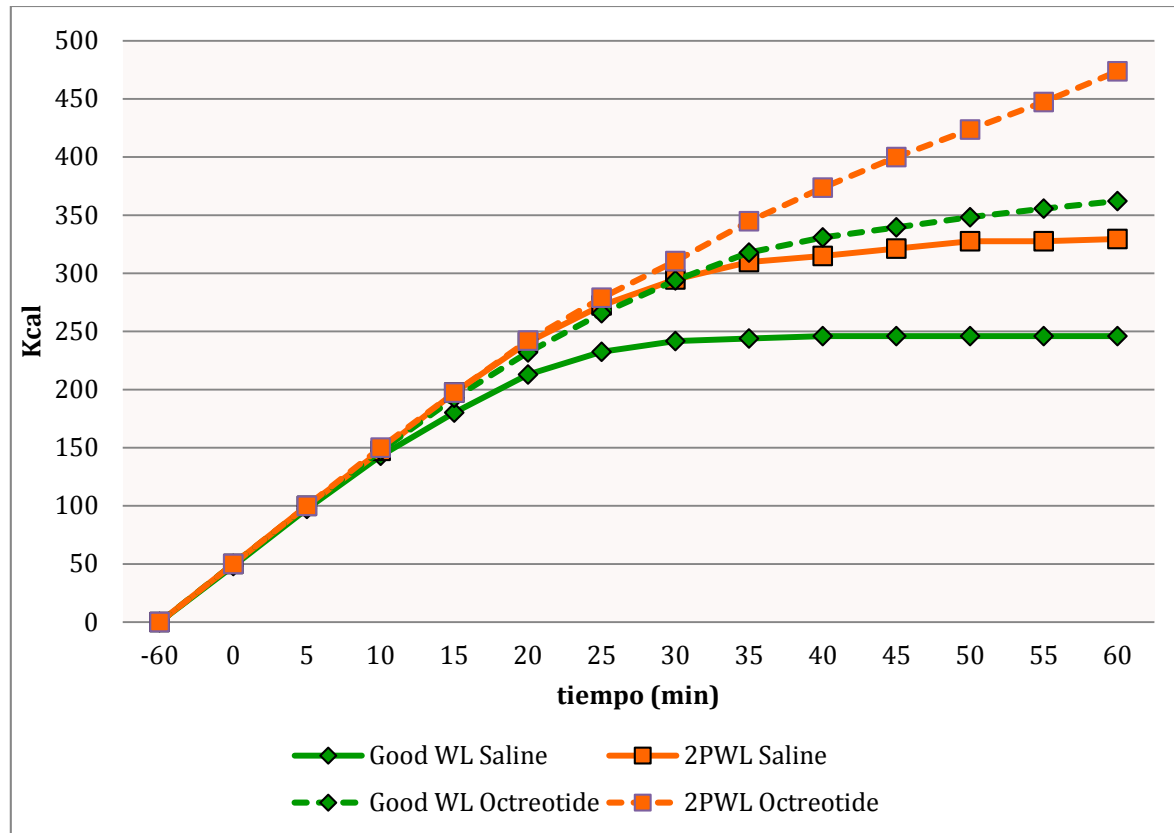


(ABCi) Área incremental bajo la curva. FP: fracaso primario, FS: fracaso secundario.

Dado que la simple asociación no permite establecer una relación de causalidad, en el original 3 procuramos valorar el papel que juegan las HGI en el fracaso de la pérdida peso basado en otro modelo experimental. Para ello hemos valorado la ingesta de los grupos de éxito y FS en dos oportunidades diferentes en forma aleatoria tras la administración de 1 ml. de suero salino subcutáneo (SC) ó 100 mcg de octreótido SC. Tal y como esperábamos la ingesta calórica el día del suero salino fue mayor en el grupo FS en comparación con la del éxito. En el grupo con éxito la supresión de la respuesta de HGI al estímulo de la ingesta tras administración SC de octreótido se asoció a una mayor ingesta de comida. Lo mismo ocurrió en el grupo de FS en comparación con la ingesta del día del suero salino. Sin embargo, la diferencia entre grupos no se atenuó. Mediante el uso de escalas analógico visuales encontramos que la sensación de saciedad fue menor en el día del SS en el grupo FS vs. grupo éxito. El día del octreótido la sensación de saciedad disminuyó de forma similar en ambos grupos y mostró una tendencia a la menor sensación de plenitud y mayor de hambre.

En la figura 6 ilustramos la ingesta calórica acumulada tras el SF y octreótido, tras el suero salino, la ingesta calórica fue mayor en el grupo de FS que en el éxito desde el minuto 25. Sin embargo tras el octreótido estas diferencias aparecen recién en el minuto 50.

Figura 6. Ingesta calórica acumulada tras la administración de suero salino y octreótido.



Good WL saline: Éxito-suero salino, 2PWL saline: Fracaso secundario-salino, Good WL octreotide: Éxito-octreótido

Por último, también en el original 3 exponemos los resultados del cambio de las HGI tras una dieta muy baja en calorías en el grupo de FS y un grupo de pacientes con obesidad mórbida en espera de CB. Los grupos en estudios fueron sometidos a una dieta líquida de 800 kcal durante 6 semanas. A pesar de mostrar un IMC comparable, antes del inicio de la dieta el grupo quirúrgico con FS mostró una mayor secreción de GLP1 y PYY así como una mayor supresión de ghrelina que el grupo obeso no operado. Con la dieta ambos grupos consiguieron una PP similar de 8% del peso inicial. Tras la dieta, en ambos grupos la supresión de ghrelina fue mayor. El PYY aumentó de forma significativa tras la dieta en el grupo de pacientes no operados con obesidad. No encontramos diferencias en las demás HGI post-dieta ni en la respuesta hormonal entre ambos grupos.

1.3. Adaptación intestinal y fracaso en la pérdida de peso tras el BPG.

En el original 1, nos hemos aproximado al objetivo 3 a través de la comparación de los niveles de citrulina plasmática en los grupos de FP y éxito. Planteamos la hipótesis de que los pacientes con FP tras el BPG presentarían mayor hipertrofia intestinal reflejo de mayor adaptación intestinal tras la cirugía. Fisiopatológicamente GLP-2 podría ser un mediador de la adaptación intestinal. Una mayor hipertrofia intestinal se asociaría a niveles más elevados de citrulina, hipertrofia que podría favorecer mayor absorción intestinal y por ende facilitar el fracaso de pérdida de peso tras BPG. En línea con una posible relación entre citrulina y una adaptación intestinal post-quirúrgica, hemos encontrado que los niveles de citrulina se correlacionaban en forma directa con el tiempo transcurrido tras el BPG. Acorde con las bases fisiopatológicas conocidas los niveles basales de GLP-2 se correlacionaron con los niveles de citrulina. Sin embargo, contrariamente a nuestra hipótesis nuestros resultados mostraron que el grupo de éxito tenía niveles mayores de citrulina.

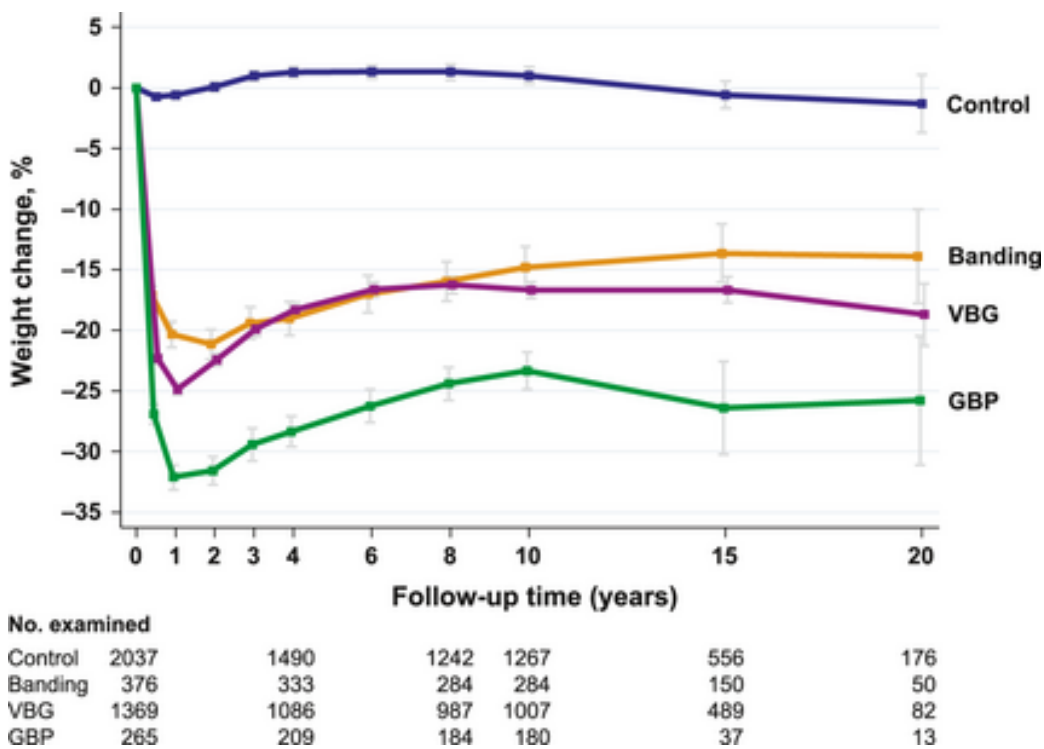
V. DISCUSIÓN

1. Variabilidad de la pérdida de peso tras cirugía bariátrica.

Los resultados de nuestra serie confirman que la CB tiene un efecto muy marcado sobre el peso corporal, que la PP sigue un patrón temporal bien determinado y que a medio plazo (alrededor de los 5 años) esta PP es variable y se puede ilustrar en 3 trayectorias.

El estudio SOS es el que mejor ha descrito la evolución ponderal a largo plazo tras distintas técnicas de CB (banda gástrica ajustable, gastroplastia vertical anillada, bypass gástrico) (Figura 8). Tras el BPG, la única de las tres técnicas usadas en el estudio SOS también presente en nuestro estudio, la PP a los 5 y 10 años de la cirugía se sitúa en el 29% y 25% respectivamente respecto al peso inicial. Además la PP sigue tras el BPG, y también tras las otras técnicas, un patrón temporal con un nadir alrededor de los 12-24 meses tras la cirugía y una moderada recuperación ponderal posterior. Al igual que en nuestra serie la variabilidad de PP al nadir tras el BPG fue menor que a más largo plazo. En línea con lo descrito en nuestro estudio, en un análisis de la variabilidad de pérdida de peso tras BPG los autores del estudio SOS reportaron una PP medio de 21 kg (rango +2 a 44) a los 6 años de la cirugía.

Figura 7. Evolución ponderal a largo plazo de los pacientes operados en el estudio SOS(62).



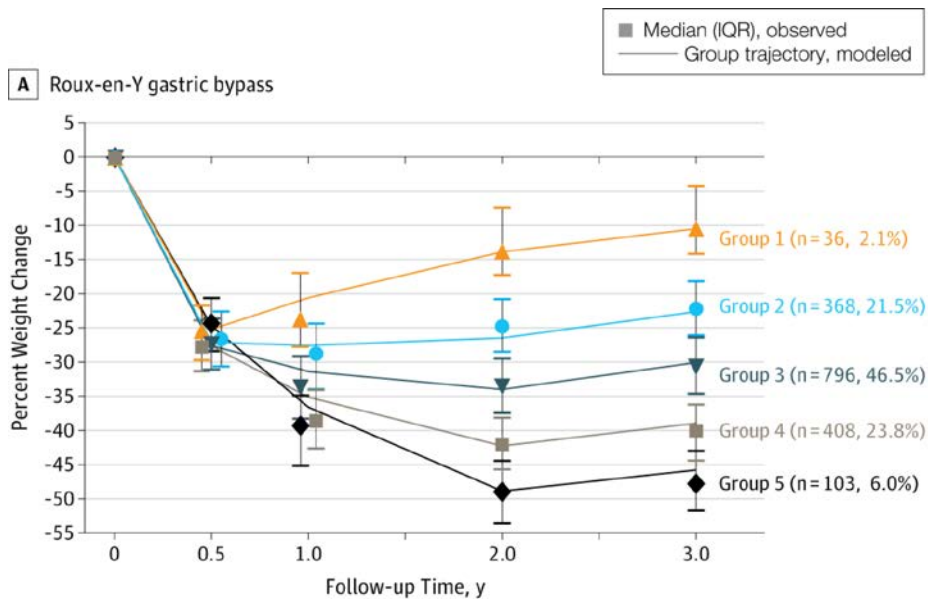
En línea con los datos del estudio SOS, podemos interpretar la variabilidad en la PP en distintas series de pacientes sometidos a BPG en función del tiempo de seguimiento. Considerando únicamente los ECA con seguimiento a 12-24 meses que han incluido un brazo de tratamiento con BPG, observamos una desviación estándar que representa entre un 13% y un 16% respecto la media de PP (68,78). A diferencia de nuestro estudio, estos ECA no aportan datos sobre el rango de PP observado a los 12 meses tras la cirugía. De todos modos, la pequeña amplitud del intervalo de confianza del 95% para la PP nos da una idea de que la PP tras los 12 meses de la cirugía es relativamente homogénea (66). De estos ECA, únicamente el de Mingrone et al. tiene un seguimiento de 5 años (74). En el grupo sometido a BPG se demuestra una atenuación de la PP con el mayor tiempo de seguimiento a lo que se asocia un aumento de la variabilidad, manifiesto también la mayor desviación estándar y el mayor intervalo de confianza de la media. Nuevamente, en este estudio no nos ofrecen el rango de PP al final del seguimiento. La PP tras BPG en estudios observacionales a más largo plazo mostró una PP de 27,7% (IC95%, 26,6%-28,9%) del peso inicial a los 6 años de seguimiento (70), En otro estudio también a los 6 años de seguimiento el %EPP fue de $59\pm 24\%$ (127) y a los 11 años de seguimiento fue de $67\pm 25\%$ (71), en estudios que hemos seleccionado por su tamaño muestral. En ninguno de estos estudios puede valorarse la variabilidad en base al rango de PP. Estos datos son compatibles con los observados en nuestra serie.

En relación a la GV, los datos procedentes de ECA son más limitados, a 1-2 años de seguimiento muestran PP entre 72 y 81% con escasos datos con respecto a la dispersión de la media (66,80,89), sólo el estudio de Schauer et. al aporta el rango intercuartílico que es de 67-97% con media de 81%. Sólo un ECA tiene seguimiento a 5 años y muestra una PP de $63\pm 24\%$ (89). La cohorte de Himpens et al. nos muestra más gráficamente la atenuación de la PP y el aumento de la variabilidad, a los 3 años de seguimiento el %EPP era de $72,8\pm 19,8\%$ y a los 6 años $57,3\pm 28,3\%$ (87). Al igual que tras el BPG estos datos son compatibles con los observados en nuestros pacientes operados mediante GV.

Los estudios que hemos discutido hasta aquí exponen resultados de la PP en puntos del seguimiento definidos, pero no describen su variabilidad más allá de la amplitud de sus medidas de dispersión. Hasta el momento de la escritura esta tesis doctoral solo dos estudios valoran trayectorias o patrones definidos de PP. El primero, consiste en un estudio de una cohorte de más de 2000 pacientes operados mediante BPG y BGA que muestra que a los 3 años de seguimiento aproximadamente 25% de los pacientes perdieron menos del

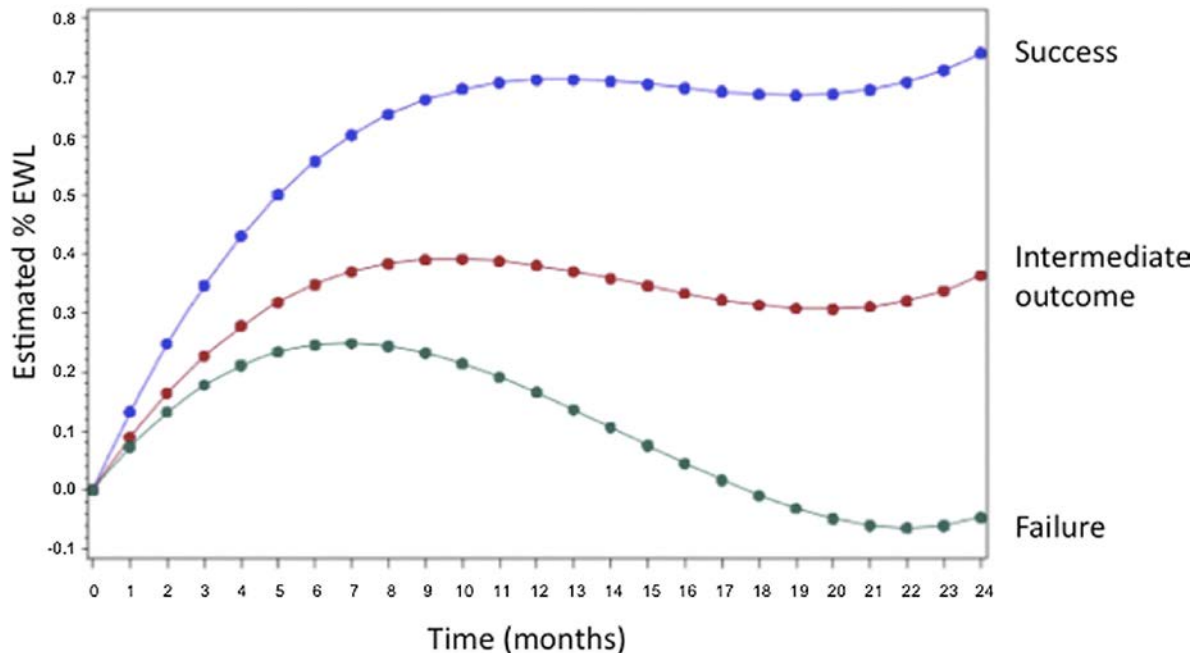
25% del peso inicial (equivalente a %EPP de 53,4) y otro 25% de los participantes perdieron más del 38% del peso inicial, (equivalente a %EPP de 81). Identificaron 5 trayectorias ponderales a través de un modelo matemático en que aproximadamente 75% de los pacientes pertenecían a las trayectorias 3-5. La figura 9 muestra las trayectorias ponderales descritas en este estudio (76). Dado que los grupos fueron definidos de forma matemática es difícil otorgar una significancia clínica diferente a cada uno de los 5 grupos.

Figura 9. Trayectorias de pérdida de peso en los individuos operados mediante bypass gástrico (76).



El segundo estudio evalúa el valor predictivo e la PP a los 6 meses en el resultado final de PP al cabo de 2 años de seguimiento del BPG (228). El 71% de los pacientes que a los 6 meses mostraban un %EPP <30% al cabo de los 2 años continuaban por debajo del límite establecido como éxito (%EPP \geq 50), esta trayectoria estuvo presente en el 4% de la cohorte. Por otra parte, el 99,3% y 80% de los pacientes con %EPP >30 y >45 a los 6 meses lograban el éxito a los 2 años respectivamente. A partir de estas predicciones dibujaron las trayectorias de la pérdida de peso que mostramos en la figura 10. Al final del seguimiento clasificaron a los individuos según la PP en éxito, resultado intermedio %EPP>25<50 y fracaso %EPP <25.

Figura 10. Porcentaje de exceso de peso perdido en función del tiempo tras el bypass gástrico (228).



Nuestro estudio de cohortes aporta datos con respecto a la PP a mediano plazo tras las dos técnicas quirúrgicas más frecuentemente utilizadas similares a los estudios publicados. Las características basales, en cuanto al grado de obesidad de los individuos incluidos es comparable al grupo sometido a BPG en el estudio con modelos matemáticos. Aunque en el mismo los parámetros que definen a cada trayectoria no están especificados en el texto de la publicación, podemos plantear que las trayectorias 3-5 corresponden a la trayectoria de éxito de nuestro estudio (76). El estudio de predictores de PP de Still et al. que hemos comentado en la introducción de esta tesis, encuentra una correlación fuerte ($r=0,852$) entre el %EPP al nadir de la PP y el resultado a más de 3 años de seguimiento (99).

En cuanto a nuestra cohorte, el grupo FP a los 4 meses de la CB presentaba %EPP de 34%, el grupo de FS 45% y 50% en el grupo de éxito ($p=0,001$ para las tres comparaciones entre grupos, datos no mostrados en el artículo), sugiriendo que tan pronto como a los 4-6 meses de la CB ya se pueden identificar estas tres trayectorias ponderales diferentes con implicaciones clínicas relevantes, de forma similar a las predicciones de la respuesta ponderal encontradas en el estudio que hemos comentado anteriormente. A los 12 meses tras la cirugía, la pérdida de peso era diferente en los tres grupos, mostrando 38,4, 66,7 y 80% ($p<0,001$). Por lo que antes que se alcance el nadir de la PP, pero en el que suele

realizarse un control clínico de los pacientes sometidos a CB, es posible identificar a los grupos que a largo plazo mostrarán una escasa pérdida de peso.

Debemos reconocer que pudiera considerarse una limitación de nuestro estudio la definición de las trayectorias ponderales en base a criterios arbitrarios y relativamente estáticos en lugar de criterios estrictamente matemáticos. Escogimos como dintel el 50% del EPP en base a la literatura. Está claro que una pérdida de peso incluso por debajo de este valor puede resultar clínicamente muy significativa para algunos pacientes. Sin embargo, al establecer nuestras definiciones buscamos una traducción de las observaciones procedentes de la práctica clínica de una “mayor resistencia a la PP” (que quedaría representada por la trayectoria de FP) y de una “mayor tendencia a la recuperación ponderal” (que quedaría representada por la trayectoria de FS). Por otro lado, así como no existe un consenso sobre la definición de éxito o fracaso tras la CB, tampoco existe un consenso sobre la magnitud de la reganancia de peso que se considera significativa. En el SOS todos los grupos quirúrgicos experimentaron una reganancia de peso progresiva que alrededor de los 8-10 años de la cirugía se estabilizó (62). Resulta interesante que el porcentaje de pacientes con trayectorias sugestivas de menor PP sea parecido en los 3 estudios en que se han definido trayectorias ponderales tras CB. En nuestra serie la magnitud de reganancia ponderal y el porcentaje final de fracaso tras el BPG fue similar a la serie con el mismo tiempo de seguimiento (229). Además el hecho de que hayamos encontrado los mismos factores predictivos en el grupo de FP (DM2, IMC mayor y cumplimiento de las visitas médicas) que se encuentran en los estudios de predictores de PP que comentamos en el apartado de la introducción, apoya la hipótesis que estos grupos pudieran ser diferentes biológicamente. De todos modos debe reconocerse que la arbitrariedad de nuestra definición es una limitación.

Conclusiones:

1. La cirugía bariátrica logra una pérdida de peso muy variable, sus efectos se atenúan y su variabilidad aumenta con el transcurso del tiempo.
2. Se pueden identificar dos trayectorias clínicamente diferentes en los que presentan escasa pérdida de peso. El fracaso primario ó resistencia a la pérdida de peso y, el fracaso secundario o mayor tendencia a reganancia de peso.

Corolarios clínicos:

1. Debemos informar al paciente de la variabilidad en la PP tras la CB y de que a medio plazo en hasta un 25% de los casos la PP puede ser limitada.
2. En el seguimiento de pacientes tras CB debemos prestar atención a la PP a los 4 o 12 meses ya que esta es un buen predictor de la PP a medio plazo tras la cirugía.

2. Factores predictores de las distintas trayectorias ponderales tras la cirugía bariátrica.

En nuestra cohorte el 26% de los pacientes tenían obesidad extrema, este grupo de pacientes mostró menor PP al final del seguimiento $62,25 \pm 19,74$ vs. $67,92 \pm 23,57\%$ ($p=0,007$, datos no publicados) en el grupo con $IMC < 50 \text{ Kg/m}^2$. El mayor IMC prequirúrgico fue predictor de la probabilidad de FP.

Varios estudios abordan este aspecto de diferentes formas, ya sea valorando el resultado final y el IMC inicial como variables continuas o en forma dicotómica mostrando los resultados del grupo de pacientes con obesidad extrema y los resultados de la PP como éxito o fracaso. El IMC inicial es uno de los predictores más potentes de la PP tras la CB (99). Nuestros resultados son similares a los resultados a los 5 años de Christou et al. quienes encuentran una tasa de fracaso global de 18% tras el BPG, que fue claramente mayor en los pacientes con obesidad extrema (91).

En nuestro estudio la probabilidad de FS era significativamente mayor tras la GV que tras el BPG. Los resultados en la PP de estas dos técnicas quirúrgicas más allá de 1 año se han comparado de forma directa en 3 ECAs. El ECA de Schauer et. al que incluye solo pacientes con DM2, con IMC inicial $\approx 36 \text{ kg/m}^2$, a 1 y a 3 años mostraron mejores resultados tras el BPG (%EPP de 88 y 81%) que tras la GV (74 y 67%) respectivamente (66,72). Los resultados a 5 años de este ECA recientemente se presentaron en el Congreso del Colegio Americano de Cardiólogos (ACC.16) y mostraron que los resultados en la PP siguen favoreciendo al BPG (230). El ECA de Kehagias et al. incluyó a pacientes con $IMC < 50 \text{ Kg/m}^2$, 17% con DM2, en los dos primeros años del ensayo la GV mostraban mayor PP, sin embargo esa diferencia se desvaneció al cabo del tercer año de seguimiento (%EPP 62,1% BPG y 68,5% GV), de igual manera el porcentaje de pacientes con %EPP > 50 a los 3 años fue similar, 77% y 83% ($p=NS$) tras el BPG y la GV respectivamente (90). Peterli et. al mostraban resultados similares al cabo de un año tras

las dos técnicas. En este estudio el IMC inicial fue de $\approx 44 \text{ Kg/m}^2$, 21% de los pacientes tenían DM2, al cabo de 3 años, cuando solo habían alcanzado este tiempo de seguimiento un tercio de los pacientes incluidos, la GV mostraba una tendencia a menor PP sin significancia estadística (63,3% vs. 72,8%) (81). A largo plazo los resultados entre las dos técnicas podrían ser diferentes, aunque no contamos con datos de EC. El metaanálisis de Puziferri et al. a pesar de que, en ninguno de los estudios incluidos tenían el objetivo de comparar de forma directa las dos técnicas, nos muestra mayor PP tras el BPG que tras la GV (82). En nuestra cohorte mediante el análisis de covarianza encontramos que ambas técnicas lograron PP similares, tanto en el momento del nadir de la PP como al final del seguimiento. Sin embargo la GV se asoció con mayor reganancia de peso y mayor probabilidad de FS. En el estudio de supervivencia hemos encontrado que el FS ocurre de forma más frecuente y precoz con la GV que con el BPG, por lo que la probabilidad de reganancia ponderal y consecuentemente menor mantenimiento de la PP fue mayor con la GV.

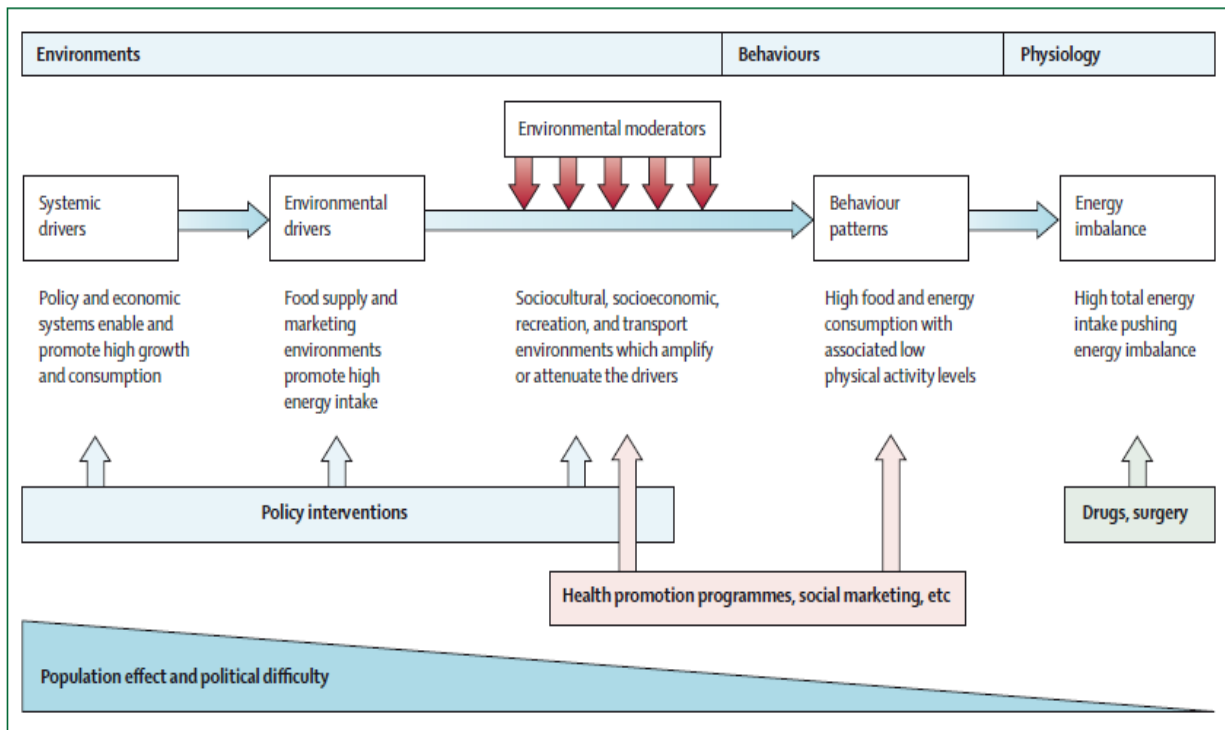
Otro factor predictivo de fracaso en la PP (primario o secundario) en nuestra cohorte ha sido la menor frecuencia de asistencia a las visitas de seguimiento. En la cohorte publicada por Hatoum et al. la mayor frecuencia de las visitas en el primer año de seguimiento tras el BPG se asoció con mayor pérdida de peso (100). De forma similar, en otro estudio, la probabilidad de reganancia de peso (definida como aumento de más de 15% del peso perdido) fue mayor en los que no acudieron a las visitas (OR: 2,6) (231). Por otra parte, el nivel de educación recibido se asoció con la PP, así pues, el mayor nivel de enseñanza (universitarios) mostraron 7,8% más de %EPP que los que no alcanzaron el mínimo nivel de escolarización (100). El grado de cumplimiento a las visitas médicas podría ser reflejo de la formación en los programas prequirúrgicos y el grado de motivación de los pacientes. Estos datos sugieren que es importante hacer énfasis en que el paciente comprenda los beneficios del seguimiento regular. Sin embargo queremos subrayar que nuestros hallazgos demuestran únicamente asociación y por tanto no sirven para demostrar causalidad. Ciertamente puede interpretarse que una seguimiento más intensivo se asociará a mejores resultados, pero también considerarse que aquellos pacientes que pierden menos o recuperan por cualquier otra razón deciden dejar de acudir a las visitas de seguimiento.

El objetivo principal de nuestra estudio fue identificar trayectorias ponderales tras CB. Aun siendo un objetivo secundario, debemos admitir que hemos valorado una serie

limitada dentro de la miríada de potenciales factores predictores de las distintas trayectorias ponderales, entre ellas variables socioeconómicas, psicológicas y conductuales. El estado marital es otro aspecto asociado frecuentemente con la PP, algunos estudios encuentran que los pacientes casados pierden menos peso tras el BPG que los pacientes solteros, concretamente el OR de fracaso tras el BPG en un estudio fue de 2,6 en los casados vs. solteros (112). Entre los factores conductuales, la actividad física es uno de los predictores potentes de la PP (100). La conducta alimentaria, el abuso del alcohol y los aspectos psicológicos sin embargo, muestran asociaciones menos robustas como lo hemos presentado en el apartado de la introducción (112).

En el contexto de la fisiopatología sumamente compleja de la obesidad en la cual actúan una multitud de determinantes ya sean estos ambientales, sociales, conductuales y biológicos, y las acciones que se dirigen para contrarrestarlos, la CB es solo un instrumento para contrarrestar la obesidad (Figura 11) (232). En este marco conceptual debemos admitir que la CB actúa sobre aspectos muy concretos y que el universo de determinantes de los resultados de este abordaje de la obesidad es muy amplio.

Figura 11. Marco conceptual de determinantes de la obesidad y sus posibles soluciones (232)



Conclusiones:

1. La cirugía bariátrica se asocia una menor pérdida del exceso de peso en los pacientes con obesidad extrema.
2. El mayor cumplimiento de las visitas de seguimiento se asocia con mayor respuesta a la cirugía bariátrica.
3. El bypass gástrico y la gastrectomía vertical consiguen resultados similares a corto y mediano plazo, sin embargo la gastrectomía vertical se asocia con mayor reganancia ponderal a medio plazo.

Corolarios clínicos:

1. Sabiendo que los resultados varían en función de las características del paciente y del tipo de cirugía, estos aspectos deben considerarse en la información pre-quirúrgica al paciente. En los pacientes con obesidad extrema se debería discutir el tipo de cirugía ofrecido al paciente, BPG, CB en dos tiempos o técnicas malabsortivas de entrada.
2. Establecer pautas de seguimiento adecuadas parecería ser un elemento clave en los programas de seguimiento de pacientes sometidos a CB.

3. Impacto de la PP sobre la resolución de comorbilidades. ¿Qué define el fracaso de la CB?

En último término el objetivo de la CB es conseguir mejorar la calidad de vida y la esperanza de vida. La pérdida de peso es tan solo un medio y es por ello que los revisores de nuestro primer original cuestionaron que pudiera definirse el fracaso de la CB únicamente en base a una pérdida de peso insuficiente.

Reconocemos que la CB tiene un gran impacto sobre la evolución de enfermedades como la DM2, la hipertensión arterial, apneas del sueño y otras que determinan el riesgo de eventos finales en pacientes con obesidad grave. Reconocemos también que la CB tiene un impacto positivo sobre la calidad de vida. Por tanto es comprensible que para muchos autores la mejoría en estos factores sea más importante que la propia PP para determinar si la CB fue exitosa en un determinado sujeto. Ha habido propuestas para que la interpretación de los resultados de la cirugía incluya todos estos aspectos (117,233). Son clásicas estrategias como el BAROS (Bariatric Analysis and Reporting Outcome System) en que se propone que el resultado de la CB debe incluir la evaluación de la magnitud de la

PP, la evolución de las comorbilidades, las complicaciones quirúrgicas, la necesidad o no de reintervención quirúrgica y los cambios en la calidad de vida. Otros autores han propuesto una evaluación homogénea de las complicaciones entre estudios para poder mejorar la comparación entre ellos. Desde luego estamos de acuerdo con estas consideraciones.

El objetivo último de nuestro trabajo no ha sido categorizar a la CB como éxito o fracaso si no intentar comprender qué ocurre específicamente con una variable que creemos relevante. Tal y como revisamos en la introducción de esta tesis, diversos estudios han demostrado que la PP tras CB es un predictor significativo de la mejoría de diversas de estas condiciones asociadas a la obesidad grave (124,126). Reconocemos que el hecho de que en el original 1, no evaluáramos la evolución de distintas comorbilidades tras CB en nuestra serie es una limitación en el marco de esta tesis doctoral. Si lo habíamos hecho, especialmente en relación a la DM2 y la hipertensión arterial en estudios anteriores de nuestro grupo (124,129). Tal y como han demostrado otros autores, también nosotros encontramos esta relación entre PP y evolución de las comorbilidades asociadas. Por tanto, entendiendo que la evaluación de los resultados de la CB debe ser holística e incluso adaptable a las expectativas del paciente, sostenemos que tiene sentido evaluar de manera específica los factores involucrados en uno de los determinantes principales de los resultados en salud de la CB. Aún con eso, atendiendo y aceptando las consideraciones de los revisores, en los artículos siguientes al original 1 modificamos nuestra terminología y cambiamos la terminología de fracaso primario por pérdida de peso insuficiente y la de fracaso secundario por mantenimiento insuficiente de la pérdida de peso. No lo hemos hecho así a lo largo de esta tesis exclusivamente por cuestiones de consistencia en la exposición.

4. Hormonas gastrointestinales y pérdida de peso tras la cirugía bariátrica.

Dado el aumento sustancial de las hormonas gastrointestinales tras la cirugía bariátrica, se ha propuesto que el GLP1 junto con PYY, colecistoquinina y oxintomodulina actúan de forma combinada como mediadores del apetito y de los efectos del balance negativo que sucede tras la CB. Así pues, algunos estudios han investigado la relación entre la magnitud de la secreción hormonal y la magnitud de la PP, estos estudios han mostrado de forma similar que la menor pérdida de peso tras el BPG estaba asociada a una menor secreción

hormonal (186,195,234). En las tres trayectorias ponderales que hemos definido encontramos resultados similares a los estudios publicados, el grupo de éxito mostró un perfil hormonal más anorexígeno. A diferencia de los estudios publicados hasta la fecha, y a pesar de haberse publicado en originales distintos, nuestros resultados demuestran que este patrón menos anorexígeno se encuentra en magnitud comparable en personas con FP o FS de la PP tras BPG. El diseño transversal de nuestros estudios de asociación entre respuesta de HGI y trayectoria ponderal tiene la limitación de ser transversal. Por tanto no podemos dar idea de si la evolución temporal de la respuesta hormonal difiere entre las dos trayectorias de peso. Sea como fuere, a falta de nuevos y mejores estudios si podemos afirmar que a día de hoy la evidencia disponible (de asociación y transversal) no apoya que la respuesta de HGI sea un determinante de la trayectoria ponderal tras BPG.

Dado que la mera asociación no implica causalidad hemos querido ir más allá y aproximarnos a la evaluación del papel causal de las HGI en el escaso mantenimiento del peso perdido tras el BPG. En un estudio muy elegante, Le Roux et. al demostraron que la administración SC de octreótido comparado con la administración SC de suero salino resultaba en un aumento de la ingesta calórica solo en los pacientes operados mediante BPG (n=7) y no en los operados mediante BGA (n=6) con IMC de 30Kg/m² (195). Este estudio aporta evidencias de las HGI (GLP1 y PYY) ejercen un papel importante en el control del apetito y en la PP tras el BPG y no tras la BGA. Sin embargo, el rol crítico de las HGI en el mantenimiento del peso tras la cirugía es una pregunta no contestada en este estudio. De forma a valorar el papel crítico de las HGI en el peso tras el BPG, diseñamos un protocolo similar al de Le Roux et al., pero comparando grupos con distinta PP tras BPG (éxito vs. FS). La ingesta calórica bajo los efectos del suero salino fue mayor en el FS que en el éxito como esperábamos. Bajo la hipótesis de que la mayor ingesta en el FS estaba determinada por una menor secreción de HGI, tras el bloqueo de las mismas las diferencias en la ingesta se equipararían. Sin embargo nuestra hipótesis no fue corroborada debido a que la ingesta aumentó en ambos grupos de forma similar tras la administración del octreótido, por lo que las diferencias en la ingesta se mantuvieron bajo ambas condiciones de estudio. Nuestros resultados confirman los resultados de Le Roux et. al en el sentido que las HGI ejercen un rol fisiológico en el control de la ingesta pero estas no ejercen un papel crítico en las diferencias de la ingesta de estos dos grupos diferentes de PP. Estos datos pueden considerarse similares a los encontrados por nuestro grupo al

estudiar la relación entre GLP-1 y tolerancia a la glucosa tras BPG o GV. En este caso también, GLP1 mantiene su papel fisiológicos pero no juega un papel crítico (235). Tal y como discutimos en el original 3, en este estudio con intención de demostrar causalidad nos encontramos con algunas limitaciones. En primer lugar, usamos un inhibidor inespecífico de las HGI que no nos permite discriminar el efecto de ellas de forma individual, sobretodo la hormona de mayor interés el GLP1. Para ello, se pudiera realizar la valoración de la ingesta tras el bloqueo de su acción con exendina 9-39 asociado al inhibidor de DPP4, que evitaría la degradación de otras hormonas y potencialmente aumentaría la especificidad de los resultados (236). Sin embargo, esta aproximación tampoco estaría exenta de limitaciones. Algunos estudios han demostrado efectos sobre la ingesta tanto de PYY (1-36) como PYY (3-36) (237). Por otra parte, un inhibidor de DPP4 no tiene impacto sobre el componente orexígeno de la ecuación de HGI, es decir ghrelina. En segundo lugar hemos valorado solo el grupo de FS, por lo que estos resultados pudieran no ser iguales en el grupo de FP. Aunque quizás estos dos grupos de fracaso aunque diferentes en relación con la reganancia ponderal, sean extremos de un gradiente progresivo de escasa respuesta, por lo que quizás los resultados sean similares al FS e incluso más marcados. Por otra parte, admitimos que nuestra definición es relativamente estática en relación al grupo de FS y éxito y pudiera no contemplar cambios dinámicos en el peso, que conlleven que algunos pacientes en el futuro puedan ser clasificados de una forma diferente. Sin embargo, no encontramos asociación cuando analizamos el %EPP como variable continua (esto es tomando tanto los pacientes con éxito o FS en su conjunto) y el cambio en ingesta tras la inyección de octreótido. Finalmente, debemos admitir que la utilización de otras variables relacionadas con la ingesta tales como elementos de recompensa a la comida pudieran arrojar resultados distintos (238). Por último, hemos valorado solo el grupo operado mediante BPG y no mediante GV, hemos elegido esta técnica quirúrgica por ser la técnica de referencia y la más frecuentemente utilizada, sin embargo, la tendencia creciente del uso de la GV hace que fuese interesante valorar si las HGI ejercen un rol crítico en la PP tras esta técnica quirúrgica.

No habiendo podido demostrar una relación causal, consideramos la posibilidad de que los cambios en la HGI asociados a una menor respuesta ponderal se explicaran por la propia obesidad presente en estos individuos. Aunque se desconocen las causas es un hecho bien descrito que los pacientes obesos presentan una menor respuesta de HGI tras la ingesta que

los sujetos con peso normal (239). Los datos de Verdich y colaboradores (240) demostrando en personas con obesidad tras la pérdida de peso se produce un ligero aumento de GLP-1 sugeriría esta posibilidad. Sin embargo nadie hasta la fecha lo había evaluado tras CB. Es por ello que por último, valoramos el cambio de las HGI al someter al grupo de pacientes con FS y un grupo control con obesidad mórbida no operados a una PP mediante una dieta muy baja en calorías. Nuestra hipótesis fue que si la menor secreción de HGI era secundaria a la menor PP, tras una PP en el grupo de FS la secreción hormonal se restituiría. Sin embargo, tras la PP sólo aumentó la supresión de ghrelina en ambos grupos, la secreción de las demás HGI no se modificó. Admitimos que una principal limitación para interpretar nuestros datos viene dada por la escasa PP inducida la dieta. Quizás no fue suficiente para inducir cambios en las HGI.

La no demostración de una relación estrecha entre HGI y respuesta ponderal tras CB creemos que no cierra totalmente algunas líneas abiertas en cuanto al valor pronóstico o terapéutico de la HGI en el contexto de la CB. Se ha planteado la posibilidad de que la respuesta de HGI previa a la CB pudiera ser un factor predictivo de la PP a largo plazo. Aunque el único estudio en humanos que conocemos no lo ha podido demostrar (241). Serán necesarios más estudios para descartar esta hipótesis. Por otro lado, se ha sugerido que los análogos de GLP1 disponibles para el tratamiento de la DM2 pudieran ser una alternativa terapéutica para el tratamiento de una recuperación ponderal excesiva tras CB (242) Ilustra nuestra creencia de que esa hipótesis no debe descartarse el hecho de que este grupo de fármacos es altamente eficaz para el tratamiento de la DM2 a pesar de que a día de hoy no se considere que esta enfermedad esté causada por un déficit de GLP-1 (243)

Conclusiones:

1. El éxito en la pérdida de peso tras el bypass gástrico se asocia a un perfil hormonal más anorexígeno en comparación con el fracaso.
2. Las hormonas gastrointestinales ejercen un papel importante en el control fisiológico de la ingesta calórica también tras el BPG.
3. Las hormonas gastrointestinales no juegan un papel crítico en las diferencias en la ingesta entre personas con éxito o fracaso secundario en la pérdida de peso tras el bypass gástrico.

Corolario clínico:

1. Aunque nuestros datos no apoyan el papel causal las hormonas gastrointestinales en la pérdida de peso insuficiente tras BPG, ello no nos permite inferir que los análogos de GLP1 no serán útiles para reducir la recuperación ponderal tras este tipo de cirugía.

5. Adaptación intestinal y pérdida de peso tras la cirugía bariátrica.

La citrulina es sintetizada exclusivamente en el intestino delgado y es utilizado como marcador de la masa intestinal residual en el síndrome del intestino corto. El rango de referencia considerado como normal es de 20-45 $\mu\text{mol/L}$ (213). Como habíamos comentado en la introducción existe evidencia de cambios en las vellosidades intestinales tras el BPG y la DBP (209,211). En línea con estos resultados nosotros hemos encontrado que los niveles de citrulina se correlacionaban con el tiempo transcurrido tras la cirugía en ambos grupos, reflejando potencialmente que la adaptación intestinal es un proceso progresivo que ocurre tras la CB.

Sin embargo nuestro interés en la medición de citrulina se basaba en ver si unos niveles mayores en sujetos con fracaso en la PP podrían estar sugiriendo una mayor adaptación intestinal en estos, sugiriendo por tanto una mayor eficiencia en la absorción calórica y con ello menor pérdida ponderal. Hasta el momento de nuestro estudio en ningún se había reportado la relación de los cambios de la mucosa intestinal con los resultados en la PP tras el BPG. Contrariamente a nuestra hipótesis encontramos niveles de citrulina mayores en el grupo de éxito en comparación con el grupo de FP. Los niveles mayores de citrulina en el grupo de éxito podrían estar en relación con la mayor hipertrofia de células intestinales, también responsables de los niveles mayores de HGI, pero que probablemente no ejerzan diferencias en la absorción intestinal de nutrientes. De forma casi simultánea a la publicación del original 1, otro grupo de investigación publicó los resultados de los niveles de citrulina en 3 grupos quirúrgicos, BGA n=6, BPG n=7 y DBP=5; con %EPP de 39, 54 y 92% respectivamente ($p < 0,001$) y en un grupo de pacientes con obesidad no operado (n=7) y con mediana de IMC de 47 (43-50) Kg/m^2 . A pesar de las diferentes técnicas quirúrgicas y las diferentes PP los autores encontraron niveles similares de citrulina en los 4 grupos estudiados (244). Aunque debemos admitir que la valoración de la adaptación intestinal requería una aproximación más profunda mediante la medición de la absorción de grasa, la permeabilidad y absorción de carbohidratos así como también la obtención de biopsias

intestinales en los grupos de fracaso y éxito, nuestros resultados iniciales nos llevaron basados en citrulina nos llevaron a no seguir en esta línea y centrarnos en HGI como factor biológico a evaluar. Aunque nuestro estudio fue inducido por la publicación de una asociación entre niveles circulantes de citrulina y DM2 (213), debemos que el hecho de que la relación entre citrulina y masa intestinal se haya establecido preferentemente en el contexto de intestino corto. Por tanto aclarar el papel de la adaptación intestinal en la PP requeriría el estudio de alguna de las pruebas anteriormente mencionadas. El estudio de la absorción de grasas tras BPG ha sido abordado por algunos autores si bien no se ha establecido, hasta donde conocemos, su relación con la trayectoria ponderal (245).

Conclusiones:

1. Tras el bypass gástrico sucede una adaptación intestinal que es progresiva en el tiempo.
2. Los datos disponibles sugieren que la adaptación intestinal no ejerce un rol determinante del éxito en la pérdida de peso tras el bypass gástrico.

VI. CONCLUSIONES

- 1. La cirugía bariátrica logra una pérdida de peso muy variable, sus efectos se atenúan y su variabilidad aumenta con el transcurso del tiempo.**
- 2. Se pueden identificar dos trayectorias clínicamente diferentes en los que presentan escasa pérdida de peso. El fracaso primario ó resistencia a la pérdida de peso y, el fracaso secundario o mayor tendencia a reganancia de peso.**
- 3. La cirugía bariátrica se asocia una menor pérdida del exceso de peso en los pacientes con obesidad extrema.**
- 4. El mayor cumplimiento de las visitas de seguimiento se asocia con mayor respuesta a la cirugía bariátrica.**
- 5. El bypass y la gastrectomía vertical consiguen resultados similares a corto y mediano plazo, sin embargo la gastrectomía vertical se asocia con mayor reganancia ponderal a medio plazo.**
- 6. El éxito en la pérdida de peso tras el bypass gástrico se asocia a un perfil hormonal más anorexígeno en comparación con el fracaso.**
- 7. Las hormonas gastrointestinales ejercen un papel importante en el control fisiológico de la ingesta calórica también tras el BPG.**
- 8. Las hormonas gastrointestinales no juegan un papel crítico en las diferencias en la ingesta entre personas con éxito o fracaso secundario en la pérdida de peso tras el bypass gástrico.**
- 9. Tras el bypass gástrico sucede una adaptación intestinal que es progresiva en el tiempo.**
- 10. Los datos disponibles sugieren que la adaptación intestinal no ejerce un rol determinante del éxito en la pérdida de peso tras el bypass gástrico.**

VII. COROLARIOS CLÍNICOS

1. Debemos informar al paciente de la variabilidad en la PP tras la CB y de que a medio plazo en hasta un 25% de los casos la PP puede ser limitada.
2. En el seguimiento de pacientes tras CB debemos prestar atención a la PP a los 4 o 12 meses ya que esta es un buen predictor de la PP a medio plazo tras la cirugía.
3. Sabiendo que los resultados varían en función de las características del paciente y del tipo de cirugía, estos aspectos deben considerarse en la información prequirúrgica al paciente. En los pacientes con obesidad extrema se debería discutir el tipo de cirugía ofrecido al paciente, BPG, CB en dos tiempos o técnicas malabsortivas de entrada.
4. Establecer pautas de seguimiento adecuadas parecería ser un elemento clave en los programas de seguimiento de pacientes sometidos a CB.
5. Aunque nuestros datos no apoyan el papel causal las hormonas gastrointestinales en la pérdida de peso insuficiente tras BPG, ello no nos permite inferir que los análogos de GLP1 no serán útiles para reducir la recuperación ponderal tras este tipo de cirugía.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Eknoyan G. Adolphe Quetelet (1796-1874) - The average man and indices of obesity. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:47–51.
2. Svantesson U, Zander M, Klingberg S, Slinde F. Body composition in male elite athletes, comparison of bioelectrical impedance spectroscopy with dual energy X-ray absorptiometry. *J Negat Results Biomed*. 2008;7:1.
3. Rahman M, Berenson A. Accuracy of current body mass index obesity classification for white, black and Hispanic reproductive-age women. *Obs Gynecol*. 2010;115(5):982–8.
4. Romero-Corral A, Somers VK, Sierra-Johnson J, Thomas RJ, Collazo-Clavell ML, Korinek J, et al. Accuracy of body mass index in diagnosing obesity in the adult general population. *Int J Obes*. 2008;32(6):959–66.
5. Porter SA, Massaro JM, Hoffmann U, Vasan RS, O'Donnell CJ, Fox CS. Abdominal Subcutaneous Adipose Tissue: A Protective Fat Depot? *Diabetes Care*. 2009;32(6):1068–75.
6. Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, Pou KM, Maurovich-Horvat P, Liu C-Y, et al. Abdominal Visceral and Subcutaneous Adipose Tissue Compartments: Association With Metabolic Risk Factors in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2007;116(1):39–48.
7. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome: A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International . *Circulation*. 2009;120(16):1640–5.
8. Sahakyan KR, Somers VK, Rodriguez-escudero JP, Hodge DO, Roger L. Normal-Weight Central Obesity : Implications for Total and Cardiovascular Mortality. *Ann Intern Med*. 2015;1(11):827–35.
9. National Institutes of Health (NIH) National Heart, Lung, and Blood Institute N. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. NIH Publ No 984083. 1998;97(9).
10. Rubio MA, Salas-Salvador J, Barbany M, Moreno B, Aranceta J, Bellido D, et al. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el

- establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Rev Española Obes.* 2007;7–48.
11. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2014 May 28;384(9945):766–81.
 12. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, Danaei G, Lin JK, Paciorek CJ, et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9·1 million participants. *Lancet.* 2011;377(9765):557–67.
 13. Banegas JR, Graciani A, Guallar-Castillón P, León-Muñoz L, Gutiérrez-Fisac J, López-García E, et al. Estudio de Nutrición y Riesgo Cardiovascular en España (ENRICA). Madrid Dep Med Prev y Salud Pública Univ Autónoma Madrid. 2011;
 14. Basterra-Gortari FJ, Beunza JJ, Bes-Rastrollo M, Toledo E, García López M, Martínez-González MA. Tendencia creciente de la prevalencia de la obesidad mórbida en España de 1,8 a 6,1 por mil en 14 años. *Rev Española Cardiol.* 2011;64(5):424–6.
 15. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Curtin LR. Prevalence and Trends in Obesity Among US Adults, 1999-2008. *JAMA.* 2010;303(3):235–41.
 16. Sturm R, Hattori A. Morbid obesity rates continue to rise rapidly in the United States. *Int J Obes.* 2013;37(6):889–91.
 17. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the Metabolic Syndrome Among US Adults. *JAMA.* 2002;287(3):356–9.
 18. Flint AJ, Hu FB, Glynn RJ, Caspard H, Joann E, Willett WC, et al. Excess Weight and the Risk of Incident Coronary Heart Disease among Men and Women. *Obesity.* 2010;18(2):377–83.
 19. Abdullah A, Peeters A, de Courten M, Stoelwinder J. The magnitude of association between overweight and obesity and the risk of diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Diabetes Res Clin Pr.* 2010;89(3):309–19.
 20. Pi-Sunyer X. The medical risks of obesity. *Postgrad Med.* 2009;121(6):21–33.
 21. Polednak AP. Estimating the number of U.S. incident cancers attributable to obesity

- and the impact on temporal trends in incidence rates for obesity-related cancers. *Cancer Detect Prev.* 2008;32(3):190–9.
22. Vainio H, Kaaks R, Bianchini F. Weight control and physical activity in cancer prevention: international evaluation of the evidence. *Eur J Cancer Prev.* 2002;11 Suppl 2:S94–100.
 23. Larsson SC, Wolk A. Obesity and the risk of gallbladder cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer.* 2007;96(9):1457–61.
 24. Larsson SC, Wolk A. Overweight, obesity and risk of liver cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Br J Cancer.* 2007;97(7):1005–8.
 25. Olsen CM, Green AC, Whiteman DC, Sadeghi S, Kohlhdooz F, Webb PM. Obesity and the risk of epithelial ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2007;43(4):690–709.
 26. Glance LG, Li Y, Osler TM, Mukamel DB, Dick AW. Impact of Obesity on Mortality and Complications in Trauma Patients. *Ann Surg.* 2013;259(3):576–81.
 27. Huttunen R, Syrjänen J. Obesity and the risk and outcome of infection. *Int J Obes.* 2012;(May 2012):333–40.
 28. Anstey KJ, Cherbuin N, Budge M, Young J. Body mass index in midlife and late-life as a risk factor for dementia: a meta-analysis of prospective studies. *Obes Rev.* 2011;12:e426–37.
 29. Ezzati M, Lopez A, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray C. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet.* 2002;360(9343):1347–60.
 30. Eid GM, McCloskey C a, Eagleton JK, Lee LB, Courcoulas AP. StomaphyX vs a sham procedure for revisional surgery to reduce regained weight in Roux-en-Y gastric bypass patients : a randomized clinical trial. *JAMA Surg.* 2014 Apr;149(4):372–9.
 31. Garvey WT, Obesity A, Committee S, Mechanick JI, Bray GA, Cobin RH. The American Association of Clinical Endocrinologists and the American College of Endocrinology 2014 ADVANCED FRAMEWORK FOR A NEW DIAGNOSIS OF OBESITY AS A CHRONIC DISEASE. 2014;
 32. Fried M, Yumuk V, Oppert J-M, Scopinaro N, Torres AJ, Weiner R, et al. Interdisciplinary European Guidelines on Metabolic and Bariatric Surgery. *Obes*

- Facts. 2013;6(5):449–68.
33. Mechanick JI, Youdim A, Jones DB, Timothy W, Hurley DL, McMahon MM, et al. Clinical Practice Guidelines for the Perioperative the Bariatric Surgery Patient — 2013 Update : *Endocr Pract*. 2013;19(2):337–72.
 34. Angrisani L, Santonicola A, Iovino P, Formisano G, Buchwald H, Scopinaro N. Bariatric Surgery Worldwide 2013. *Obes Surg*. 2015;25(10):1822–32.
 35. Lecube A, Hollanda A De, Calañas A, Vilarrasa N, Rubio MA, Breton I, et al. Trends in Bariatric Surgery in Spain in the Twenty-First Century : Baseline Results and 1-Month Follow Up of the RICIBA , a National Registry. 2015;
 36. Dixon AFR, Dixon JB, O’brien PE. Laparoscopic adjustable gastric banding induces prolonged satiety: A randomized blind crossover study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(2):813–9.
 37. Neff KJH, le Roux CW. Bariatric surgery: a best practice article. *J Clin Pathol*. 2013 Feb;66(2):90–8.
 38. Lee CW, Kelly JJ, Wassef WY. Complications of bariatric surgery. *Curr Opin Gastroenterol*. 2007;23(6):636–43.
 39. Thornton CM, Rozen WM, So D, Kaplan ED, Wilkinson S. Reducing Band Slippage in Laparoscopic Adjustable Gastric Banding: The Mesh Plication Pars Flaccida Technique. *Obes Surg*. 2009;19:1702–6.
 40. Almogy G, Crookes PF, Anthone GJ. Longitudinal gastrectomy as a treatment for the high-risk super-obese patient. *Obes Surg*. 2004;14(4):492–7.
 41. Gagner M, Deitel M, Erickson AL, Crosby RD. Survey on laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG) at the Fourth International Consensus Summit on Sleeve Gastrectomy. *Obes Surg*. 2013;23(12):2013–7.
 42. Brethauer S a, Hammel JP, Schauer PR. Systematic review of sleeve gastrectomy as staging and primary bariatric procedure. *Surg Obes Relat Dis*. 2009;5(4):469–75.
 43. Rosenthal RJ. International Sleeve Gastrectomy Expert Panel Consensus Statement: best practice guidelines based on experience of >12,000 cases. *Surg Obes Relat Dis*. 2012;8(1):8–19.
 44. Morínigo R, Vidal J, Lacy AM, Delgado S, Casamitjana R, Gomis R. Circulating

- Peptide YY, Weight Loss, and Glucose Homeostasis After Gastric Bypass Surgery in Morbidly Obese Subjects. *Ann Surg.* 2008 Feb;247(2):270–5.
45. Scopinaro N, Gianetta E, Civalleri D, Bonalumi U, Bachi V. Bilio-pancreatic bypass for obesity: II. Initial experience in man. *Br J Surg.* 1979;66(9):618–20.
 46. Moshiri M, Osman S, Robinson TJ, Khandelwal S, Bhargava P, Rohrmann C a. Evolution of bariatric surgery: A historical perspective. *Am J Roentgenol.* 2013;201(1):40–8.
 47. Colquitt JL, Pickett K, Loveman E, Frampton GK. Surgery for weight loss in adults. *Cochrane database Syst Rev.* 2014;8(8):CD003641.
 48. Kristman V, Manno M, Côté P. Loss to follow-up in cohort studies: How much is too much? *Eur J Epidemiol.* 2004;19(8):751–60.
 49. Hatoum IJ, Kaplan LM. Advantages of Percent Weight Loss as a method of reporting weight loss after Roux en Y Gastric Bypass. *Obesity.* 2013;18(8):1519–25.
 50. Corcelles R, Daigle C, Corcelles R, Boules M, Froylich D, Hag A. Total Weight Loss as the Outcome Measure of Choice After Roux-en-Y Gastric Bypass Total Weight Loss as the Outcome Measure of Choice After Roux-en-Y Gastric Bypass. *Obes Surg.* 2016;Epub ahead.
 51. Pai MP, Paloucek FP. The origin of the “ideal” body weight equations. *Ann Pharmacother.* 2000;34(9):1066–9.
 52. Gallagher D, Heymsfield SB, Heo M, Jebb S a., Murgatroyd PR, Sakamoto Y. Healthy percentage body fat ranges: An approach for developing guidelines based on body mass index. *Am J Clin Nutr.* 2000;72(3):694–701.
 53. Deitel M, Gawdat K, Melissas J. Reporting Weight Loss 2007. *Obes Surg.* 2007;17(5):565–8.
 54. Bray G a, Bouchard C, Church TS, Cefalu WT, Greenway FL, Gupta AK, et al. Is it time to change the way we report and discuss weight loss? *Obesity.* 2009;17(4):619–21.
 55. van de Laar AWJM. Algorithm for weight loss after gastric bypass surgery considering body mass index, gender, and age from the Bariatric Outcome Longitudinal Database (BOLD). *Surg Obes Relat Dis.* 2014;10(1):55–61.

56. Van De Laar A, De Caluwé L, Dillemans B. Relative outcome measures for bariatric surgery. Evidence against excess weight loss and excess body mass index loss from a series of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass patients. *Obes Surg.* 2011;21(6):763–7.
57. Baltasar A, Perez N, Serra C, Bou R, Bengochea M, Borrás F. Weight loss reporting: Predicted body mass index after bariatric surgery. *Obes Surg.* 2011;21(3):367–72.
58. Stunkard A, McLaren-Hume M. The results of treatment for obesity: A review of the literature and report of a series. *AMA Arch Intern Med.* 1959;103(1):79–85.
59. Ribaric G, Buchwald JN, McGlennon TW. Diabetes and Weight in Comparative Studies of Bariatric Surgery vs Conventional Medical Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Obes Surg.* 2014;24(3):437–55.
60. Dixon JB, Brien PEO, Playfair J, Chapman L, Schachter LM, Skinner S, et al. Adjustable Gastric Banding and Conventional Therapy for Type 2 Diabetes. *JAMA.* 2008;299(3):316–23.
61. O’Brien PE, Dixon JB, Laurie C, Skinner S, Proietto J, McNeil J, et al. Treatment of mild to moderate obesity with laparoscopic adjustable gastric banding or an intensive medical program: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2006;144(9):625–33.
62. Sjöström L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial - a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med.* 2013 Mar;273(3):219–34.
63. Sjöström L, Lindroos A, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, et al. Lifestyle, Diabetes, and Cardiovascular Risk Factors 10 Years after Bariatric Surgery. *N Engl J Med.* 2004;351(26):2683–93.
64. O’Brien PE, Brennan L, Laurie C, Brown W. Intensive medical weight loss or laparoscopic adjustable gastric banding in the treatment of mild to moderate obesity: Long-term follow-up of a prospective randomised trial. *Obes Surg.* 2013;23(9):1345–53.
65. Ikramuddin S, Korner J, Lee W-J, Inabet III WB, Billington CJ, Thomas AJ, et al. Roux-en-Y Gastric Bypass vs Intensive Medical Management for the Control of

- Type 2 Diabetes ., 2013;309(21).
66. Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, Brethauer SA, Kirwan JP. Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy in Obese Patients with Diabetes. *N Engl J Med.* 2012;366(17):1567–76.
 67. Adams TD, Pendleton RC, Strong MB, Kolotkin RL, James M, Litwin SE, et al. Health Outcomes of Gastric Bypass Patients Compared to Nonsurgical, Nonintervened Severely Obese. *Obesity.* 2010;18(1):121–30.
 68. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, Guidone C, Iaconelli A, Leccesi L, et al. Bariatric Surgery versus Conventional Medical Therapy for Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2012;366(17):1577–85.
 69. Leslie DB, Dorman RB, Serrot FJ, Swan TW, Kellogg TA, Torres-villalobos G, et al. Efficacy of the Roux-en-Y Gastric Bypass Compared to Medically Managed Controls in Meeting the American Diabetes Association Composite End Point Goals for Management of Type 2 Diabetes Mellitus. *Obes Surg.* 2012;22:367–74.
 70. Adams TD, Davidson LE, Litwin SE, Lamonte MJ, Pendleton RC, Strong MB, et al. Health Benefits of Gastric Bypass Surgery After 6 Years. *JAMA.* 2012;308(11):1122–31.
 71. Christou N V., Look D, MacLean LD. Weight Gain After Short- and Long-Limb Gastric Bypass in Patients Followed for Longer Than 10 Years. *Ann Surg.* 2006;244(5):734–40.
 72. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Brethauer S a, Navaneethan SD, et al. Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes - 3-Year Outcomes. *N Engl J Med.* 2014 Mar 31;1–12.
 73. Scopinaro N, Marinari GM, Camerini GB, Papadia FS, Adami GF. Specific Effects of Biliopancreatic Diversion on the Major Components of Metabolic. *Diabetes Care.* 2005;28(10):2406–11.
 74. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, Guidone C, Iaconelli A, Nanni G, et al. Bariatric-metabolic surgery versus conventional medical treatment in obese patients with type 2 diabetes: 5 year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;386(9997):964–73.
 75. Nguyen NT, Slone JA, Nguyen XM, Hartman JS, Hoyt DB. A Prospective

- Randomized Trial of Laparoscopic Gastric Bypass Versus Laparoscopic Adjustable Gastric Banding for the Treatment of Morbid Obesity: Outcomes, Quality of Life, and Costs. *Ann Surg.* 2009;250(4):631–41.
76. Courcoulas AP, Christian NJ, Belle SH, Berk PD, Flum DR, Garcia L, et al. Weight change and Health Outcomes at 3 Years After bariatric Surgery Among Individuals With Severe Obesity. *JAMA.* 2013 Dec 11;310(22):2416–25.
 77. Carlin AM, Zeni TM, English WJ, Hawasli A a, Genaw J a, Krause KR, et al. The comparative effectiveness of sleeve gastrectomy, gastric bypass, and adjustable gastric banding procedures for the treatment of morbid obesity. *Ann Surg.* 2013 May;257(5):791–7.
 78. Nguyen NT, Slone JA, Nguyen XM, Hartman JS, Hoyt DB. A prospective randomized trial of laparoscopic gastric bypass versus laparoscopic adjustable gastric banding for the treatment of morbid obesity: outcomes, quality of life, and costs. *Ann Surg.* 2009;250(4):631–41.
 79. Angrisani L, Lorenzo M, Borrelli V. Laparoscopic adjustable gastric banding versus Roux-en-Y gastric bypass: 5-year results of a prospective randomized trial. *Surg Obes Relat Dis.* 2007;3(2):127–32; discussion 132–3.
 80. Kehagias I, Karamanakos SN, Argentou M, Kalfarentzos F. Randomized Clinical Trial of Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass Versus Laparoscopic Sleeve Gastrectomy for the Management of Patients with BMI < 50 kg/m². *Obes Surg.* 2011;21(11):1650–6.
 81. Peterli R, Borbély Y, Kern B, Gass M, Peters T, Thurnheer M, et al. Early results of the Swiss Multicentre Bypass or Sleeve Study (SM-BOSS): a prospective randomized trial comparing laparoscopic sleeve gastrectomy and Roux-en-Y gastric bypass. *Ann Surg.* 2013;258(5):690–5.
 82. Puzifferri N. Long-term Follow-up After Bariatric Surgery: *JAMA.* 2014;312(9):934–42.
 83. O’Brien PE, Macdonald L, Anderson M, Brennan L, Sci M. Long-Term Outcomes After Bariatric Surgery. *Ann Surg.* 2013;257(1):87–94.
 84. Maclean PS, Bergouignan A, Cornier M-A, Jackman MR. Biology’s response to dieting: the impetus for weight regain. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.*

- 2011;301(3):R581–600.
85. Jiang, Renquist, Mason. Weight Loss Curve Analysis. *Obes Surg.* 1991;1(4):373–80.
 86. Sarzynski M a, Jacobson P, Rankinen T, Carlsson B, Sjöström L, Bouchard C, et al. Associations of markers in 11 obesity candidate genes with maximal weight loss and weight regain in the SOS bariatric surgery cases. *Int J Obes.* 2011 May;35(5):676–83.
 87. Himpens J, Dobbeleir J, Peeters G. Long-term results of laparoscopic sleeve gastrectomy for obesity. *Ann Surg.* 2010 Aug;252(2):319–24.
 88. O’Brien PE, Dixon JB, Laurie C, Skinner S, Proietto J, McNeil J, et al. Treatment of mild to moderate obesity with laparoscopic adjustable gastric banding or an intensive medical program: A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2006;144:625–33.
 89. Zhang Y, Zhao H, Cao Z, Sun X, Zhang C, Cai W, et al. A Randomized Clinical Trial of Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass and Sleeve Gastrectomy for the Treatment of Morbid Obesity in China: a 5-Year Outcome. *Obes Surg.* 2014;24(10):1617–24.
 90. Kehagias I, Karamanakos SN, Argentou M-I, Kalfarentzos F. Randomized clinical trial of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass versus laparoscopic sleeve gastrectomy for the management of patients with BMI < 50 kg/m². *Obes Surg.* 2011;21(11):1650–6.
 91. Christou N V, Look D, Maclean LD. Weight gain after short- and long-limb gastric bypass in patients followed for longer than 10 years. *Ann Surg.* 2006;244(5):734–40.
 92. Ortega E, Morínigo R, Flores L, Moize V, Rios M, Lacy AM, et al. Predictive factors of excess body weight loss 1 year after laparoscopic bariatric surgery. *Surg Endosc.* 2012 Jun;26(6):1744–50.
 93. Ma Y, Pagoto SL, Olendzki BC, Hafner AR, Perugini RA, Mason R, et al. Predictors of weight status following laparoscopic gastric bypass. *Obes Surg.* 2006;16(9):1227–31.
 94. Averbukh Y, Heshka S, El-shoreya H, Flancbaum L, Geliebter A, Kamel S, et al. Depression Score Predicts Weight Loss following Roux-en-Y Gastric Bypass. *Obes*

- Surg. 2004;13:833–6.
95. Dixon JB, Dixon ME, O'Brien PE. Pre-operative predictors of weight loss at 1-year after Lap-Band Surgery. *Obes Surg.* 2001;11(2):200–7.
 96. Busetto L, Segato G, De Marchi F, Foletto M, De Luca M, Caniato D, et al. Outcome predictors in morbidly obese recipients of an adjustable gastric band. *Obes Surg.* 2002;12(1):83–92.
 97. Diniz MDFHS, Passos VMDA, Barreto SM, Linares DB, De Almeida SR, Rocha ALS, et al. Different Criteria for Assessment of Roux-en-Y Gastric Bypass Success: Does Only Weight Matter? *Obes Surg.* 2009;19(10):1384–92.
 98. Livhits M, Mercado C, Yermilov I, Parikh J a, Dutson E, Mehran A, et al. Preoperative predictors of weight loss following bariatric surgery: systematic review. *Obes Surg.* 2012 Jan;22:70–89.
 99. Still CD, Wood GC, Chu X, Manney C, Strodel W, Petrick A, et al. Clinical factors associated with weight loss outcomes after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Obesity.* 2014;22(3):888–94.
 100. Hatoum IJ, Stein HK, Merrifield BF, Kaplan LM. Capacity for physical activity predicts weight loss after Roux-en-Y gastric bypass. *Obesity.* 2009 Jan;17(1):92–9.
 101. Dixon JB, O'Brien PE. Selecting the optimal patient for LAP-BAND placement. *Am J Surg.* 2002;184(6B):17S – 20S.
 102. Carbonell AM, Wolfe LG, Meador JG, Sugerman HJ, Kellum JM, Maher JW. Does diabetes affect weight loss after gastric bypass? *Surg Obes Relat Dis.* 2008;4(3):441–4.
 103. Yip K, Heinberg LJ, Giegerich V, Schauer P, Kashyap SR. Equivalent Weight Loss with Marked Metabolic Benefit Observed in a Matched Cohort with and without Type 2 Diabetes Twelve Months Following Gastric Bypass Surgery. *Obes Surg.* 2012;22(11):1723–9.
 104. Wise ES, Hocking KM, Kavac SM. Prediction of excess weight loss after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass: data from an artificial neural network. *Surg Endosc.* 2016;30(2):480–8.
 105. Bouchard C, Tremblay a, Després JP, Thériault G, Nadeau a, Lupien PJ, et al. The response to exercise with constant energy intake in identical twins. *Obes Res.*

- 1994;2(5):400–10.
106. Hatoum IJ, Greenawalt DM, Cotsapas C, Reitman ML, Daly MJ, Kaplan LM. Heritability of the weight loss response to gastric bypass surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Oct;96(10):E1630–3.
 107. Hatoum IJ, Greenawalt DM, Cotsapas C, Daly MJ, Reitman ML, Kaplan LM. Weight loss after gastric bypass is associated with a variant at 15q26.1. *Am J Hum Genet.* 2013 May 2;92(5):827–34.
 108. Still CD, Wood GC, Chu X, Erdman R, Manney CH, Benotti PN, et al. High allelic burden of four obesity SNPs is associated with poorer weight loss outcomes following gastric bypass surgery. *Obesity.* 2011;19(8):1676–83.
 109. de Luis DA, Pacheco D, Aller R, Izaola O. Role of the rs6923761 Gene Variant in Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Gene on Cardiovascular Risk Factors and Weight Loss after Biliopancreatic Diversion Surgery. *Ann Nutr Metab.* 2014;65(4):259–63.
 110. Ruiz-Lozano T, Vidal J, de Hollanda A, Scheer FAJL, Garaulet M, Izquierdo-Pulido M. Timing of food intake is associated with weight loss evolution in severe obese patients after bariatric surgery. *Clin Nutr.* 2015;
 111. Ma Y, Pagoto SL, Olendzki BC, Hafner AR, Perugini RA, Mason R, et al. Predictors of weight status following laparoscopic gastric bypass. *Obes Surg.* 2006;16(9):1227–31.
 112. Lutfi R, Torquati A, Sekhar N, Richards WO. Predictors of success after laparoscopic gastric bypass: A multivariate analysis of socioeconomic factors. *Surg Endosc Other Interv Tech.* 2006;20(6):864–7.
 113. Adams ST, Salhab M, Hussain ZI, Miller G V, Leveson SH. Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity: what are the preoperative predictors of weight loss? *Postgrad Med J.* 2013 Jul;89(1053):411–6; quiz 415, 416.
 114. Reinhold RB. Critical analysis of long term weight loss following gastric bypass. *Surg Gynecol Obstet.* 1982 Sep;155(3):385–94.
 115. Lechner GW, Elliott DW. Comparison of Weight Loss After Gastric Exclusion and Partitioning. *Arch Surg.* 1983;118:685–92.
 116. MacLean LD, Rhode BM, Sampalis J, Forse RA. Results of the surgical treatment

- of obesity. *Am J Surg.* 1993 Jan;165(1):155–60; discussion 160–2.
117. Oria E, Moorehead K. Bariatric Analysis System (BAROS) and Reporting. *Obes Surg.* 1998;8:487–99.
 118. Biron S, Hould F, Lebel S, Marceau S, Lescelleur O, Simard S. Twenty Years of Biliopancreatic Diversion : What is the Goal of the Surgery? *Obes Surg.* 2004;14:160–4.
 119. Mann JP, Jakes AD, Hayden JD, Barth JH. Systematic Review of Definitions of Failure in Revisional Bariatric Surgery. *Obes Surg.* 2014;25:571–4.
 120. van de Laar A, Acherman Y. Weight Loss Percentile Charts of Large Representative Series : a Benchmark Defining Sufficient Weight Loss Challenging Current Criteria for Success of Bariatric Surgery. *Obes Surg.* 2014;24:727–34.
 121. Buchwald JN, Jensen MD, Fahrbach K. Bariatric Surgery. *JAMA.* 2004;292:1724–37.
 122. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, Banel D, Jensen MD, Pories WJ, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med.* 2009 Mar;122(3):248–56.e5.
 123. Romeo S, Maglio C, Burza MA, Pirazzi C, Sjöholm K, Jacobson P, et al. Cardiovascular events after bariatric surgery in obese subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2012 Dec;35(12):2613–7.
 124. Jiménez A, Casamitjana R, Flores L, Viaplana J, Corcelles R, Lacy A, et al. Long-Term Effects of Sleeve Gastrectomy and Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery on Type 2 Diabetes Mellitus in Morbidly Obese Subjects. *Ann Surg.* 2012;256(6):1023–9.
 125. Panunzi S, De Gaetano A, Carnicelli A, Mingrone G. Predictors of Remission of Diabetes Mellitus in Severely Obese Individuals Undergoing Bariatric Surgery. *Ann Surg.* 2015;261(3):459–67.
 126. Sjöholm K, Sjöström E, Carlsson LMS, Peltonen M. Weight Change–Adjusted Effects of Gastric Bypass Surgery on Glucose Metabolism: Two- and 10-Year Results From the Swedish Obese Subjects (SOS) Study. *Diabetes Care.* 2016;39:625–31.
 127. Sugerman HJ, Wolfe LG, Sica D a, Clore JN. Diabetes and hypertension in severe

- obesity and effects of gastric bypass-induced weight loss. *Ann Surg.* 2003 Jun;237(6):751–6.
128. Hinojosa MW, Varela JE, Smith BR, Che F, Nguyen NT. Resolution of systemic hypertension after laparoscopic gastric bypass. *J Gastrointest Surg.* 2009;13(4):793–7.
 129. Flores L, Vidal J, Núñez I, Rueda S, Viaplana J, Esmatjes E. Longitudinal changes of blood pressure after weight loss: factors involved. *Surg Obes Relat Dis.* Elsevier; 2015;11(1):215–21.
 130. Gloy VL, Briel M, Bhatt DL, Kashyap SR, Schauer PR, Mingrone G, et al. Bariatric surgery versus non-surgical treatment for obesity: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Bmj.* 2013;347:347:f5934.
 131. Vest AR, Heneghan HM, Agarwal S, Schauer PR, Young JB. Bariatric surgery and cardiovascular outcomes: a systematic review. *Heart.* 2012 Dec;98(24):1763–77.
 132. Habib P, Scrocco JD, Terek M, Vanek V, Mikolich JR. Effects of Bariatric Surgery on Inflammatory, Functional and Structural Markers of Coronary Atherosclerosis. *Am J Cardiol.* 2009;104(9):1251–5.
 133. Batsis J a, Romero-Corral A, Collazo-Clavell ML, Sarr MG, Somers VK, Brekke L, et al. Effect of weight loss on predicted cardiovascular risk: change in cardiac risk after bariatric surgery. *Obesity.* 2007;15(3):772–84.
 134. Sjöström L, Peltonen M, Sjöström CD, Karason K, Wedel H, Ahlin S, et al. Bariatric Surgery and Long-term Cardiovascular Events. *JAMA.* 2012;307(1):56–65.
 135. Pontiroli AE, Morabito A. Long-term prevention of mortality in morbid obesity through bariatric surgery. a systematic review and meta-analysis of trials performed with gastric banding and gastric bypass. *Ann Surg.* 2011;253(3):484–7.
 136. Svane MS, Madsbad S. Bariatric Surgery - Effects on Obesity and Related co-Morbidities. *Curr Diabetes Rev.* 2014;10(3):208–14.
 137. Wing RR, Blair EH, Bononi P, Marcus MD, Watanabe R, Bergman RN. Caloric restriction per se is a significant factor in improvements in glycemic control and insulin sensitivity during weight loss in obese NIDDM patients. *Diabetes Care.* 1994 Jan;17(1):30–6.

138. Lim EL, Hollingsworth KG, Aribisala BS, Chen MJ, Mathers JC, Taylor R. Reversal of type 2 diabetes: Normalisation of beta cell function in association with decreased pancreas and liver triacylglycerol. *Diabetologia*. 2011;54(10):2506–14.
139. Isbell JM, Tamboli RA, Hansen EN, Saliba J, Dunn JP, Phillips SE, et al. The Importance of Caloric Restriction in the Early Improvements in Insulin Sensitivity After Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1438–42.
140. Lingvay I, Guth E, Islam A, Livingston E. Rapid Improvement of Diabetes After Gastric Bypass Surgery. *Diabetes Care*. 2013;36:2741–7.
141. Kashyap SR, Bhatt DL, Wolski K, Watanabe R, Abdul-Ghani M, Abood B, et al. Metabolic Effects of Bariatric Surgery. *Diabetes Care*. 2013;36:2175–82.
142. Monte S V., Caruana JA, Ghanim H, Sia CL, Korzeniewski K, Schentag JJ, et al. Reduction in endotoxemia, oxidative and inflammatory stress, and insulin resistance after Roux-en-Y gastric bypass surgery in patients with morbid obesity and type 2 diabetes mellitus. *Surgery*. 2012;151(4):587–93.
143. Kindel TL, Yoder SM, Seeley RJ, D'Alessio DA, Tso P. Duodenal-jejunal exclusion improves glucose tolerance in the diabetic, goto-kakizaki rat by a GLP-1 receptor-mediated mechanism. *J Gastrointest Surg*. 2009;13(10):1762–72.
144. Jiménez A, Mari A, Casamitjana R, Lacy A, Ferrannini E, Vidal J. GLP-1 and glucose tolerance after sleeve gastrectomy in morbidly obese subjects with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2014 Oct;63(10):3372–7.
145. Blanco J, Jiménez A, Casamitjana R, Flores L, Lacy A, Conget I, et al. Relevance of beta-cell function for improved glycemic control after gastric bypass surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2014 Jan;10(1):9–13.
146. Halmi KA, Mason E, Falk JR, Stunkard A. Appetitive behavior after gastric bypass for obesity. *Int J Obes*. 1981 Jan;5(5):457–64.
147. Heneghan HM, Yimcharoen P, Brethauer SA, Kroh M, Chand B. Influence of pouch and stoma size on weight loss after gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis*. 2012;8(4):408–15.
148. Campos GM, Rabl C, Mulligan K, Posselt A, Rogers SJ, Westphalen AC, et al. Factors Associated with weight loss after gastric bypass. *Natl Institutes Heal*. 2008;143(9):877–84.

149. Bueter M, Lewenstein C, Ashrafian H, Hillebrand J, Bloom SR, Olbers T, et al. Vagal sparing surgical technique but not stoma size affects body weight loss in rodent model of gastric bypass. *Obes Surg.* 2010;20(5):616–22.
150. Topart P, Becouarn G, Ritz P. Pouch size after gastric bypass does not correlate with weight loss outcome. *Obes Surg.* 2011;21(9):1350–4.
151. Madan AK, Tichansky DS, Phillips JC. Does pouch size matter? *Obes Surg.* 2007;17(3):317–20.
152. Edholm D, Ottosson J, Sundbom M. Importance of pouch size in laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass: a cohort study of 14,168 patients. *Surg Endosc.* Springer US; 2015;([Epub ahead of print]).
153. Tadross J a, le Roux CW. The mechanisms of weight loss after bariatric surgery. *Int J Obes.* 2009;33 Suppl 1(S1):S28–32.
154. Miras AD, le Roux CW. Mechanisms underlying weight loss after bariatric surgery. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013;10(10):575–84.
155. Hofso D, Jenssen T, Bollerslev J, Ueland T, Godang K, Stumvoll M, et al. Beta cell function after weight loss: a clinical trial comparing gastric bypass surgery and intensive lifestyle intervention. *Eur J Endocrinol.* 2011 Feb;164(2):231–8.
156. del Genio F, Alfonsi L, Marra M, Finelli C, del Genio G, Rossetti G, et al. Metabolic and nutritional status changes after 10% weight loss in severely obese patients treated with laparoscopic surgery vs integrated medical treatment. *Obes Surg.* 2007 Dec;17(12):1592–8.
157. Guijarro A, Suzuki S, Chen C, Kirchner H, Middleton F a, Nadtochiy S, et al. Characterization of weight loss and weight regain mechanisms after Roux-en-Y gastric bypass in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007 Oct;293(4):R1474–89.
158. Hajnal A, Kovacs P, Ahmed T, Meirelles K, Lynch CJ, Cooney RN. Gastric bypass surgery alters behavioral and neural taste functions for sweet taste in obese rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2010;299:G967–79.
159. Cornicelli M, Noli G, Marinari GM, Adami GF. Dietary habits and body weight at long-term following biliopancreatic diversion. *Obes Surg.* 2010;20(9):1278–80.
160. Odstrcil EA, Martinez JG, Santa Ana CA, Xue B, Schneider RE, Steffer KJ, et al.

- The contribution of malabsorption to the reduction in net energy absorption after long-limb Roux-en-Y gastric bypass. *Am J Clin Nutr.* 2010;92(4):704–13.
161. Egerod KL, Engelstoft MS, Grunddal K V., Nohr MK, Secher A, Sakata I, et al. A major lineage of enteroendocrine cells coexpress CCK, secretin, GIP, GLP-1, PYY, and neurotensin but not somatostatin. *Endocrinology.* 2012;153(12):5782–95.
 162. Mortensen K, Christensen LL, Holst JJ, Orskov C. GLP-1 and GIP are colocalized in a subset of endocrine cells in the small intestine. *Regul Pept.* 2003;114(2-3):189–96.
 163. Gribble FM. The gut endocrine system as a coordinator of postprandial nutrient homeostasis. *Proc Nutr Soc.* 2012;71(04):456–62.
 164. Llewellyn-Smith IJ, Reimann F, Gribble FM, Trapp S. Preproglucagon neurons project widely to autonomic control areas in the mouse brain. *Neuroscience.* 2011;180:111–21.
 165. Piro S, Mascali LG, Urbano F, Filippello A, Malaguarnera R, Calanna S, et al. Chronic exposure to GLP-1 increases GLP-1 synthesis and release in a pancreatic alpha cell line (a-TC1): Evidence of a direct effect of GLP-1 on pancreatic alpha cells. *PLoS One.* 2014;9(2).
 166. Mentlein R. Mechanisms underlying the rapid degradation and elimination of the incretin hormones GLP-1 and GIP. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009 Aug;23(4):443–52.
 167. Drucker DJ. The role of gut hormones in glucose homeostasis. *J Clin Invest.* 2007 Jan;117(1):24–32.
 168. Buteau J, Foisy S, Joly E, Prentki M. Glucagon-like peptide 1 induces pancreatic beta-cell proliferation via transactivation of the epidermal growth factor receptor. *Diabetes.* 2003;52(1):124–32.
 169. Ionut V, Hucking K, Liberty IF, Bergman RN. Synergistic effect of portal glucose and glucagon-like peptide-1 to lower systemic glucose and stimulate counter-regulatory hormones. *Diabetologia.* 2005;48(5):967–75.
 170. Deane AM, Nguyen NQ, Stevens JE, Fraser RJL, Holloway RH, Besanko LK, et al. Endogenous glucagon-like peptide-1 slows gastric emptying in healthy subjects, attenuating postprandial glycemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Jan;95(1):215–

- 21.
171. Burcelin R, Serino M, Cabou C. A role for the gut-to-brain GLP-1-dependent axis in the control of metabolism. *Curr Opin Pharmacol*. 2009;9(6):744–52.
172. Long SJ, Morgan LM, Holst JJ, Astrup A, Veterinary TR. A Meta-Analysis of the Effect of Glucagon-Like Peptide-1 (7 – 36) Amide on Ad Libitum Energy Intake in Humans. 2001;86(9):4382–9.
173. Näslund E, King N, Mansten S, Adner N, Holst JJ, Gutniak M, et al. Prandial subcutaneous injections of glucagon-like peptide-1 cause weight loss in obese human subjects. *Br J Nutr*. 2004;91(3):439–46.
174. Nauck MA. Unraveling the Science of Incretin Biology. *Eur J Intern Med*. 2009;20(SUPPL. 2):S303–8.
175. Batterham RL, Cowley M a, Small CJ, Herzog H, Cohen M a, Dakin CL, et al. Gut hormone PYY(3-36) physiologically inhibits food intake. *Nature*. 2002;418(6898):650–4.
176. De Silva A, Salem V, Long CJ, Makwana A, Newbould RD, Rabiner EA, et al. The gut hormones PYY 3-36 and GLP-1 7-36 amide reduce food intake and modulate brain activity in appetite centers in humans. *Cell Metab*. 2011;14(5-2):700–6.
177. Ballantyne GH. Peptide YY(1-36) and peptide YY(3-36): Part II. Changes after gastrointestinal surgery and bariatric surgery - Part. I. Distribution, release and actions. *Obes Surg*. 2006;16(6):795–803.
178. Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS. Role in Meal Initiation in Humans. *Diabetes*. 2001;50(August):1714–9.
179. Nakazato M, Murakami N, Date Y, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K, et al. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature*. 2001;409(6817):194–8.
180. Estall JL, Drucker DJ. Glucagon-Like Peptide-2. *Annu Rev Nutr*. 2006;26(1):391–411.
181. Kohli R, Bradley D, Setchell KD, Eagon JC, Abumrad N, Klein S. Weight loss induced by Roux-en-Y gastric bypass but not laparoscopic adjustable gastric banding increases circulating bile acids. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(4):708–12.

182. Korner J, Inabnet W, Febres G, Conwell IM, McMahon DJ, Salas R, et al. Prospective study of gut hormone and metabolic changes after adjustable gastric banding and Roux-en-Y gastric bypass. *Int J Obes*. 2009;33(7):786–95.
183. le Roux CW, Welbourn R, Werling M, Osborne A, Kokkinos A, Laurenus A, et al. Gut hormones as mediators of appetite and weight loss after Roux-en-Y gastric bypass. *Ann Surg*. 2007;246(5):780–5.
184. Dar MS, Chapman WH, Pender JR, Drake AJ, O'Brien K, Tanenberg RJ, et al. GLP-1 response to a mixed meal: What happens 10 years after Roux-en-Y Gastric Bypass (RYGB)? *Obes Surg*. 2012;22(7):1077–83.
185. Romero F, Nicolau J, Flores L, Casamitjana R, Ibarzabal A, Lacy A, et al. Comparable early changes in gastrointestinal hormones after sleeve gastrectomy and Roux-En-Y gastric bypass surgery for morbidly obese type 2 diabetic subjects. *Surg Endosc*. 2012;26(8):2231–9.
186. Dirksen C, Jørgensen NB, Bojsen-Møller KN, Kielgast U, Jacobsen SH, Clausen TR, et al. Gut hormones, early dumping and resting energy expenditure in patients with good and poor weight loss response after Roux-en-Y gastric bypass. *Int J Obes*. 2013 Nov;37(11):1452–9.
187. Reinehr T, Roth CL, Schernthaner GH, Kopp HP, Kriwanek S, Schernthaner G. Peptide YY and glucagon-like peptide-1 in morbidly obese patients before and after surgically induced weight loss. *Obes Surg*. 2007;17(12):1571–7.
188. Ye J, Hao Z, Mumphrey MB, Townsend RL, Patterson LM, Stylopoulos N, et al. GLP-1 receptor signaling is not required for reduced body weight after RYGB in rodents. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2014;306(5):R352–62.
189. Wilson-Pérez HE, Chambers AP, Ryan KK, Li B, Sandoval DA, Stoffers D, et al. Vertical sleeve gastrectomy is effective in two genetic mouse models of glucagon-like peptide 1 receptor deficiency. *Diabetes*. 2013;62(7):2380–5.
190. Meguid MM, Ph D, Glade MJ, Ph D, Middleton FA, Ph D. Weight regain after Roux-en-Y : A significant 20 % complication related to PYY. *Nutrition*. 2008;24:832–42.
191. Chandarana K, Gelegen C, Karra E, Choudhury AI, Drew ME, Fauveau V, et al. Diet and gastrointestinal bypass-induced weight loss: the roles of ghrelin and

- peptide YY. *Diabetes*. 2011 Mar;60(3):810–8.
192. Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, Breen P a., Ma MK, Dellinger EP, et al. Plasma Ghrelin Levels after Diet-Induced Weight Loss or Gastric Bypass Surgery. *N Engl J Med*. 2002;346(21):1623–30.
 193. Morinigo R, Casamitjana R, Moize V, Lacy AM, Delgado S, Gomis R, et al. Short-term effects of gastric bypass surgery on circulating ghrelin levels. *Obes Res*. 2004;12(7):1108–16.
 194. Christou N V, Look D, McLean AP. Pre- and post-prandial plasma ghrelin levels do not correlate with satiety or failure to achieve a successful outcome after Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg*. 2005 Aug;15(7):1017–23.
 195. le Roux CW, Welbourn R, Werling M, Osborne A, Kokkinos A, Laurenus A, et al. Gut hormones as mediators of appetite and weight loss after Roux-en-Y gastric bypass. *Ann Surg*. 2007 Nov;246(5):780–5.
 196. Roux CW Le, Aylwin SJB, Batterham RL, Borg CM, Coyle F, Prasad V, et al. Gut Hormone Profiles Following Bariatric Surgery Favor an Anorectic State, Facilitate Weight Loss, and Improve Metabolic Parameters. *Ann Surg*. 2006 Jan;243(1):108–14.
 197. Sundbom M, Holdstock C, Engström BE, Karlsson FA. Early changes in ghrelin following Roux-en-Y gastric bypass: Influence of vagal nerve functionality? *Obes Surg*. 2007;17(3):304–10.
 198. Chambers AP, Kirchner H, Wilson-Perez HE, Willency JA, Hale JE, Gaylinn BD, et al. The effects of vertical sleeve gastrectomy in rodents are ghrelin independent. *Gastroenterology*. 2013;144(1):50–2.
 199. Vetter ML, Wadden TA, Teff KL, Khan ZF, Carvajal R, Ritter S, et al. GLP-1 plays a limited role in improved glycemia shortly after Roux-en-Y gastric bypass: A comparison with intensive lifestyle modification. *Diabetes*. 2015;64(2):434–46.
 200. Wewer Albrechtsen NJ, Hartmann B, Veedfald S, Windelov JA, Plamboeck A, Bojsen-Müller KN, et al. Hyperglucagonaemia analysed by glucagon sandwich ELISA: Nonspecific interference or truly elevated levels? *Diabetologia*. 2014;57(9):1919–26.
 201. Changchien EM, Ahmed S, Betti F, Higa J, Kiely K, Hernandez-Boussard T, et al.

- B-type natriuretic peptide increases after gastric bypass surgery and correlates with weight loss. *Surg Endosc.* 2011;25(7):2338–43.
202. Ionut V, Burch M, Youdim A, Bergman RN. Gastrointestinal hormones and bariatric surgery-induced weight loss. *Obesity.* 2013;21(6):1093–103.
203. Houten SM, Watanabe M, Auwerx J. Endocrine functions of bile acids. *EMBO J.* 2006;25(7):1419–25.
204. Pournaras DJ, Glicksman C, Vincent RP, Kuganolipava S, Alaghband-Zadeh J, Mahon D, et al. The role of bile after Roux-en-Y gastric bypass in promoting weight loss and improving glycaemic control. *Endocrinology.* 2012;153(8):3613–9.
205. Ahmad NN, Pfalzer A, Kaplan LM. Roux-en-Y gastric bypass normalizes the blunted postprandial bile acid excursion associated with obesity. *Int J Obes.* 2013;37(February):1–7.
206. Margetic S, Gazzola C, Pegg GG, Hill RA. Leptin : a review of its peripheral actions and interactions. *Int J Obes.* 2002;26:1407–33.
207. Oliván B, Teixeira J, Bose M, Bawa B, Tangel C, Summe H, et al. Effect of Weight Loss by Diet or Gastric Bypass Surgery on Peptide YY3–36 Levels. *Ann Surg.* 2009;249(6):948–53.
208. Erez G, Tirosh A, Rudich A, Meiner V, Schwarzfuchs D, Sharon N, et al. Phenotypic and genetic variation in leptin as determinants of weight regain. *Int J Obes.* 2011 Jun;35(6):785–92.
209. le Roux CW, Borg C, Wallis K, Vincent RP, Bueter M, Goodlad R, et al. Gut hypertrophy after gastric bypass is associated with increased glucagon-like peptide 2 and intestinal crypt cell proliferation. *Ann Surg.* 2010 Jul;252(1):50–6.
210. Mumhrey MB, Patterson LM, Zheng H, Berthoud HR. Roux-en-Y gastric bypass surgery increases number but not density of CCK-, GLP-1-, 5-HT-, and neurotensin-expressing enteroendocrine cells in rats. *Neurogastroenterol Motil.* 2013;25(1):70–9.
211. Murray M, Franks G, Gazet J, Grundy A. Radiologic Demonstration of Small Bowel Adaptation Following Modified Scopinaro Procedure for Morbid Obesity. *Obes Surg.* 1993 May;3(2):165–8.
212. Friedman HI, Chandler JG, Peck CC, Nemeth TJ, Odum SK. Alterations in

- intestinal structure, fat absorption and body weight after intestinal bypass for morbid obesity. *Surg Gynecol Obstet.* 1978 May;146(5):757–67.
213. Curis E, Crenn P, Cynober L. Citrulline and the gut. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2007 Sep;10(5):620–6.
214. Jeppesen PB, Gilroy R, Pertkiewicz M, Allard JP, Messing B, O’Keefe SJ. Randomised placebo-controlled trial of teduglutide in reducing parenteral nutrition and/or intravenous fluid requirements in patients with short bowel syndrome. *Gut.* 2011 Jul;60(7):902–14.
215. Verdam FJ, Greve JWM, Roosta S, Eijk H Van, Bouvy N, Buurman WA, et al. Small Intestinal Alterations in Severely Obese Hyperglycemic Subjects. 2011;96:E379–83.
216. Nestoridi E, Kvas S, Kucharczyk J, Stylopoulos N. Resting energy expenditure and energetic cost of feeding are augmented after Roux-en-Y gastric bypass in obese mice. *Endocrinology.* 2012;153(5):2234–44.
217. Faria SL, Faria OP, Buffington C, De Almeida Cardeal M, Rodrigues De Gouvêa H. Energy expenditure before and after Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg.* 2012;22(9):1450–5.
218. Iesari S, le Roux CW, De Gaetano A, Manco M, Nanni G, Mingrone G. Twenty-four hour energy expenditure and skeletal muscle gene expression changes after bariatric surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Mar;98(2):E321–7.
219. Carrasco F, Papapietro K, Csendes A, Salazar G, Echenique C, Lisboa C, et al. Changes in resting energy expenditure and body composition after weight loss following Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg.* 2007;17(5):608–16.
220. Carrasco F, Rojas P, Ruz M, Rebolledo A, Codoceo J, Inostroza J, et al. Gasto energético y composición corporal en mujeres con obesidad severa y mórbida sometidas a bypass gástrico. *Rev Med Chil.* 2008;136(5):570–7.
221. Werling M, Olbers T, Fändriks L, Bueter M, Lönroth H, Stenlöf K, et al. Increased postprandial energy expenditure may explain superior long term weight loss after Roux-en-Y gastric bypass compared to vertical banded gastroplasty. *PLoS One.* 2013 Jan;8(4):e60280.
222. Wilms B, Ernst B, Schmid SM, Thurnheer M, Schultes B. Enhanced thermic effect

- of food after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Sep;98(9):3776–84.
223. Faria SL, Kelly E, Faria OP. Energy Expenditure and Weight Regain in Patients Submitted to Roux-en-Y Gastric Bypass. *Obes Surg.* 2009;19(7):856–9.
 224. Metcalf B, Rabkin R a., Rabkin JM, Metcalf LJ, Lehman-Becker LB. Weight Loss Composition: The Effects of Exercise following Obesity Surgery as Measured by Bioelectrical Impedance Analysis. *Obes Surg.* 2005;15(2):183–6.
 225. Delzenne NM, Neyrinck AM, Bäckhed F, Cani PD. Targeting gut microbiota in obesity: effects of prebiotics and probiotics. *Nat Rev Endocrinol.* 2011 Nov;7(11):639–46.
 226. Sweeney TE, Morton JM. The human gut microbiome: a review of the effect of obesity and surgically induced weight loss. *JAMA Surg.* 2013 Jun;148(6):563–9.
 227. Liou AP, Paziuk M, Luevano J-M, Machineni S, Turnbaugh PJ, Kaplan LM. Conserved shifts in the gut microbiota due to gastric bypass reduce host weight and adiposity. *Sci Transl Med.* 2013;5(178):178ra41.
 228. Ritz P, Caiazzo R, Becouarn G, Arnalsteen L, Andrieu S, Topart P, et al. Early prediction of failure to lose weight after obesity surgery. *Surg Obes Relat Dis.* 2013;9(1):118–21.
 229. Oliveira Magro D, Geloneze B, Delfini R, Pareja C, Callejas F, Pareja JC. Long term weight regain after gastric bypass.pdf. *Obes Surg.* 2008;18:648–51.
 230. Acceso internet [Internet]. [cited 2016 Apr 14]. Available from: <https://consultqd.clevelandclinic.org/2016/04/final-stampede-results-glycemic-benefits-bariatric-surgery-persist-time/>
 231. Odom J, Zalesin KC, Washington TL, Miller WW, Hakmeh B, Zaremba DL, et al. Behavioral Predictors of Weight Regain after Bariatric Surgery. *Obes Surg.* 2010;20:349–56.
 232. Swinburn BA, Sacks G, Hall KD, McPherson K, Finegood DT, Moodie ML, et al. The global obesity pandemic: Shaped by global drivers and local environments. *Lancet.* 2011;378(9793):804–14.
 233. Hopkins JC, Howes N, Chalmers K, Savovic J, Whale K, Coulman KD, et al. Outcome reporting in bariatric surgery: An in-depth analysis to inform the

- development of a core outcome set, the BARIACT Study. *Obes Rev.* 2015;16(1):88–106.
234. Gerner T, Johansen O, Olufsen M, Torjesen P, Tveit A. The post-prandial pattern of gut hormones is related to magnitude of weight-loss following gastric bypass surgery: a case-control study. *Scand J Clin Lab Invest.* 2014;74(3):213–8.
 235. Vidal J, Jiménez A. Diabetes remission following metabolic surgery: is GLP-1 the culprit? *Curr Atheroscler Rep.* 2013 Oct;15(10):357.
 236. Svane MS, Bojsen-Møller KN, Nielsen S, Jørgensen NB, Dirksen C, Kristiansen VB, et al. Effects of endogenous GLP-1 and GIP on glucose tolerance after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *AJP Endocrinol Metab.* 2016;(8).
 237. Sloth B, Holst JJ, Flint A, Gregersen NT, Astrup A. Expenditure , Glucose and Fat Metabolism in Obese and Lean Subjects. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007;292(4):1062–8.
 238. Goldstone AP, Miras AD, Scholtz S, Jackson S, Neff KJ, Pénicaud L, et al. Link between increased satiety gut hormones and reduced food reward following gastric bypass surgery for obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;101(November):jc.2015–665.
 239. Holst JJ. Incretin hormones and the satiation signal. *Int J Obes.* 2013;37(9):1161–8.
 240. Madsen Ê, Holst JJ, Astrup A, Verdich C, Toubro S, Buemann B, et al. The role of postprandial releases of insulin and incretin hormones in meal-induced satiety Ð effect of obesity and weight reduction. *Int J Obes.* 2001;25:1206–14.
 241. Werling M, Fändriks L, Royce VP, Cross GF, le Roux CW, Olbers T. Preoperative assessment of gut hormones does not correlate to weight loss after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Surg Obes Relat Dis.* 2014;10(5):822–8.
 242. Pajeccki D, Halpern a, Cercato C, Mancini M, de Cleve R, Santo M a. Short-term use of liraglutide in the management of patients with weight regain after bariatric surgery. *Rev Col Bras Cir.* 2013;40(3):191–5.
 243. Nauck MA, Meier JJ. The incretin effect in healthy individuals and those with type 2 diabetes: physiology, pathophysiology, and response to therapeutic interventions. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;8587(15):1–12.
 244. Carswell KA, Vincent RP, Belgaumkar AP, Sherwood RA, Amiel SA, Patel AG, et

- al. The effect of bariatric surgery on intestinal absorption and transit time. *Obes Surg.* 2014;24(5):796–805.
245. Kumar R, Lieske JC, Collazo-clavell ML, Sarr MG, Olson ER, Vrtiska TJ, et al. Fat malabsorption and increased intestinal oxalate absorption are common after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Surgery.* 2011;149(5):654–61.