

Western Diabetes Institute. Western University of Health Sciences

LA MICROBIOTA Y EL METABOLISMO ENERGÉTICO DESPUÉS DE LA CIRUGÍA BARIÁTRICA

César Ochoa¹.

RESUMEN

En un mundo acosado por la epidemia de la obesidad, la cirugía bariátrica ha emergido como una alternativa de control de la progresión de la evolución de esta comorbilidad hacia las complicaciones del Síndrome metabólico como la Diabetes mellitus y la arterioesclerosis. El *bypass* gástrico seguido de una yeyuno-yeyunostomía en Y de Roux ha sido el proceder bariátrico más efectivo en el control de las complicaciones asociadas a la obesidad. La cirugía bariátrica produce cambios en la anatomía, la motilidad y la funcionalidad del tubo digestivo; modifica el patrón enterohormonal paracrino, y reduce los ingresos alimentarios del obeso. Todos estos cambios conducen a la reducción de la insulinoresistencia, y con ello, una mejor utilización de la glucosa por las células, tejidos y órganos de la periferia, restauración de la glucosa sérica a la normalidad, y disminución de los valores de la hemoglobina glicosilada. La cirugía bariátrica también afecta la composición bacteriana de la microbiota, y se cree que este evento puede también ayudar en una mejor utilización de la glucosa por la periferia. Los resultados de modelos experimentales en animales, combinados con observaciones de pacientes bariatrizados, han llevado a muchos a sugerir que la microbiota puede ejercer un rol importante en el desarrollo del Síndrome metabólico, y a la vez, contribuir con la paliación del mismo, una vez realizada la cirugía bariátrica. **Ochoa C.** *La microbiota y el metabolismo energético después de la cirugía bariátrica. RCAN Revista Cubana de Alimentación y Nutrición 2013;23(2):309-321. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.*

Palabras clave: Microbiota / Cirugía bariátrica / Cirugía metabólica / Diabetes / Obesidad / Insulinoresistencia / Metabolismo / Energía.

¹ Doctor en Ciencias Médicas.

INTRODUCCIÓN

La cirugía bariátrica* fue propuesta en los 1950s para el tratamiento de las formas graves de dislipidemias.¹ Fue en los 1960s cuando se realizó el potencial de este proceder quirúrgico en la contención de la obesidad. Las primeras técnicas bariátricas eran rudimentarias, y se practicaban con el objetivo primario de inducir pérdida de peso en el paciente. Tal fue el caso de los cortocircuitos (léase también “*bypasses*”) yeyuno-ileal y yeyuno-cólico realizados independientemente por Linner y DeWind, respectivamente.²⁻⁴ Sin embargo, la pérdida de peso se acompañaba de graves trastornos del medio interno, desórdenes nutricionales diversos y complicaciones orgánicas en ocasiones fatales.⁵⁻⁸ El advenimiento de la laparoscopia en los 1990s, y con ello, el desarrollo de la cirugía de mínimo acceso, hicieron posible el refinamiento de las técnicas bariátricas, y de esta manera, una aplicación más extendida de las mismas.⁹⁻¹¹

En la actualidad se practican anualmente miles de procedimientos englobados bajo el término de “cirugía bariátrica”, y orientados a la reducción de la capacidad receptiva del estómago con/sin disminución concomitante de la absorción yeyunal de nutrientes mediante la limitación del tamaño de la cámara gástrica y la realización de cortocircuitos intestinales. En una encuesta realizada en el 2008, se contabilizaron 344,221 cirugías bariátricas.¹² El *bypass* gástrico seguido de yeyunoyeyunostomía en Y de Roux representó el 40.0% de tales procedimientos, solo superado por la colocación de una banda gástrica ajustable.¹² Se prevé la divulgación de los resultados de una nueva encuesta sobre el estado de la

cirugía bariátrica en algún momento del año 2013. El lector interesado puede encontrar en la literatura reciente varias revisiones contentivas de las características de los distintos procedimientos comprendidos dentro de la cirugía bariátrica, y discusiones sobre la indicación terapéutica y la efectividad a mediano y largo plazo de los mismos.^{1,13-18}

Los procedimientos restrictivos limitan la cantidad de alimento que puede ingerir el paciente al alterar significativamente la anatomía gástrica mediante la colocación de bandas alrededor del cardias, la introducción de balones inflados en el interior de la víscera, o la separación de una porción de la curvatura mayor.¹⁹⁻²¹ Los procedimientos restrictivos son por lo general bien tolerados, producen una adecuada pérdida de peso, y presentan poco riesgo de ocurrencia de deficiencias nutricionales.²²⁻²³ Por su parte, los procedimientos malabsorptivos que implican la realización de cortocircuitos intestinales interfieren con la absorción de los alimentos en el intestino delgado para así disminuir las cantidades de nutrientes que llegan a la circulación portal, y forzar la eliminación fecal de los no absorbidos.^{2-4,24-}

²⁵ Los procedimientos malabsorptivos pueden provocar cuadros graves de diarreas, deshidratación y desnutrición, y por ello, han sido retirados de los protocolos corrientes de cirugía bariátrica.²⁶

Los procedimientos mixtos que combinan técnicas restrictivas con creación de cortocircuitos intestinales han cobrado popularidad. El *bypass* gástrico es un ejemplo de ellos. Mediante este procedimiento se crea una pequeña cámara gástrica, a la que se conecta el yeyuno distal. En un segundo tiempo, se realiza una yeyuno-yeyunostomía a 50-150 centímetros de la unión gastroyeyunal, y los conductos pancreático y biliar se reinsertan en un lugar especificado del asa de Roux.²⁷⁻³⁰

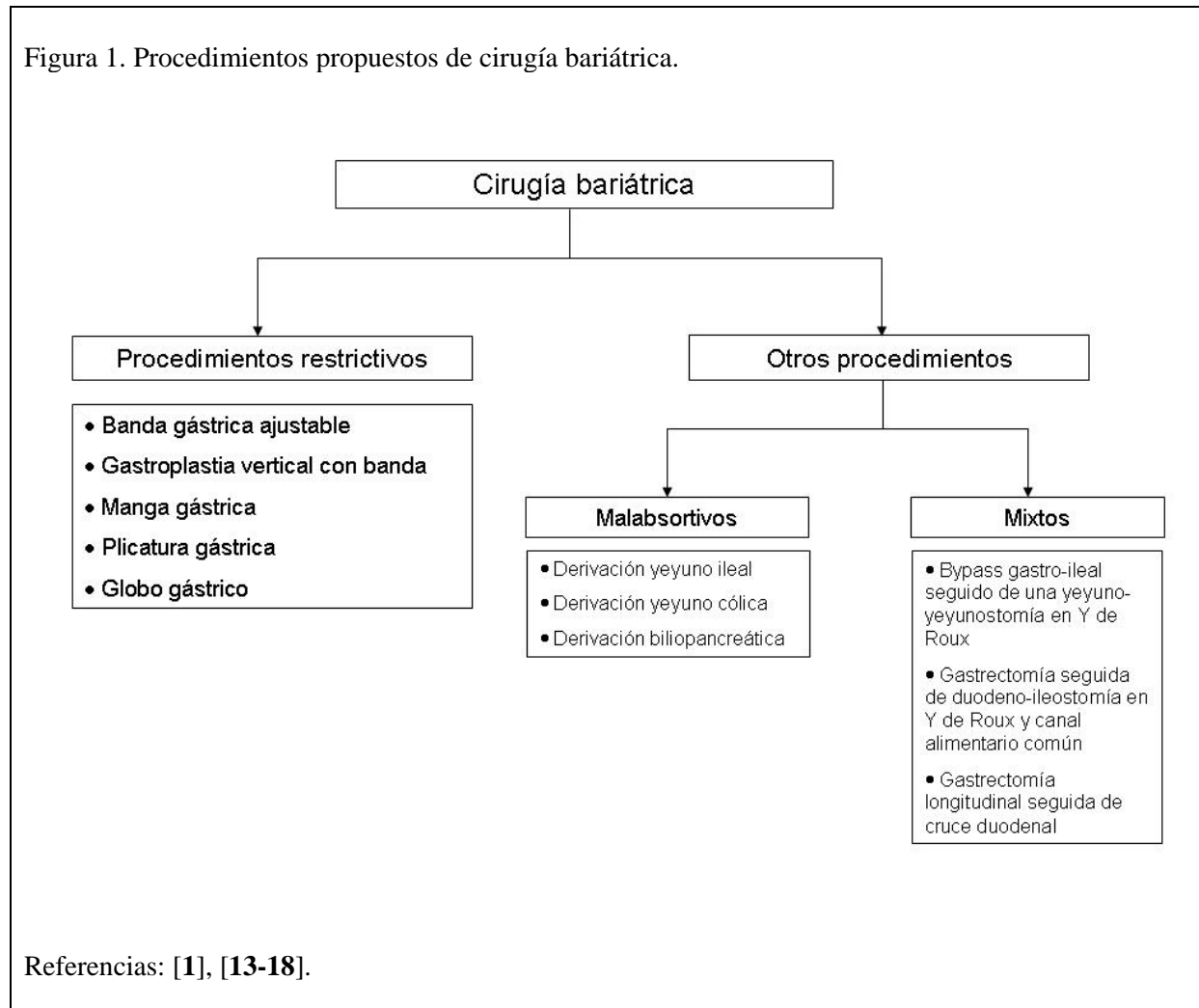
* En algunos textos la cirugía bariátrica (del griego “baria” = pesado, pesadez, peso que abruma; y “iatrikos” = relativo al tratamiento médico) se referencia como “cirugía metabólica”. Para más detalles: Consulte las referencias [16-17].

Con este *bypass* se consigue la pérdida del 60 – 70% del exceso de peso corporal, aun cuando el paciente se expone a efectos secundarios importantes como los vómitos y la anemia megaloblástica por déficit de vitamina B₁₂.⁵

y disminuyen en poco tiempo los valores de la hemoglobina glicosilada.^{14,31} En ocasiones se ha logrado la discontinuación del tratamiento farmacológico.^{14,32}

Los efectos de la cirugía bariátrica sobre la insulinoresistencia, la hiperglicemia y la

Figura 1. Procedimientos propuestos de cirugía bariátrica.



Impacto de la cirugía bariátrica sobre el metabolismo energético y la resistencia a la insulina

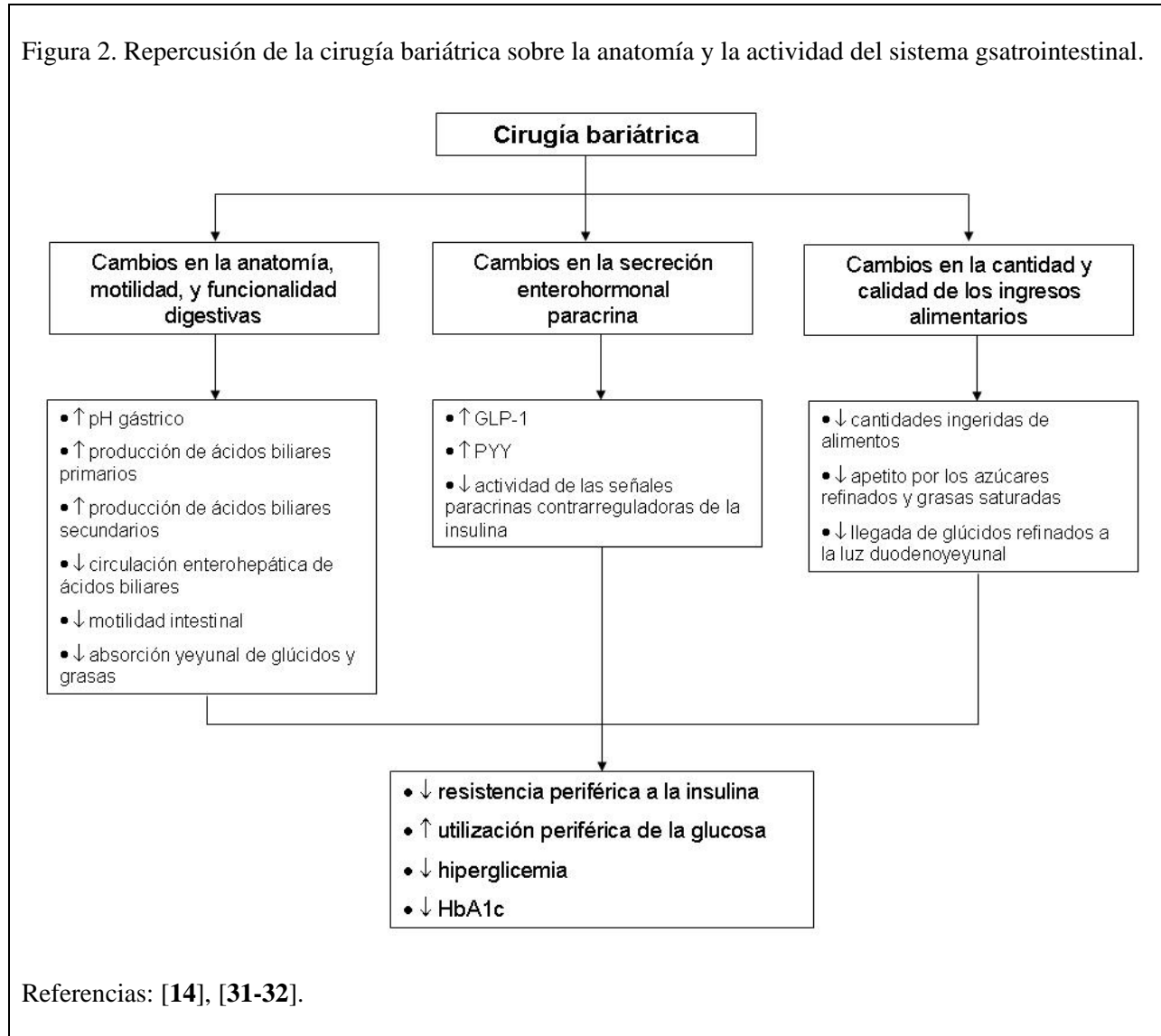
Se ha observado que la cirugía bariátrica en las personas obesas complicadas con Diabetes mejora dramáticamente el pronóstico y la evolución de la enfermedad endocrina.³¹ Tras el acto quirúrgico se alcanzan rápidamente estados de euglicemia,

Diabetes se han resumido en el acrónimo BRAVE: la letra B (por “Bile”, que traducido del inglés quiere decir bilis) para describir las alteraciones que ocurren en el flujo de los ácidos biliares; la letra R para denotar la reducción del tamaño de la cámara gástrica; la letra A (por “Anatomy”, que traducido del inglés significa anatomía) para explicar el reordenamiento anatómico y las alteraciones del flujo de nutrientes a lo

largo del tracto digestivo; la letra V para llamar la atención sobre la manipulación vagal; y la letra E, que se reserva para la comprensión de los cambios en las enterohormonas.

Con ello, se logra una dramática caída de la glucosa absorbida que llega a la circulación portal, y por extensión, de la resistencia periférica a la acción de la insulina que se encuentra crónicamente exaltada en el obeso

Figura 2. Repercusión de la cirugía bariátrica sobre la anatomía y la actividad del sistema gastrointestinal.



La Figura 2 presenta los cambios descritos tras la cirugía bariátrica. Completado el acto quirúrgico, se logra una drástica disminución en la cuantía de los ingresos alimentarios del sujeto. La capacidad de recepción de la cámara gástrica se ha reducido tanto que el enfermo solo puede tolerar entre 15-20 mL de líquidos.

diabético.³³⁻³⁴ El regreso a la euglicemia y cifras normales de insulina se observa incluso a los pocos días después de la realización de la cirugía bariátrica.³⁴⁻³⁵ De resultados de todo lo anterior se logra una reducción significativa del exceso de peso corporal, y de la circunferencia abdominal:

un importante subrogado antropométrico de la grasa corporal y la grasa visceral.³⁶

Sin embargo, no parece que el efecto de la cirugía bariátrica sobre el metabolismo glucídico y la resistencia a la insulina sea puramente mecánico, ni dependiente exclusivamente de la pérdida de peso *per se*. Si ello fuera cierto, se necesitaría un tiempo mayor, y la reducción de la grasa corporal más allá de un valor crítico, para lograr el efecto deseado. Es probable entonces que otros eventos, éstos de naturaleza hormonal, influyan en la respuesta del paciente a la cirugía bariátrica.³⁶ Además, la efectividad terapéutica de las técnicas bariátricas parece depender de la creación de cortocircuitos intestinales.³⁷ Pournaras *et al.* estudiaron la remisión de la Diabetes en sujetos obesos después de *bypass* gástrico o la colocación de una banda gástrica.³⁸ La pérdida de peso fue independiente de la técnica bariátrica, pero la Diabetes remitió en el 72% de los pacientes en los que se practicó el *bypass* gástrico; mientras que ello solo ocurrió en el 17% de aquellos en los que se colocó una banda gástrica.³⁸ Se consideró como remisión de la Diabetes la constatación de una glucosa en ayunas $< 7 \text{ mmol.L}^{-1}$, y $< 11 \text{ mmol.L}^{-1}$ 2 horas después de una carga de glucosa; junto con un valor de la HbA1c $< 6\%$.³⁸ Adicionalmente, fueron los pacientes con *bypass* gástrico los que mostraron una mejor producción de insulina, una menor resistencia a la insulina y una respuesta superior a la GLP-1.³⁸

Los cambios observados en el metabolismo glucídico tras la cirugía bariátrica no parecen estar asociados a una mejoría de la capacidad de las células β del páncreas endocrino para producir mayores cantidades de insulina, sino más bien a una mejor respuesta de la periferia a la insulina producida.³⁹ Luego, la reducción de la resistencia periférica a la acción de la insulina es entonces el resultado de la exclusión de las porciones superiores del

intestino delgado mediante la creación de cortocircuitos intestinales, lo que apunta hacia el reordenamiento de la anatomía del sistema digestivo como el mediador en el control de la Diabetes asociada a la obesidad, sugiriendo así un papel importante del intestino delgado en la fisiopatología de esta enfermedad hasta ahora denominada como “endocrina” a través de varios productos paracrinos como el GLP-1 y el péptido intestinal PYY, hoy reunidos bajo el término “incretinas”.^{14,31,40}

Los mecanismos de acción de las incretinas sobre el metabolismo glucídico tras la cirugía bariátrica parecen actuar a niveles diferentes del tracto gastrointestinal, y anteceden incluso a la pérdida de peso. Tales mecanismos han sido revisados recientemente por el autor.⁴¹ El tracto gastrointestinal del ser humano es el resultado de una larga historia evolutiva que culminó solo recientemente, cuando se tiene como referencia la aparición del primer homínido sobre la Tierra hace millones de años. Un caudal de alimentos desmesurado para las necesidades de supervivencia resulta en una mayor absorción de los nutrientes ingeridos con ellos, y de esta manera, una superior disponibilidad de los mismos para las células de la periferia. El exceso de energía se deposita preferentemente en el tejido adiposo visceral e intraabdominal, dentro de complejos procesos en los que se entremezclan productos endocrinos originados en el páncreas y paracrinos emitidos desde el intestino delgado.⁴²

La perpetuación de un balance energético crónicamente mantenido despierta señales en los enterocitos que modifican la producción pancreática de insulina, reducen el número de receptores expuestos en la superficie celular a la insulina, y “desconectan” la cascada de eventos intracelulares que se pone en marcha tras la unión ligando-receptor.⁴² Se

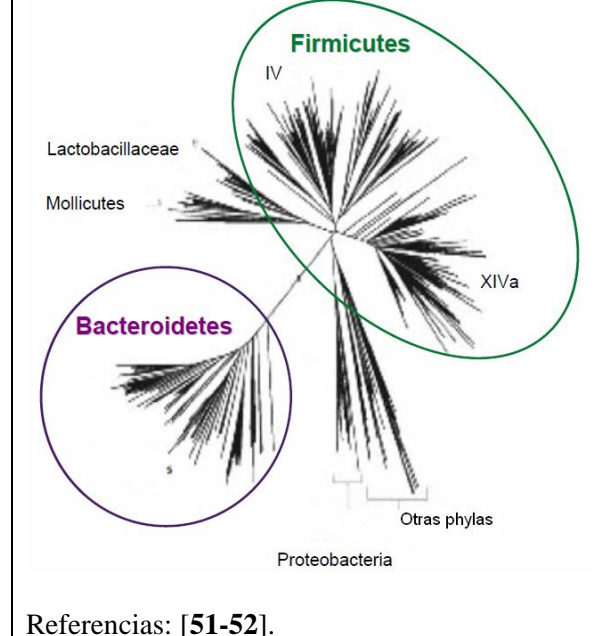
originan así la hiperglicemia, la hipertrigliceridemia, la resistencia periférica exaltada a la acción de la insulina, y la fatiga pancreática: elementos todos propios de la Diabetes mellitus.⁴²

Las modificaciones del tránsito intestinal inducidas por el *bypass* gástrico producen una llegada precoz del alimento al yeyuno distal y el íleon, lo que estimula la producción de GLP-1 y PYY por las células L del epitelio intestinal.⁴³ Estas hormonas mejoran la tolerancia a la glucosa, reducen la gluco- y lipotoxicidad observadas en la Diabetes, y mejoran la función de las células β pancreáticas.⁴⁴⁻⁴⁵

El efecto incretina aumentado tras el *bypass* gástrico no se observa en los protocolos no quirúrgicos de tratamiento de la Diabetes.⁴⁶ La mejoría a la resistencia a la insulina se observa aún en los pacientes que se mantienen en ayuno total, en los cuales no ocurre aumento de la producción de GLP-1.⁴⁷

Resulta interesante la ausencia de efectos del *bypass* gástrico sobre el metabolismo glucídico y la resistencia a la insulina en animales no diabéticos.⁴⁸ En estos animales pueden incluso presentarse cifras aún más elevadas de glicemia en ayunas y tras la ingestión de alimentos. Estos hallazgos son consistentes con la posibilidad que el *bypass* gástrico revierta procesos intestinales alterados que son propios de los sujetos diabéticos, pero que no se presentan en los no diabéticos.⁴⁹ Luego, la exclusión del duodeno pudiera resultar en la supresión y/o inhibición de señales moleculares contrarreguladoras de las incretinas antes mencionadas, y que podrían ser responsables de la resistencia a la insulina y/o alteraciones del control metabólico en el obeso complicado con Diabetes.⁵⁰

Figura 3. Distribución de las familias bacterianas de la microbiota.



La microbiota y la cirugía bariátrica

La existencia y la actividad de la microbiota en el tracto gastrointestinal del ser humano han llamado la atención de los investigadores en los últimos tiempos. El asombroso número de bacterias que habitan a diferentes niveles del tubo digestivo, y el tamaño increíble del genoma bacteriano ha llevado a muchos a cuestionarse la naturaleza de la precedencia en las relaciones que el ser humano sostiene con la microbiota.⁵¹ El lector puede remitirse a un texto reciente escrito por el autor para la RCAN Revista Cubana de Alimentación que reseña las familias bacterianas que integran la microbiota, y las propiedades biológicas de las mismas.⁵²

Las bacterias de la microbiota se agrupan en 4 familias, pero de ellas solo 2 son prevalentes en el colon del ser humano. La familia *Bacteroidetes*, que incluye el género *Bacteroides*, representan el 23% del genoma bacteriano, y comprenden especies anaeróbicas Gram (-). Por su parte, la familia *Firmicutes* concentra el 64% del genoma bacteriano, y reúne a bacterias anaeróbicas Gram (+) como las de la clase *Clostridia*.

Se ha propuesto el índice *Firmicutes/Bacteroidetes* para calificar la composición bacteriana de la microbiota. En condiciones naturales, los *Bacteroidetes* prevalecen sobre los *Firmicutes*, y ello parece ser la resultante del predominio de los bacteroides sobre los clostridios y enterococos, así como de la presencia y actividad de representantes de las otras familias que componen la microbiota como las bifidobacterias.⁵² No obstante, se debe hacer notar que la familia *Firmicutes* contiene al menos 250 géneros, mientras que la *Bacteroidetes* solo algo más de 20.⁵³ Queda entonces todavía por esclarecer las bacterias que se asocian exclusivamente con el desarrollo de la obesidad en el ser humano.⁵⁴

Los estilos dietéticos caracterizados por una presencia desproporcionada de los glúcidos y cereales refinados y las grasas saturadas, junto con aportes nulos (cuando no insignificantes) de fibra dietética como gomas, pectinas, mucílagos, celulosa y hemicelulosa (vehiculados en forma de frutas, vegetales, granos enteros y cereales integrales), modifican dramáticamente el índice *Firmicutes/Bacteroidetes*, a favor de bacterias con una mayor capacidad extractiva de energía del quimo residual que llega al colon.⁵⁵ Tales bacterias también pueden emitir señales humorales que disparan una verdadera “endotoxemia metabólica”: evento endocrino-inmunológico que subyace en la génesis de

la insulinoresistencia y el Síndrome metabólico.⁵⁶ Igualmente, los estilos de vida que desembocan en la obesidad traen consigo una reducción de la diversidad bacteriana de la microbiota.⁵⁷

La cirugía bariátrica modifica la composición bacteriana de la microbiota, y puede incrementar la diversidad de las especies presentes en el colon.⁵⁸ Se debe recordar que el cortocircuito gastrointestinal provoca que el contenido alimentario ingerido por el enfermo (limitado por demás debido a la gastrectomía realizada) se descargue directamente en las porciones finales del intestino delgado, y llegue prácticamente sin digerirse al colon ascendente. Una vez allí, los glúcidos presentes son fermentados hasta ácidos grasos de cadena corta (AGCC) que son ávidamente consumidos tanto por el enterocito como el colonocito.⁵⁹ Como cabe esperar de la exclusión de las porciones superiores del intestino delgado, las cantidades liberadas de glucosa a la periferia son pequeñas, y ello ciertamente repercute en la respuesta de la periferia a la acción de la insulina.

Es obvio que la restricción de los ingresos alimentarios resulta en una menor presencia de los glúcidos y cereales refinados, y las grasas alimentarias, en la dieta regular del enfermo, y ello tiene que repercutir por fuerza en el índice *Firmicutes/Bacteroidetes*.⁶⁰ Una mayor proporción de *Bacteroidetes* se asocia a una menor capacidad extractiva de energía del quimo digestivo, una menor liberación de glucosa, un aumento en la producción cecal de AGCC, y una mejor respuesta del organismo a la acción de la insulina.⁶¹ Luego, la microbiota interpreta los cambios que siguen a la cirugía bariátrica, y responde activamente ante ellos, modificando la respuesta a la insulina.⁶² De esta manera, la microbiota, junto con las incretinas, pueden modular la progresión de la Diabetes.

Además de todo lo señalado anteriormente, la microbiota puede influir sobre la resistencia a la insulina a través de la modulación de la inflamación crónica asociada a la obesidad. Así, los cambios ocurridos en la microbiota tras la cirugía bariátrica pueden disminuir el *status* inflamatorio crónico propio de la obesidad, y de esta manera, favorecer una mejor utilización de la energía nutricional por las células de la periferia.⁶³⁻⁶⁴

La cirugía bariátrica incrementa el pH gástrico, y con ello, favorece la colonización y proliferación de bacterias que de otra manera no pudieran sobrevivir en un medio ácido tan adverso.⁶⁵ Esto también pudiera influir sobre la composición y diversidad de la microbiota intestinal, y la producción cecal de ácidos grasos de cadena corta.

El *bypass* gástrico puede modificar la actividad enterohormonal paracrina, y de esta manera, incrementar la producción de incretinas como el GLP-1 y el PYY.⁶⁶ Estas incretinas, a su vez, pudieran modular la composición bacteriana de la microbiota.⁶⁶⁻⁶⁷ Lo contrario parece ser cierto también: las nuevas colonias bacterianas insertadas tras la cirugía bariátrica pueden estimular la producción intestinal de incretinas, y de esta manera, modificar la respuesta de la periferia a la insulina y la utilización de la glucosa.⁶⁸

Son escasos los estudios en seres humanos que han evaluado el metabolismo intestinal de los ácidos biliares y la circulación enterohepática de los mismos tras la cirugía bariátrica. En efecto, las técnicas bariátricas como el *bypass* gástrico producen un aumento de la producción hepática de los ácidos biliares primarios y secundarios, reconocidos por sus propiedades antimicrobianas.⁶⁹⁻⁷⁰ La presencia de estos ácidos biliares en el medio cólico pudiera resultar en la reducción del tamaño de subpoblaciones bacterianas con una mayor capacidad

extractiva de energía y/o generadoras de señales proinflamatorias, preparando así el terreno para la colonización y proliferación de otras especies que se destaquen por la fermentación de los glúcidos presentes en el quimo hasta AGCC. Adicionalmente, los ácidos biliares secundarios disminuyen la captación hepática de ácidos grasos libres, afectando así el metabolismo de los triglicéridos y la deposición en sitios fuera del tejido adiposo, como el tejido intraparenquimatoso.⁷¹

CONCLUSIONES

La cirugía bariátrica modifica la anatomía, la motilidad y la funcionalidad del tracto gastrointestinal. La atenuación de la resistencia a la insulina, y una mejor utilización de la glucosa por la periferia, seguida de la restauración de los valores normales de la glicemia en ayunas y tras la ingestión de alimentos y la caída en los valores séricos de la Hb1Ac, son los cambios más llamativos en el post-operatorio inmediato. La naturaleza de estos cambios podría explicarse por complejas interacciones entre las enterohormonas con acción incretina y la microbiota. La cirugía bariátrica restaura la diversidad bacteriana de la microbiota, y reduce el número de colonias con una capacidad extractiva aumentada de energía y generadora de señales pro-inflamatorias. A su vez, las bacterias de la microbiota pueden influir en la secreción enterohormonal, y con ello, modificar el apetito y la cuantía de los ingresos alimentarios. Una mejor comprensión de los mecanismos de acción responsables de la respuesta metabólica a la cirugía bariátrica pudiera servir para el diseño de estrategias conservadoras de la insulinoresistencia y el Síndrome metabólico en la obesidad.

AGRADECIMIENTOS

Dr. Sergio Santana Porbén, Editor-Ejecutivo de la RCAN Revista Cubana de Alimentación y Nutrición, por la ayuda brindada en la preparación y publicación de este manuscrito.

SUMMARY

In a world besieged by the epidemic of obesity, bariatric surgery has emerged as an alternative for controlling the progression of this comorbidity towards the Metabolic syndrome complications such as Diabetes mellitus and arteriosclerosis. Gastric bypass followed by a Roux-in-Y jejunostomy, has been the most effective bariatric procedure in the control of complications associated with obesity. Bariatric surgery produces changes in the anatomy, motility and functions of the digestive tract; modifies the paracrine enterohormonal pattern, and reduces the obese's food intakes. All these changes lead to the reduction of insulin resistance, and hence, a better use of glucose by cells, tissues and organs in the periphery, return of serum glucose to normality, and diminishment of glycated Hemoglobin values. Bariatric surgery also affects bacterial composition of gut flora, and it is believed that this event might also help in a better use of glucose by the periphery. Results of experimental models in animals, combined with observations of bariatricized patients, have led many to suggest that gut flora may exert an important role in the development of Metabolic syndrome, and also, contribute with its treatment once bariatric surgery is performed. Ochoa C. Gut flora and energy metabolism after bariatric surgery. RCAN Revista Cubana de Alimentación y Nutrición 2013;23(2):309-321. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.

Subject headings: Gut flora / Bariatric surgery / Metabolic surgery / Diabetes / Obesity / Insulin resistance / Metabolism / Energy.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Deitel M. History of bariatric surgery. En: Bariatric surgery (Editor: Korenkov M). Springer-Verlag Berlin. Heidelberg: 2012. pp 1-9.
2. Kremen AJ, Linner JH, Nelson CH. An experimental evaluation of the nutritional importance of proximal and distal small intestine. *Ann Surg* 1954; 140:439-48.
3. Payne JH, DeWind LT. Surgical treatment of obesity. *Am J Surg* 1969; 118:141-7.
4. Payne JH, DeWind LT, Commons RR. Metabolic observations in patients with jejuno-colic shunts. *Íbidem* 1963; 106:273-89.
5. Bloomberg RD, Fleishman A, Nalle JE, Herron DM. Nutritional deficiencies following bariatric surgery: What have we learned? *Obes Surg* 2005;15:145-54.
6. Capella JF, Capella RF. Gastro-gastric fistulas and marginal ulcers in gastric bypass procedures for weight reduction. *Obes Surg* 1999;9:22-7.
7. Wands JR, LaMont JT, Mann E, Isselbacher KJ. Arthritis associated with intestinal-bypass procedure for morbid obesity: Complement activation and characterization of circulating cryoproteins. *N Engl J Med* 1976; 294:121-4.
8. Koffman BM, Greenfield LJ, Ali II, Pirzada NA. Neurologic complications after surgery for obesity. *Muscle Nerve* 2006; 33:166-76.
9. Rosenthal RJ, Kennedy CI, Soto FC. Laparoscopic surgery for morbid obesity: 1,001 consecutive bariatric operations performed at the Bariatric Institute, Cleveland Clinic Florida. *Obes Surg* 2006;16:119-24.

10. Baltasar A, Serra C, Pérez N, Bou R, Bengochea M, Ferri L. Laparoscopic sleeve gastrectomy: A multi-purpose bariatric operation. *Íbidem* 2005; 15:1124-8.
11. Wittgove AC, Clark GW. Laparoscopic gastric bypass, Roux en-Y– 500 patients: Technique and results, with 3-60 month follow-up. *Íbidem* 2000;10:233-9.
12. Buchwald H, Oien DM. Metabolic/ Bariatric Surgery Worldwide 2008. *Obes Surg* 2009;19:1605-11.
13. Sugeran HJ. Obesity: The role of gastric surgery. *JAMA* 1991;266:3130.
14. Deitel M. The development of general surgical operations, and weight-loss operations. *Íbidem* 1996;6:206-12.
15. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrenbach K, Schoelles K. Bariatric surgery: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2004;292:1724-37.
16. Esteban BM, Murillo AZ. Cirugía bariátrica: Situación actual. *Rev Med Univ Navarra [España]* 2004;48:66-71.
17. Jaunoo SS, Southall PJ. Bariatric surgery. *Internat J Surg* 2010;8:86-9.
18. Gass M, Beglinger C, Peterli R. Metabolic surgery- Principles and current concepts. *Langenbeck's Arch Surg* 2011;396:949-72.
19. Gómez CA. Gastroplasty in the surgical treatment of morbid obesity. *Am J Clin Nutr* 1980;33:406-15.
20. Mason EE. Vertical banded gastroplasty. *Arch Surg* 1982;117:701-6.
21. Sallet JA, Marchesini JB, Paiva DS, Komoto K, Pizani CE, Ribeiro ML, *et al.* Brazilian multicenter study of the intragastric balloon. *Obes Surg* 2004; 14:991-8.
22. Zinzindohoué F, Douard R, Blanche JP, Berta JL, Cugnenc PH. Complications after laparoscopic adjustable gastric banding for morbid obesity: Experience with 1,000 patients over 7 years. *Íbidem* 2004;14:407-14.
23. Mittermair RP, Aigner F, Nehoda H. Results and complications after laparoscopic adjustable gastric banding in super-obese patients, using the Swedish band. *Íbidem* 2004;14:1327-30.
24. Henrikson V. Kan tunnfarmsresektion forsvaras som terapi mot fettsot? *Nordisk Medicin* 1952;47:43-4. Reimpreso como: Can small bowel resection be defended for therapy for obesity? *Obes Surg* 1994;4:54-5.
25. Lewis LA, Turnbull RB Jr, Page H. Effects of jejunoileal shunt on obesity, serum lipoproteins, lipids and electrolytes. *Arch Intern Med* 1966; 117:4-16.
26. Fobi MA, Lee H, Felahy B, Che K, Ako P, Fobi N. Choosing an operation for weight control, and the transected banded gastric bypass. *Obes Surg* 2005;15: 114-21.
27. Mason EE, Ito I. Gastric bypass in obesity. *Surg Clin North Am* 1967; 47:1345-51.
28. Alden JF. Gastric and jejunoileal bypass: A comparison in the treatment of morbid obesity. *Arch Surg* 1977;112:799-806.
29. Griffen WO, Young VL, Stevenson CC. A prospective comparison of gastric and jejunoileal bypass procedures for morbid obesity. *Ann Surg* 1977;186:500-9.
30. Torres JC, Oca CF, Garrison RN. Gastric bypass Roux-en-Y gastro-jejunoostomy from the lesser curvature. *South Med J* 1983;76: 1217-21.
31. Rubino F. Is type 2 diabetes an operable intestinal disease? A provocative yet reasonable hypothesis. *Diabetes Care* 2008;31(Suppl 2):S290-S296.

32. Ashrafian H, Athanasiou T, Li JV, Bueter M, Ahmed K, Nagpal K, *et al.* Diabetes resolution and hyperinsulinaemia after metabolic Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Rev* 2011;12:e257-e272.
33. Pories WJ, Swanson MS, MacDonald KG, Long SB, Morris PG, Brown BM, *et al.* Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. *Ann Surg* 1995;222:339-52.
34. Flanbaum L. Mechanisms of weight loss after surgery for clinically severe obesity. *Obes Surg* 1999;9:516-23.
35. Polyzogopoulou EV, Kalfarentzos F, Vagenakis AG, Alexandrides TK. Restoration of euglycemia and normal acute insulin response to glucose in obese subjects with type 2 diabetes following bariatric surgery. *Diabetes* 2003;52:1098-1103.
36. Melendez Araújo MS, de Matos Arruda SL, de Oliveira Kelly E, de Carvalho KM. Preoperative nutritional interventions in morbid obesity: impact on body weight, energy intake, and eating quality. *Obes Surg* 2012;22:1848-54.
37. Thaler JP, Cummings DE. Hormonal and metabolic mechanisms of diabetes remission after gastrointestinal surgery. *Endocrinology* 2009;150:2518-25.
38. Pournaras DJ, Osborne A, Hawkins SC, Vincent RP, Mahon D, Ewings P, Ghatei MA, Bloom SR, Welbourn R, le Roux CW. Remission of type 2 diabetes after gastric bypass and banding: mechanisms and 2 year outcomes. *Ann Surg* 2010;252:966-71.
39. Stoeckli R, Chanda R, Langer I, Keller U. Changes of body weight and plasma ghrelin levels after gastric banding and gastric bypass. *Obes Res* 2004;12:346-50.
40. Rubino F, Gagner M, Gentileschi P, Kini S, Fukuyama S, Feng J, Diamond E. The early effect of the Roux-en-Y gastric bypass on hormones involved in body weight regulation and glucose metabolism. *Ann Surg* 2004;240:236-42.
41. Ochoa C. El intestino delgado, las incretinas y el metabolismo energético en la Diabetes mellitus. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2012;22:301-13.
42. Sowemimo OA, Yood SM, Courtney J, Moore J, Huang M, Ross R, *et al.* Natural history of morbid obesity without surgical intervention. *Surg Obes Relat Dis* 2007;3:73-7.
43. Laferrère B, Heshka S, Wang K, Khan Y, McGinty J, Teixeira J, *et al.* Incretin levels and effect are markedly enhanced 1 month after Roux-en-Y gastric bypass surgery in obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:1709-16.
44. Morínigo R, Lacy AM, Casamitjana R, Delgado S, Gomis R, Vidal J. GLP-1 and changes in glucose tolerance following gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. *Obes Surg* 2006;16:1594-1601.
45. Jacobsen SH, Olesen SC, Dirksen C, Jørgensen NB, Bojsen-Møller KN, Kielgast U, *et al.* Changes in gastrointestinal hormone responses, insulin sensitivity, and beta-cell function within 2 weeks after gastric bypass in non-diabetic subjects. *Obes Surg* 2012;22:1084-96.
46. Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, Brethauer SA, Kirwan JP, Pothier CE, *et al.* Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *New Engl J Med* 2012;366:1567-76.

47. le Roux CW, Aylwin SJ, 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; 243:108-14.
48. Mistry SB, Omana JJ, Kini S. Rat models for bariatric surgery and surgery for type 2 diabetes mellitus. *Obes Surg* 2009;19:655-60.
49. Rao RS, Kini S. GIP and bariatric surgery. *Obes Surg* 2011;21:244-52.
50. Laferrère B. Diabetes remission after bariatric surgery: Is it just the incretins? *Int J Obes (Lond)* 2011;35(Suppl 3):S22-5.
51. Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. *Lancet* 2003; 361:512-9.
52. Ochoa C. La biota intestinal, el metabolismo energético, y la Diabetes mellitus. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2013;23:113-29.
53. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, *et al.* Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* 2005;308: 1635-8.
54. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: Human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006;444:1022-3.
55. Clarke SF, Murphy EF, Nilaweera K, Ross PR, Shanahan F, O'Toole PW, Cotter PD. The gut microbiota and its relationship to diet and obesity: New insights. *Gut Microbes* 2012;3:186-202.
56. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, *et al.* Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007;56:1761-72.
57. Tilg H, Kaser A. Gut microbiome, obesity, and metabolic dysfunction. *J Clin Invest* 2011;121:2126-32.
58. Li JV, Ashrafian H, Bueter M, Kinross J, Sands C, le Roux CW, *et al.* Metabolic surgery profoundly influences gut microbial-host metabolic crosstalk. *Gut* 2011;60:1214-23.
59. Schwierz A, Taras D, Schäfer K, Beijer S, Bos NA, Donus C, Hardt PD. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity (Silver Spring)* 2010;18:190-5.
60. Zhang H, DiBaise JK, Zuccolo A, Kudrna D, Braidotti M, Yu Y, *et al.* Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. *PNAS* 2009; 106:2365-70.
61. Aron-Wisnewsky J, Doré J, Clement K. The importance of the gut microbiota after bariatric surgery. *Nature Rev Gastroenterol Hepatol* 2012;9:590-8.
62. Ashrafian H, le Roux CW. Metabolic surgery and gut hormones- A review of bariatric entero-humoral modulation. *Physiol Behav* 2009;97:620-31.
63. Furet JP, Kong LC, Tap J, Poitou C, Basdevant A, Bouillot JL, *et al.* Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: Links with metabolic and low-grade inflammation markers. *Diabetes* 2010;59:3049-57.
64. Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, Waget A, Neyrinck AM, Delzenne NM, Burcelin R. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes* 2008;57:1470-81.
65. Ishida RK, Faintuch J, Paula AM, Ristroti CA, Silva SN, Gomes ES, *et al.* Microbial flora of the stomach after gastric bypass for morbid obesity. *Obes Surg* 2007;17:752-8.

66. le Roux CW, Welbourn R, Werling M, Osborne A, Kokkinos A, Laurenus A, Lönroth H, *et al.* Gut hormones as mediators of appetite and weight loss after Roux-en-Y gastric bypass. *Ann Surg* 2007;246:780-5.
67. Laferrère B. Gut feelings about diabetes. *Endocrinol Nutr* 2012;59:254-60.
68. Vrieze A, Holleman F, Zoetendal EG, De Vos WM, Hoekstra JBL, Nieuwdorp M. The environment within: How gut microbiota may influence metabolism and body composition. *Diabetologia* 2010;53:606-13.
69. Binder HJ, Filburn B, Floch M. Bile acid inhibition of intestinal anaerobic organisms. *Am J Clin Nutr* 1975;28:119-25.
70. Islam KBM, Fukiya S, Hagio M, Fujii N, Ishizuka S, Ooka T, *et al.* Bile acid is a host factor that regulates the composition of the cecal microbiota in rats. *Gastroenterology* 2011;141:1773-781.
71. Nie B, Park HM, Kazantzis M, Lin M, Henkin A, Ng S, *et al.* Specific bile acids inhibit hepatic fatty acid uptake in mice. *Hepatology* 2012;56:1300-10.