

Estado actual de la investigación en cirugía bariátrica

Current status in bariatric surgery research

A. Camacho-Ramírez¹, M. Aguilar-Diosdado¹, F.J. Campos Martínez², J. Salas-Álvarez², J. Falckenheiner-Soria²,
A. Moreno-Arciniegas³, G.M. Pérez-Arana, J.A⁴. Prada-Oliveira⁴

¹Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz. INIBICA.

²Hospital Universitario Puerto Real. Cádiz.

³Hospital Universitario de Ceuta. Ceuta.

⁴Departamento de Anatomía y Embriología Humana. Facultad de Medicina. Cádiz. INIBICA.

RESUMEN

La investigación en medicina es la única herramienta útil utilizada por el médico para avanzar en su actividad. La cirugía bariátrica no es ajena a esta dinámica natural instaurada. Desde sus comienzos y hasta la época actual las indicaciones y directrices han ido variando. Las sociedades científicas, cada vez más estructuradas y organizadas, han ido marcando las pautas generales en las actuaciones clínicas además de orientar la investigación, asistiendo en los últimos años a un importante crecimiento tanto del número como de la calidad de los estudios. Ésta proyección hace posible el progreso y la innovación de nuevas técnicas que van ocupando su lugar dentro de este campo, como son el caso de las técnicas endoscópicas o las indicaciones para la cirugía metabólica.

La investigación en cirugía bariátrica y sus comorbilidades no son solo el resultado de las actuaciones clínicas. Es inevitable su

necesaria ampliación a campos más complejos como el conocimiento de los mecanismos causantes. Para poder asegurar el progreso en esta rama quirúrgica de la medicina son aún forzosos los lazos entre la investigación humana y animal.

Palabras clave: cirugía bariátrica, investigación, animales, humanos, cirugía metabólica.

ABSTRACT

Research in medicine is the only tool the physician has, to improve and to change his activity. In this aspect, bariatric surgery is not different from the rest of the medical field. From the beginning to the present time, indications and addressings have been changing. Scientific societies with their organization and guidelines marking the general steps and direction of clinical performances, but also the research training. Over the last few years the amount and quality of papers have increased. This projection makes progress and innovation of new technologies possible, such as endoscopic techniques or the better indications for metabolic surgery.

CORRESPONDENCIA

Alonso Camacho Ramírez
Hospital Universitario Puerta del Mar
11009 Cádiz
acrconil@yahoo.es

XREF

CITA ESTE TRABAJO

Camacho Ramírez A, Aguilar Diosdado M, Campos Martínez FJ, Salas Álvarez J, Falckenheiner Soria J, Moreno Arciniegas A, Pérez Arana GM, Prada Oliveira JA. Estado actual de la investigación en cirugía bariátrica. Cir Andal. 2019;30(4):515-21.

The research in bariatric surgery and its comorbidities is not only the outcome of the routine clinical practices. It is unavoidable their spreading to deeper and more complex fields as the knowledge of its mechanisms. The link between human and animal research is mandatory in order to ensure the progress in this surgical field

Keywords: bariatric surgery, research, animals, humans, metabolic surgery.

INTRODUCCIÓN

El término “bariátrica” deriva de la palabra griega “βαρύς” o “baros”, que significa “pesado, pesadez, peso que abruma”; y la palabra latina “-iatria”, que significa “relativo al tratamiento médico”. El término “bariátrica” se asocia con obesidad. Pese a que se le reconoce etimología grecolatina, diversas teorías sitúan el origen de esta palabra en el idioma hebreo, basado en su utilización en las antiguas escrituras¹.

La obesidad es reconocida como una de las amenazas más graves para la salud pública de nuestro tiempo. Las estrategias de intervención actuales que se han destinado a frenar la propagación de la obesidad no han sido ineficaces. Los factores genéticos, biológicos y psicológicos interactúan con las condiciones ambientales para promover la inactividad y la mala nutrición, resultando todo ello en el aumento de peso. La investigación epidemiológica ha demostrado la importancia de los determinantes sociales sobre la salud (género, edad, nivel socioeconómico y la etnia). Existe un creciente consenso sobre la necesidad de cambiar el paradigma para abordar la prevalencia de la obesidad a dominios sociales más allá de la persona²⁻⁴.

La prevalencia de la obesidad en adultos oscila entre el 40% y el 60%^{5,6} según el país del que hablemos. Las estimaciones en ancianos no son más optimistas ya que su incidencia está en continuo ascenso⁷. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el 2030, si la tendencia continua, señala que tendremos 2.2 billones de personas con sobrepeso y 1.1 billones obesos⁸.

Está asociada con un mayor riesgo de diabetes mellitus tipo II (DM2), hipertensión arterial, dislipemia, enfermedades cardiovasculares, trastornos musculoesqueléticos (como la artrosis), ciertos tipos de cánceres y un aumento de la mortalidad. Estas patologías conllevan enormes costes sanitarios². Se ha relacionado la tasa de mortalidad con relación directa al índice de masa corporal (IMC)⁹. En concordancia con estos datos, a mayor pérdida de peso existe un aumento de las expectativas de vida¹⁰ y de la calidad de la misma¹¹.

La obesidad se considera junto a la DM2 como uno de los rasgos definitorios clínicos del síndrome metabólico o síndrome X. Este engloba una constelación de trastornos bioquímicos y físicos que incluyen entre otros la dislipemia y la hipertensión arterial, que asocian un estado protrombótico y proinflamatorio¹².

La cirugía bariátrica (CB) nació con la pretensión de dar una respuesta contundente y a la vez resolutoria del problema de la obesidad. El largo camino que está recorriendo no es más que la adaptación necesaria debido a la altísima complejidad de los

mecanismos que se ven implicados en la relación entre la propia cirugía y los procesos bioquímicos y hormonales que se desencadenan.

La investigación en CB se ha demostrado como una herramienta fundamental para progresar en los conocimientos metabólicos de la obesidad. El estudio tanto en humanos como en animales de experimentación va trazando progresivamente nuevas líneas de trabajo. Nos está permitiendo profundizar en el conocimiento en las propias técnicas quirúrgicas y en los mecanismos funcionales que esta provoca en el organismo. Ésta revisión pretende exponer la situación actual.

ESTADO ACTUAL DEL USO DE LAS DISTINTAS TÉCNICAS

El número de artículos publicados en PubMed hasta agosto del 2019 alcanzan los 23.594 (Mesh “bariatric surgery”). Esto es inevitable por la trascendencia social y económica de las patologías con las que se relaciona, lo que ha provocado que el número de artículos haya ido aumentando exponencialmente a lo largo de los últimos años. 14.781 artículos, prácticamente la mitad, han sido publicados en los últimos diez años.

En 1991, el Instituto Nacional de la Salud (NIH) publicó sus primeras recomendaciones para la CB. Eran bastante claras al respecto: para intervenir se requería un índice de masa corporal mayor a 40 o mayor de 35 Kg/m² y estar acompañados de comorbilidades graves¹³.

La CB ha demostrado su absoluta superioridad en la pérdida de peso encontrándose muy por encima del tratamiento médico^{14,15}. A lo largo del tiempo, estas recomendaciones han ido variando. Autores como Pories et al. han ayudado a este cambio con su publicación en 1995 en la reversión y curación de una de las comorbilidades más importantes de la obesidad, como es la DM2¹⁶. Posteriormente, múltiples ensayos clínicos aleatorizados han afianzado este estudio inicial constando su superioridad sobre el tratamiento médico^{17,18}. Otras comorbilidades propias de estos pacientes como la hipertensión arterial, dislipemia, síndrome de apnea del sueño, síndrome de hipoventilación-obesidad y su combinación (síndrome de Pickwickian) hipertensión intracraneal benigna (pseudotumor cerebro), esteatohepatitis no alcohólica (NASH en inglés), hígado graso no alcohólico (NALFD en inglés), asma, enfermedad por reflujo gastroesofágico, incontinencia urinaria severa, patología venosa por estasis, ciertas artritis debilitantes, deterioro importante de la calidad de vida, y cierto tipo de cánceres se han visto reducidas en su incidencia igualmente¹⁹⁻²².

La elección óptima del tipo de intervención depende de los objetivos individualizados, experiencia del equipo y el centro, preferencias del paciente y evaluación de riesgos personalizados²³. La tendencia global desde hace unos años es al aumento de la gastrectomía vertical (GV), en detrimento de la GV el Y de Roux (RYGB) y de la banda gástrica ajustable²⁴. Se ha demostrado igualmente que la CB por vía laparoscópica, en todas sus variantes, superó hace tiempo la indicación frente a la laparotomía quedando esta última obsoleta²².

En relación a la técnica que produce mayor pérdida de peso, una revisión de la Cochrane¹⁴ no encuentra diferencias entre el RYGB y GV. Aunque en pacientes superobesos la derivación biliopancreática con cruce duodenal se demuestra superior al RYGB.

En relación a la resolución de las comorbilidades de los pacientes intervenidos, ningún ensayo aleatorizado ha incluido todos los procedimientos más comunes (siendo estos la derivación gástrica en Y de Roux -RYGB-, banda gástrica ajustable, gastrectomía vertical en manga y derivación biliopancreática con cruce duodenal). Tampoco, ningún estudio ha examinado las diferencias entre los procedimientos para la supervivencia a largo plazo, los eventos cardiovasculares incidentales y la calidad de vida de los pacientes tras la cirugía. Por lo que es sumamente difícil comparar los resultados de los distintos procedimientos, tanto a corto como a largo plazo, teniendo en cuenta una visión holística y no solo por la pérdida de peso.

Se ha observado un patrón similar en la remisión de enfermedades como son la hipertensión arterial, dislipidemia y apnea obstructiva del sueño. Las tasas más altas de remisión se han observado en pacientes sometidos a derivación biliopancreática con cruce duodenal, seguido de la derivación gástrica en Y de Roux, gastroplastia vertical, y finalmente la banda gástrica ajustable²⁵.

Un aspecto que continua en el candelero a nivel de investigación desde hace años es la reversión tras las técnicas bariátricas de la DM2 en obesos²⁶⁻²⁸. Es la conocida como la diabetesidad, que no es más que la conjunción de pacientes obesos y diabéticos tipo 2 (Diabetesity en inglés). Es considerada una pandemia en la era actual, obteniéndose una tasa de remisión variable según la técnica y la publicación. La tasa oscila alrededor de 45%, 66%, 80-85% y 95% después de la realización de la banda gástrica ajustable, GV, derivación gástrica en Y de Roux y derivación biliopancreática con cruce duodenal respectivamente^{29,30}. Por otro lado hay diversas publicaciones realizadas en diabéticos tipo 1 y, aunque no se consiguen curaciones como en la DM2, mejoran distintos parámetros (requerimientos de insulina, hemoglobina glicada). Esta mejora de los parámetros indican que la remisión o curación se produce por diversos mecanismos y no todos relacionados con la pérdida de peso^{31,32}. Tal ha sido el afán por curar la DM2 que se han utilizado procedimientos de CB para tratar esta enfermedad en pacientes no obesos^{33,34}. Y esto a pesar de la dificultad de las indicaciones, por las trabas obvias de los comités éticos hospitalarios en la realización de estudios de estas características en pacientes con IMC por debajo de 30, se han llevado a cabo de manera puntual³⁵⁻³⁷.

Las diferentes sociedades de la obesidad y de CB, como son la American Diabetes Association (ADA), American Association of Clinical Endocrinologists (AAACE), The Obesity Society (TO), American Society for Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS), así como las The European Association for the Study of Obesity (EASO), European Association for the Study of Diabetes (EASD), Federation of National Bariatric and Metabolic Surgery Societies (IFSO), al igual que la Sociedad Española de la Cirugía de la Obesidad (SECO), la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN), entre otras, actualizan constantemente su guías de práctica clínicas. No existen grandes diferencias entre sus recomendaciones. Las distintas directrices que se van publicando son fruto de las investigaciones realizadas por los grupos internacionales. Gracias a ello se han ido incorporando directrices, consensos así como estandarización de procedimientos³⁸⁻⁴⁶.

Paralelo al auge de las técnicas en el ámbito de la CB y pretendiendo conseguir el mismo objetivo que la misma -la pérdida de peso y la mejora o resolución de las comorbilidades-, han aparecido en el escenario clínico las técnicas endoscópicas. La diferencia fundamental que aportan es la teórica menor morbimortalidad de

sus procedimientos comparativamente con las técnicas clásicas⁴⁷. La CB sigue siendo hoy en día la alternativa terapéutica más eficaz a largo plazo para los pacientes con obesidad severa (grado II) y enfermedades metabólicas asociadas al igual que en el caso de la obesidad mórbida y la superobesidad (grados III-IV)⁴⁸. Se requiere de mayor número de estudios a más largo plazo, así como de estudios comparativos de ambos grupos de técnicas^{49,50}. Los métodos endoscópicos para pacientes obesos van dirigidos fundamentalmente al estómago, provocando una restricción del espacio gástrico o del volumen gástrico funcional. Esto a su vez altera el vaciamiento gástrico, la distensibilidad de la pared gástrica. Distalmente, tras la restricción de la cámara gástrica actúa a nivel de la anastomosis después de la cirugía o interactuando en la absorción de alimentos. Un grupo de técnicas paralelas, aunque en menor volumen, se utilizan para provocar malabsorción a nivel del primer tramo del intestino delgado^{47,49,51-53}.

ESTUDIOS DE INVESTIGACION EN HUMANOS Y ANIMALES

La investigación en CB es un apartado obligado. Existen numerosas publicaciones en humanos que muestran sus resultados según la técnica realizada, sus complicaciones, su relación con la pérdida de peso y la resolución de comorbilidades así como los resultados a largo plazo^{14,15}. Este tipo de investigación es básica y necesaria. Los resultados obtenidos son prioritarios para decidir mantener o modificar la actitud frente a los pacientes.

Otra cuestión es la investigación básica, aplicada a los mecanismos tisulares que se ponen en marcha tras la realización de dicha CB. Una pregunta planteable a este nivel es si se conocen los mecanismos a través de los cuales se produce la reversión de la obesidad. De igual manera sería científicamente necesario conocer cómo se produce la remisión o mejoría de mucha de las comorbilidades de estos pacientes.

Se han realizado estudios que implican a distintas enterohormonas producidas a nivel del tracto gastrointestinal, los cambios que se producen en sus patrones de secreción tras la cirugía y su relación con la pérdida de peso. Entre ellas se han estudiado a hormonas como GLP-1, GLP-2, GIP, PYY, CCK, Grelina, Obestina, etc⁵⁴⁻⁵⁸. De igual manera se han llevado a cabo estudios sobre diversas determinaciones bioquímicas en plasma, relacionándolas con la mejoría y resolución de las comorbilidades. En el caso de la DM2 se están estudiando marcadores como las adipocinas, factor de crecimiento de los fibroblastos 21 (FGF21), angiopoietin-like protein 8 (ANGPTL8), enterohormonas -GLP-1, GIP, Grelina, PYY-⁵⁹⁻⁶². También se están investigando otros marcadores en patología renal, ósea, respiratoria, etc⁶³⁻⁶⁵.

No es menos importante el papel que pueden jugar tanto en la pérdida de peso como en el control metabólico la microbiota intestinal, que se modifica tras la CB, y los ácidos biliares.^{66,67} El sistema nervioso, como otros órganos y sistemas juega su papel en el control y la regulación del apetito, éste igualmente se ve alterado en su funcionamiento tras la CB^{68,69}.

Las muestras para análisis de tejidos se obtienen de manera muy limitada. Los estudios existentes se circunscriben en gran medida a tejido graso subcutáneo y músculo estriado⁷⁰⁻⁷³ por la mejor

accesibilidad tras la cirugía. Aunque también hay publicaciones de muestras obtenidas en hígado graso^{72,74}. El estómago ha sido objeto en la toma de muestras gracias a su fácil accesibilidad, por vía endoscópica, para controles o por sintomatología clínica^{75,76}. Este apartado en investigación bariátrica es donde más carencias existen por los problemas en la justificación a los comités éticos. Difícilmente se aprueba la toma de muestras de tejidos intraabdominales en paciente operados tras CB que tengan excusa clínica. Si las muestras eran escasas en los tejidos nombrados, anecdótico son las muestras de tejido pancreático. Su análisis tan sólo se ha podido realizar de manera excepcional ante patologías o sospecha de enfermedades de la glándula y por tanto que haya justificado su biopsia y extirpación^{77,78}.

La investigación clínica es ardua, compleja y limitada por la actividad asistencial, los enormes costes económicos y las limitaciones bioéticas. La otra vertiente necesaria y complementaria se centra en la investigación animal. Es más que evidente su compatibilidad con los estudios en humanos, corroborando distintas hipótesis, como ocurrió en la teoría del intestino proximal y distal para la reversión de la DM2 en los trabajos de Rubino F. *et al.*⁷⁹⁻⁸¹. Los animales más utilizados son los roedores -ratas y ratones, tanto sanos como obesos y/o diabéticos-, que tras los pertinentes comités de ética animal permiten múltiples tipos de estudios. No solo permite estudios funcionales^{82,83} y la medición de diversas sustancias (hormonas, marcadores bioquímicos, etc.) sino que además permiten la innovación de técnicas quirúrgicas no reproducibles en humanos^{82,84}. Destacar que estos animales permiten llevar a cabo la investigación en tejidos, difíciles de obtener en el humano⁸⁵⁻⁹⁰.

REFLEXIONES

La investigación en CB sigue una marcada línea exponencial con la aparición de un número creciente de estudios científicos de alta calidad. Esto ha permitido que se hayan implantado diversas indicaciones quirúrgicas que aportan beneficios muy destacables a los pacientes. Hay que ser conscientes que es muy posible que en un corto periodo de tiempo continúen surgiendo nuevas indicaciones en el marco de las técnicas quirúrgicas incluyendo además las también técnicas endoscópicas que de forma selectiva puedan estar indicadas para un determinado número de pacientes. Aunque son importantes este tipo de estudios, se deben de profundizar y potenciar los estudios cuyo objetivo sean conocer los mecanismos fisiológicos íntimos que originan las consecuencias clínicas comentadas.

Los resultados en humanos pueden dar como fruto la aparición de nuevos recursos que ayuden al control de los pacientes obesos así como sus comorbilidades. Una nueva era de fármacos pueden aparecer en escena tanto para la obesidad como para otras comorbilidades, fundamentalmente para la diabetes.

El campo de experimentación animal ofrece hoy por hoy muchos argumentos para continuar trabajando en ellos. Es necesaria no solo como complemento sino como un arma que potencia lo que difícilmente podemos reproducir en humanos.

Concluir que el conocimiento de los mecanismos funcionales subyacentes es el único camino que nos llevará sin duda a resolver el paradigma de la obesidad y al desarrollo de nuevas modalidades de tratamientos novedosos.

BIBLIOGRAFÍA

- Deitel, M. and J. Melissas, The origin of the word "bari". *Obes Surg*, 2005. 15(7): p. 1005-8.
- Leroux, J.S., S. Moore, and L. Dube, Beyond the "I" in the obesity epidemic: a review of social relational and network interventions on obesity. *J Obes*, 2013. 2013: p. 348249.
- Bell, C.N., J. Kerr, and J.L. Young, Associations between Obesity, Obesogenic Environments, and Structural Racism Vary by County-Level Racial Composition. *Int J Environ Res Public Health*, 2019. 16(5).
- Suglia, S.F., et al., Why the Neighborhood Social Environment Is Critical in Obesity Prevention. *J Urban Health*, 2016. 93(1): p. 206-12.
- Finucane, M.M., 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): p. 557-67.
- Cheng, J., et al., The comprehensive summary of surgical versus non-surgical treatment for obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncotarget*, 2016. 7(26): p. 39216-39230.
- Mathus-Vliegen, E.M., Obesity and the elderly. *J Clin Gastroenterol*, 2012. 46(7): p. 533-44.
- Kelly, T., et al., Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes (Lond)*, 2008. 32(9): p. 1431-7.
- Kramer, C.K., B. Zinman, and R. Retnakaran, Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions?: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*, 2013. 159(11): p. 758-69.
- Ma, C., et al., Effects of weight loss interventions for adults who are obese on mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2017. 359: p. j4849.
- Pearl, R.L., et al., Short- and Long-Term Changes in Health-Related Quality of Life with Weight Loss: Results from a Randomized Controlled Trial. *Obesity (Silver Spring)*, 2018. 26(6): p. 985-991.
- Mendrick, D.L., et al., Metabolic Syndrome and Associated Diseases: From the Bench to the Clinic. *Toxicol Sci*, 2018. 162(1): p. 36-42.
- NIH conference. Gastrointestinal surgery for severe obesity. Consensus Development Conference Panel. *Ann Intern Med*, 1991. 115(12): p. 956-61.
- Colquitt, J.L., et al., Surgery for weight loss in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014(8): p. CD003641.
- le Roux, C.W. and H.M. Heneghan, Bariatric Surgery for Obesity. *Med Clin North Am*, 2018. 102(1): p. 165-182.
- Pories, W.J., 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(3): p. 339-50; discussion 350-2.

17. Billeter, A.T., et al., Meta-analysis of metabolic surgery versus medical treatment for microvascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus. *Br J Surg*, 2018. 105(3): p. 168-181.
18. Yan, Y., et al., Roux-en-Y Gastric Bypass Versus Medical Treatment for Type 2 Diabetes Mellitus in Obese Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine (Baltimore)*, 2016. 95(17): p. e3462.
19. Guo, L., et al., [Body mass index and cancer incidence:a prospective cohort study in northern China]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*, 2014. 35(3): p. 231-6.
20. Schiavon, C.A., et al., Effects of Bariatric Surgery in Obese Patients With Hypertension: The GATEWAY Randomized Trial (Gastric Bypass to Treat Obese Patients With Steady Hypertension). *Circulation*, 2018. 137(11): p. 1132-1142.
21. Adams, T.D., et al., Weight and Metabolic Outcomes 12 Years after Gastric Bypass. *N Engl J Med*, 2017. 377(12): p. 1143-1155.
22. Mechanick, J.I., et al., Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient--2013 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. *Obesity (Silver Spring)*, 2013. 21 Suppl 1: p. S1-27.
23. Telem D. Greenstein AJ, W.B. Medical outcomes following bariatric surgery. 2018; Available from: <https://ws003.juntadeandalucia.es:2060/contents/medical-outcomes-following-bariatric-surgery>.
24. Ponce, J., et al., American Society for Metabolic and Bariatric Surgery estimation of bariatric surgery procedures in 2015 and surgeon workforce in the United States. *Surg Obes Relat Dis*, 2016. 12(9): p. 1637-1639.
25. Arterburn, D.E. and A.P. Courcoulas, Bariatric surgery for obesity and metabolic conditions in adults. *BMJ*, 2014. 349: p. g3961.
26. Hanipah, Z.N. and P.R. Schauer, Surgical Treatment of Obesity and Diabetes. *Gastrointest Endosc Clin N Am*, 2017. 27(2): p. 191-211.
27. Gill, R.S., et al., The impact of bariatric surgery in patients with type-2 diabetes mellitus. *Curr Diabetes Rev*, 2011. 7(3): p. 185-9.
28. Cummings, D.E. and F. Rubino, Metabolic surgery for the treatment of type 2 diabetes in obese individuals. *Diabetologia*, 2018. 61(2): p. 257-264.
29. Koliaki, C., et al., The role of bariatric surgery to treat diabetes: current challenges and perspectives. *BMC Endocr Disord*, 2017. 17(1): p. 50.
30. Akcay, M.N., E. Karadeniz, and A. Ahiskalioglu, Bariatric/Metabolic Surgery in Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus. *Eurasian J Med*, 2019. 51(1): p. 85-89.
31. Ashrafian, H., et al., Type 1 Diabetes Mellitus and Bariatric Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Obes Surg*, 2016. 26(8): p. 1697-704.
32. Hussain, A., The effect of metabolic surgery on type 1 diabetes: meta-analysis. *Arch Endocrinol Metab*, 2018. 62(2): p. 172-178.
33. Cohen, R.V., et al., Diabetes remission without weight loss after duodenal bypass surgery. *Surg Obes Relat Dis*, 2012. 8(5): p. e66-8.
34. Cohen, R., P.P. Caravatto, and T.Z. Petry, Innovative metabolic operations. *Surg Obes Relat Dis*, 2016. 12(6): p. 1247-55.
35. Astiarraga, B., et al., Biliopancreatic diversion in nonobese patients with type 2 diabetes: impact and mechanisms. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013. 98(7): p. 2765-73.
36. Coelho, D., et al., Diabetes Remission Rate in Different Bmi Grades Following Roux-En-Y Gastric Bypass. *Arq Bras Cir Dig*, 2018. 31(1): p. e1343.
37. Dong, Z., et al., Laparoscopic metabolic surgery for the treatment of type 2 diabetes in Asia: a scoping review and evidence-based analysis. *BMC Surg*, 2018. 18(1): p. 73.
38. Menzo, E.L., et al., American Society for Metabolic and Bariatric Surgery and American Hernia Society consensus guideline on bariatric surgery and hernia surgery. *Surg Obes Relat Dis*, 2018. 14(9): p. 1221-1232.
39. Bhandari, M., et al., Standardization of Bariatric Metabolic Procedures: World Consensus Meeting Statement. *Obes Surg*, 2019. 29(Suppl 4): p. 309-345.
40. Ryan, D.H. and S. Kahan, Guideline Recommendations for Obesity Management. *Med Clin North Am*, 2018. 102(1): p. 49-63.
41. Brito, J.P., V.M. Montori, and A.M. Davis, Metabolic Surgery in the Treatment Algorithm for Type 2 Diabetes: A Joint Statement by International Diabetes Organizations. *JAMA*, 2017. 317(6): p. 635-636.
42. Sabench Perefferrer, F., et al., Quality criteria in bariatric surgery: Consensus review and recommendations of the Spanish Association of Surgeons and the Spanish Society of Bariatric Surgery. *Cir Esp*, 2017. 95(1): p. 4-16.
43. Lecube, A., et al., Prevention, diagnosis, and treatment of obesity. 2016 position statement of the Spanish Society for the Study of Obesity. *Endocrinol Diabetes Nutr*, 2017. 64 Suppl 1: p. 15-22.
44. Vilallonga, R., et al., A Spanish Society joint SECO and SEEDO approach to the Post-operative management of the patients undergoing surgery for obesity. *Obes Surg*, 2019.
45. Busetto, L., et al., Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity Released "Practical Recommendations for the Post-Bariatric Surgery Medical Management". *Obes Surg*, 2018. 28(7): p. 2117-2121.
46. Fried, M., et al., Interdisciplinary European Guidelines on metabolic and bariatric surgery. *Obes Facts*, 2013. 6(5): p. 449-68.
47. Vargas, E.J., et al., Medical Devices for Obesity Treatment: Endoscopic Bariatric Therapies. *Med Clin North Am*, 2018. 102(1): p. 149-163.
48. Espinet Coll, E., et al., Spanish Consensus Document on Bariatric Endoscopy. Part 1. General considerations. *Rev Esp Enferm Dig*, 2018. 110(6): p. 386-399.
49. Li, S.H., Y.J. Wang, and S.T. Zhang, Development of Bariatric and Metabolic Endoscopy. *Chin Med J (Engl)*, 2018. 131(1): p. 88-94.
50. Ruban, A., et al., Medical Devices in Obesity Treatment. *Curr Diab Rep*, 2019. 19(10): p. 90.

51. Hill, C., et al., Endoluminal weight loss and metabolic therapies: current and future techniques. *Ann N Y Acad Sci*, 2018. 1411(1): p. 36-52.
52. Storm, A.C. and C.C. Thompson, Endoscopic Treatments Following Bariatric Surgery. *Gastrointest Endosc Clin N Am*, 2017. 27(2): p. 233-244.
53. Glaysher, M.A., et al., A randomised controlled trial of a duodenal-jejunal bypass sleeve device (EndoBarrier) compared with standard medical therapy for the management of obese subjects with type 2 diabetes mellitus. *BMJ Open*, 2017. 7(11): p. e018598.
54. Peterli, R., et al., Metabolic and hormonal changes after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: a randomized, prospective trial. *Obes Surg*, 2012. 22(5): p. 740-8.
55. Roth, C.L., et al., Ghrelin and obestatin levels in severely obese women before and after weight loss after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Obes Surg*, 2009. 19(1): p. 29-35.
56. Cazzo, E., et al., GLP-1 and GLP-2 Levels are Correlated with Satiety Regulation After Roux-en-Y Gastric Bypass: Results of an Exploratory Prospective Study. *Obes Surg*, 2017. 27(3): p. 703-708.
57. Svane, M.S., et al., Peptide YY and glucagon-like peptide-1 contribute to decreased food intake after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Int J Obes (Lond)*, 2016. 40(11): p. 1699-1706.
58. Goldstone, A.P., et al., Link Between Increased Satiety Gut Hormones and Reduced Food Reward After Gastric Bypass Surgery for Obesity. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016. 101(2): p. 599-609.
59. Crujeiras, A.B., et al., Plasma FGF21 levels in obese patients undergoing energy-restricted diets or bariatric surgery: a marker of metabolic stress? *Int J Obes (Lond)*, 2017. 41(10): p. 1570-1578.
60. Ejarque, M., et al., Angiotensin-like protein 8/betatrophin as a new determinant of type 2 diabetes remission after bariatric surgery. *Transl Res*, 2017. 184: p. 35-44 e4.
61. Krist, J., et al., Effects of weight loss and exercise on apelin serum concentrations and adipose tissue expression in human obesity. *Obes Facts*, 2013. 6(1): p. 57-69.
62. Hallberg, S.J., et al., Reversing Type 2 Diabetes: A Narrative Review of the Evidence. *Nutrients*, 2019. 11(4).
63. Bueter, M., et al., Renal cytokines improve early after bariatric surgery. *Br J Surg*, 2010. 97(12): p. 1838-44.
64. Balsa, J.A., et al., The role of serum osteoprotegerin and receptor-activator of nuclear factor-kappaB ligand in metabolic bone disease of women after obesity surgery. *J Bone Miner Metab*, 2016. 34(6): p. 655-661.
65. Gagnon, C. and A.L. Schafer, Bone Health After Bariatric Surgery. *JBMR Plus*, 2018. 2(3): p. 121-133.
66. Liu, H., et al., Role of gut microbiota, bile acids and their cross-talk in the effects of bariatric surgery on obesity and type 2 diabetes. *J Diabetes Investig*, 2018. 9(1): p. 13-20.
67. Wang, W., et al., Role of Bile Acids in Bariatric Surgery. *Front Physiol*, 2019. 10: p. 374.
68. Rao, R.S., Bariatric surgery and the central nervous system. *Obes Surg*, 2012. 22(6): p. 967-78.
69. Berthoud, H.R., A.C. Shin, and H. Zheng, Obesity surgery and gut-brain communication. *Physiol Behav*, 2011. 105(1): p. 106-19.
70. Camastra, S., et al., Muscle and adipose tissue morphology, insulin sensitivity and beta-cell function in diabetic and nondiabetic obese patients: effects of bariatric surgery. *Sci Rep*, 2017. 7(1): p. 9007.
71. Chabot, K., et al., Evolution of subcutaneous adipose tissue fibrosis after bariatric surgery. *Diabetes Metab*, 2017. 43(2): p. 125-133.
72. du Plessis, J., et al., Association of Adipose Tissue Inflammation With Histologic Severity of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*, 2015. 149(3): p. 635-48 e14.
73. Spoto, B., et al., Pro- and anti-inflammatory cytokine gene expression in subcutaneous and visceral fat in severe obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2014. 24(10): p. 1137-43.
74. Chasapi, A., et al., Can obesity-induced inflammation in skeletal muscle and intramuscular adipose tissue accurately detect liver fibrosis? *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 2018. 18(4): p. 509-524.
75. Saafan, T., W. El Ansari, and M. Bashah, Compared to What? Is BMI Associated with Histopathological Changes in Laparoscopic Sleeve Gastrectomy Specimens? *Obes Surg*, 2019. 29(7): p. 2166-2173.
76. Nogueira Tde, B., et al., H. pylori infection, endoscopic, histological aspects and cell proliferation in the gastric mucosa of patients submitted to roux-en-y gastric bypass with contention ring: a cross sectional endoscopic and immunohistochemical study. *Arq Gastroenterol*, 2016. 53(1): p. 55-60.
77. Rumilla, K.M., et al., Hyperinsulinemic hypoglycemia with nesidioblastosis: histologic features and growth factor expression. *Mod Pathol*, 2009. 22(2): p. 239-45.
78. Service, G.J., et al., Hyperinsulinemic hypoglycemia with nesidioblastosis after gastric-bypass surgery. *N Engl J Med*, 2005. 353(3): p. 249-54.
79. Rubino, F., Is type 2 diabetes an operable intestinal disease? A provocative yet reasonable hypothesis. *Diabetes Care*, 2008. 31 Suppl 2: p. S290-6.
80. Rubino, F. and J. Marescaux, Effect of duodenal-jejunal exclusion in a non-obese animal model of type 2 diabetes: a new perspective for an old disease. *Ann Surg*, 2004. 239(1): p. 1-11.
81. Rubino, F., et al., The mechanism of diabetes control after gastrointestinal bypass surgery reveals a role of the proximal small intestine in the pathophysiology of type 2 diabetes. *Ann Surg*, 2006. 244(5): p. 741-9.
82. Camacho-Ramírez, A., et al., Bariatric surgery influences beta-cell turnover in non obese rats. *Histol Histopathol*, 2017. 32(12): p. 1341-1350.

83. Shimizu, H., et al., The effect of selective gut stimulation on glucose metabolism after gastric bypass in the Zucker diabetic fatty rat model. *Surg Obes Relat Dis*, 2014. 10(1): p. 29-35.
84. Salinari, S., et al., Duodenal-jejunal bypass and jejunectomy improve insulin sensitivity in Goto-Kakizaki diabetic rats without changes in incretins or insulin secretion. *Diabetes*, 2014. 63(3): p. 1069-78.
85. Prada-Oliveira, J.A., et al., GLP-1 mediated improvement of the glucose tolerance in the T2DM GK rat model after massive jejunal resection. *Ann Anat*, 2019. 223: p. 1-7.
86. Camacho-Ramírez, A., et al., The histomorphometric parameters of endocrine pancreas after bariatric surgery in healthy animal models. *Tissue Cell*, 2019. 57: p. 78-83.
87. Moreno-Arciniegas, A., et al., The main participation of the enterohormone GLP-1 after bariatric surgery. *Minerva Chir*, 2019. 74(1): p. 7-13.
88. Grong, E., et al., Sleeve gastrectomy, but not duodenojejunostomy, preserves total beta-cell mass in Goto-Kakizaki rats evaluated by three-dimensional optical projection tomography. *Surg Endosc*, 2016. 30(2): p. 532-542.
89. Sharkey, K.A., Animal models of bariatric/metabolic surgery shed light on the mechanisms of weight control and glucose homeostasis: view from the chair. *Int J Obes (Lond)*, 2011. 35 Suppl 3: p. S31-4.
90. Perez-Arana, G., et al., A surgical model of short bowel syndrome induces a long-lasting increase in pancreatic beta-cell mass. *Histol Histopathol*, 2015. 30(4): p. 479-87.