

Bases Neuroendocrinas en el Tratamiento Quirúrgico de la Obesidad Mórbida: a Propósito de dos Casos Operados con la Técnica de Santoro, en el Hospital Rebagliati

Pedro J. Ríos Canturín¹, Elmer Pérez Fernandez², Pedro O. Ríos Torres³

RESUMEN

OBJETIVO: Reportar una nueva técnica quirúrgica, para el tratamiento de la obesidad mórbida, ideada por Sergio Santoro y basada en datos fisiológicos neuroendocrinos recientemente publicados y en datos antropológicos de connotación evolucionaria.

METODO: La técnica incluye una gastrectomía vertical (gastric sleeve), omentectomía y enterectomía conservando de 50 a 100 cm. de yeyuno proximal y 250 a 200 cm. de ileon distal, con anastomosis termino terminal. Se reporta dos casos operados en el Hospital Rebagliati.

RESULTADOS: A los tres meses de seguimiento, ambos pacientes no tienen síntomas, reportan saciedad temprana, heces de bajo olor, reducción de peso de 17-20 Kg. y presentan mejoría de su co-morbilidad quirúrgica, especialmente diabetes y dolor de rodillas.

CONCLUSIONES: El procedimiento crea un tracto gastrointestinal reducido y proporcional, manteniendo sus funciones básicas absorptivas y del control neuroendocrino del hambre y la saciedad mejorados, así después de la operación Santoro II, se puede observar reducción gástrica que produce saciedad precoz y disminución de la secreción de ghrelina, preservación de la función antro pilórica con mejor control del vaciamiento gástrico, preservación del tracto digestivo duodenal que mantiene sus funciones endocrinas y absorptivas, omentectomía que reduce la grasa visceral firmemente ligada al síndrome plurimetabólico y fuente de secreción del plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) y de la resistina y la enterectomía que permite la llegada de nutrientes al ileon terminal de manera más rápida estimulando la secreción de glucagon like peptide -1 (GLP-1), polipéptido YY (PYY) y la oxyntomodulina (OXM). El procedimiento no usa prótesis, no causa exclusión de segmentos gastrointestinales, suboclusión, malabsorción, áreas ciegas endoscópicas y los pacientes no necesitan soporte nutricional ni vitaminas.

PALABRAS CLAVE: Obesidad mórbida, cirugía bariátrica, bases fisiológicas neuroendocrinas y evolutivas .

Rev Gastroenterol Perú; 2008; 28: 383-389

1 Cirujano, Departamento de Cirugía, Hospital Rebagliati.

2 Endocrinólogo, Departamento de Enfermedades Sistémicas, Hospital Rebagliati.

3 Médico-Cirujano, Ex Interno del Hospital Rebagliati.

ABSTRACT

OBJETIVE: To report on a new surgical technique to treat morbid obesity ideated by Sergio Santoro , based in neuroendocrine physiological concepts.

METHOD: The operation included sleeve gastrectomy, omentectomy and enterectomy, maintaining the initial 50-100 cm. of jejunum and final 250-200 cm. of ileum, with termino terminate anastomosis . To report two cases operated at the Rebagliati Hospital.

RESULTS: Three months of the follow up both patients have early satiety, asintomatic, low odor of the feces ,weigth reduction was 17-20 Kg. with improvement of the surgical comorbidities especially diabetes and knee pain .

CONCLUSIONS: This procedures creates a proportionally reduced gastrointestinal tract, leaving its basic functions unharmed. After Santoro II operation an adaptation of the gastric chamber size to hypercaloric diet and it removes the sources of ghrelin and aims at moderate restriction with early satiety by distention , omentectomy removes the sources of plasminogen activator inhibitor -1 (PAI-1) and resistin production, enterectomy leads more nutrients to the distal bowel and raising the levels of glucagon-like peptide -1 (GLP-1) , Peptide YY (PYY) and oxintomodulina (OXM) with desirable metabolic consequences. It does no use prosthesis and does not cause exclusion of gastrointestinal segments, subocclusion, malabsorption , blind endoscopic areas and the patients do not need nutritional support or to take vitamins.

KEYWORDS: Morbid obesity, bariatric surgery, based on neuroendocrine physiology and evolution.

INTRODUCCIÓN

La cirugía bariátrica es un tratamiento efectivo para pacientes con obesidad mórbida, sin embargo la pérdida de peso y la regresión de las comorbilidades son algunas veces a costo de considerables efectos colaterales como síndrome de dumping, diarrea, flatus malolientes, y en los casos de procedimientos que incluye un elemento de mala absorción efectos adicionales contralaterales causados por deficiencia de minerales y vitaminas esenciales como anemia y deficiencia de calcio puede ocurrir, así como también malnutrición calórico proteica caracterizada por pérdida de peso exagerada, hipo albuminemia, edema periférico y debilidad muscular ⁽¹⁾.

La cirugía bariátrica esta indicada en pacientes con Índice de Masa Corporal (IMC) mayor de 40 y en los casos de IMC mayor de 35 si esta asociado a comorbilidad significativa (diabetes, hipertensión, reflujo gastroesofagico, dislipidemias , patología coronaria, apnea del sueño, úlceras de estasis venosa, seudotumor cerebral, artropatía, cansancio al deambular).

La cirugía de la obesidad busca como objetivos reducir más del 60% del exceso de peso, causando las mínimas alteraciones nutricionales y metabólicas, proporcionando una buena calidad de vida en cuanto a la ingesta y a los hábitos sociales^(2, 3, 4).

Las técnicas básicamente disabsortivas como las derivaciones biliopancreaticas, al excluir integramente el duodeno y yeyuno causan pérdida de importantes funciones absor-

vas, generando mala absorción inespecifica que incluye nutrientes no calóricos y proteínas, así mismo produce diarrea, proliferación bacteriana, flatulencia y marcado olor fecal , además la descompensación hepática no fue distinta a las derivaciones yeyunoileales, puesto que hay exclusión de nutrientes, atrofia de mucosa y superpoblación y translocación bacteriana , ya hay pacientes esperando trasplante de hígado a consecuencia de esta técnica. La s causas más frecuentes de revisión de la cirugía disabsortiva son: malnutrición seguida por diarrea y anormalidades metabólicas que incluyen anemia, hiperparatiroidismo y hipoalbuminemia^(5, 6) .

Las técnicas híbridas restrictiva y malabsortiva como el bypass gástrico en Y de Roux (BGYR) ha sido considerada como la capaz de obtener los mejores resultados, sin embargo esta técnica debe ser motivo de mucha reflexión , así produce mala absorción de nutrientes no calóricos (Fe, Ca, folatos etc.) , ademas la técnica funciona por su componente restrictivo semejante a una banda gástrica por lo tanto puede producir vómitos. La posibilidad del dumping producida por la gastroenteroanastomosis que hipocalorica , sin embargo se pierde el acceso endoscópico de estas porciones. Algunas operaciones que producen exclusión del tracto digestivo han sido asociados a fibrosis hepática , eso puede agravar la condición hepática pre existente que frecuentemente presentan los paciente obesos de enfermedad de hígado graso no alcohólico, así esta descrito que incluso segmentos cortos excluidos como en el BGYR, puede llevar a la insuficiencia hepática^(7, 8).

La cirugía restrictiva sola es cada vez más evidente que sus resultados son inferiores al de otros procedimientos que combinan restricción con mala absorción y de hecho la ra-

zón más frecuente de revisión de las operaciones restrictivas es la inadecuada pérdida de peso, además el uso rutinario del material protésico tiene también complicaciones, lo que constituye otro inconveniente. La banda gástrica produce estenosis gástrica proximal y puede causar disfagia a los sólidos, dilatación del esófago y la dieta de estos pacientes es a base de purés, cremas y líquidos hipercalóricos pobres en tallos, verduras, frutas fibrosas, todo lo contrario a lo recomendado a los pacientes obesos^(9, 10).

La técnica de Santoro II basada firmemente en datos fisiológicos recientemente publicados en la literatura y también sorprendentemente basada en datos antropológicos de connotación evolucionaría es una alternativa ideal, porque no produce los inconvenientes de las operaciones restrictivas-disabsortivas^(11, 12, 13, 14).

Las dietas primitivas eran a base de hojas y frutos antes del advenimiento de la agricultura, estas dietas eran voluminosas, hipocalóricas, de difícil digestión y el estómago en estas condiciones requería tener capacidad de almacenar grandes cantidades, así el volumen de alimentos ingeridos tenía que ser grande y el intestino muy largo para recibir y procesar más alimentos y ser eficiente en no perder nutrientes, sin embargo la dieta humana cambió radicalmente en pocos siglos, porque el dominio del fuego transformó los alimentos más digeribles y la agricultura proporcionó más abundancia y aumento la cantidad de carbohidratos disponibles^(12, 13).

Con la tecnología alcanzada en los últimos 100 años, la oferta de alimentos procesados hipercalóricos y libres de partículas no digeribles más accesibles a la población condicionaron la obesidad y la hipertrigliceridemia, como consecuencia de esta alteración dietética brusca. Actualmente no existen dudas que el contenido calórico de la dieta influye de manera directa en la tasa de lípidos circulantes y también se ha demostrado que las dietas hipercalóricas estimulan la producción de triglicéridos y de la VLDL Apo B ricas en triglicéridos^(12, 13).

Debido a estas nuevas circunstancias alimenticias, es probable que el estómago sea desproporcionadamente grande, así mismo el yeyuno sea excesivamente largo y permeable, absorbiendo alimentos hipercalóricos rápidamente digeribles, llevando los nutrientes a la circulación sanguínea de manera más rápida y en mayor cantidad antes que el bolo alimenticio llegue al intestino distal en cantidades suficientes para estimular la liberación de Glucagon-like peptide 1 (GLP-1), Polipeptide YY (PYY) y Oxyntomodulina (OXM). Esta alteración de la liberación de entero hormonas que actúan como controladoras de la saciedad central y del vaciamiento gástrico lleva a continuar con la alimentación aún cuando la absorción de nutrientes es ya suficiente^(16- 21).

Es probable que los intestinos más largos agraven aún más este desfase entre dieta y sistema digestivo, porque está demostrado que la población obesa tiende a tener intestino más largo que la población magra. En un estudio realizado por Santoro el intestino delgado tenía entre 4 - 8.7 metros con una media de 6.2 metros y no se ha descrito insuficiencia entérica ni del tránsito intestinal con 3 metros de intestino delgado que incluya yeyuno e ileon⁽¹¹⁾.

La velocidad con que los alimentos entran al intestino es regulada por el vaciamiento gástrico, producido por la liberación de dos enterohormonas de manera secuencial, la colecistokinina y la ghrelina que son reguladores de corta duración en cambio los reguladores de larga duración son la insulina y el leptin que son liberados a la sangre en proporción a la cantidad de grasa del cuerpo. El leptin es sintetizado y secretado por el tejido graso, inhibe el centro del apetito y estimula el centro de la saciedad, la ghrelina estimula el centro del apetito y es secretado en la porción proximal del estómago y el polipéptido YY inhibe el centro del apetito y es secretado en el ileon terminal^(15, 22).

Es de gran importancia la llegada del quimo al intestino distal donde se libera el PYY que inhibe la secreción gástrica, pancreática, intestinal y la motilidad gastrointestinal, otra hormona que se secreta es una incretina, el GLP-1 que también inhibe el vaciamiento gástrico y disminuye el tránsito intestinal, ambas estimulan la secreción de la insulina y producen saciedad central al igual que la OXM que es secretada en el ileon terminal⁽¹⁶⁻²²⁾.

La grasa visceral produce cantidades significativas de resistina que reduce la sensibilidad a la insulina de los miocitos, hepatocitos y de los propios adipocitos, que pudiera explicar el incremento del riesgo de la diabetes tipo 2 asociado a la obesidad central, paralelamente debido a la resistencia a la insulina la grasa visceral mantiene lipólisis significativa liberando ácidos grasos libres hacia el sistema portal, que por efecto randle inhibe aún más la acción de la insulina⁽²³⁾.

El exceso de grasa visceral (obesidad central o abdominal) es predictiva del aumento de riesgo cardiovascular sobretodo si está asociado a hipertrigliceridemia, que por efecto randle produce inhibición de la acción de la insulina, disminución del clearance de la insulina y hiperinsulinismo, además la producción del plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) particularmente por el omento mayor es responsable de la elevación del PAI-1 plasmático, que predispone los cuadros de aterotrombosis^(24, 25, 26).

La mayoría de los obesos tiene concentraciones elevadas de interleukin-6 (IL-6) y tumor necrosis factor- (TNF-) , marcadores de inflamación asociados a diabetes tipo 2, hipertensión y derrame cerebral. La citokina tumor necrosis factor induce apoptosis de las neuronas en el cerebro, esto sugiere que el incremento del TNF en el área del hipotálamo puede inducir muerte de las neuronas relacionadas con el control del apetito y de la saciedad, que condicionaría la pérdida de control de estos centros y como resultado la obesidad⁽²⁷⁾.

MÉTODO

Técnica operatoria.

El procedimiento se realiza a través de una incisión mediana supraumbilical, donde el primer paso es separar el epiplón mayor del colon trasverso y el fondo del estómago del bazo previa ligadura y sección de los vasos cortos, luego se secciona la arcada gastroepiploica a 6 cm. del píloro dejando intacto los vasos gastroepiploicos del antro, a continuación

el anestesiólogo coloca una sonda nasogástrica de 12 mm de diámetro y se procede a realizar el tubo gástrico con sutura automática, de 3-4 cm. de diámetro en la curvatura menor, realizando la resección del segmento gástrico y del omento mayor (Fig. 1),(Foto 1).

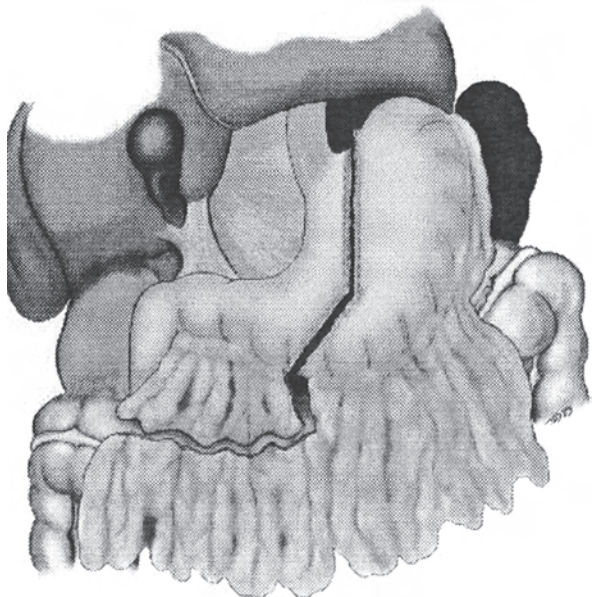


Fig. 1, Gastrectomía vertical más omentectomía.

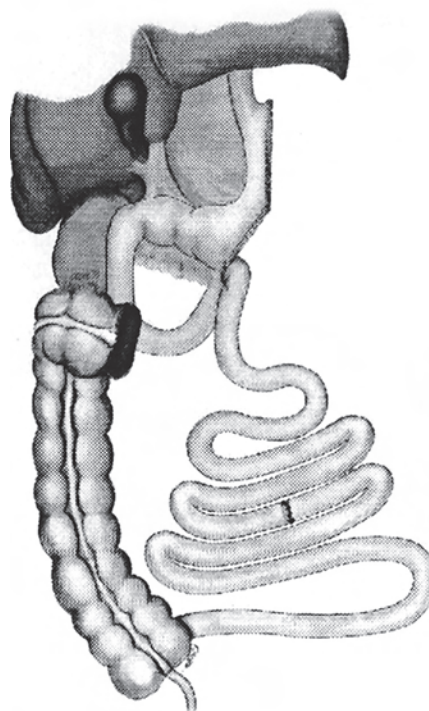


Fig. 2. Tubo gástrico mas enterectomía con anastomosis termino-terminal.

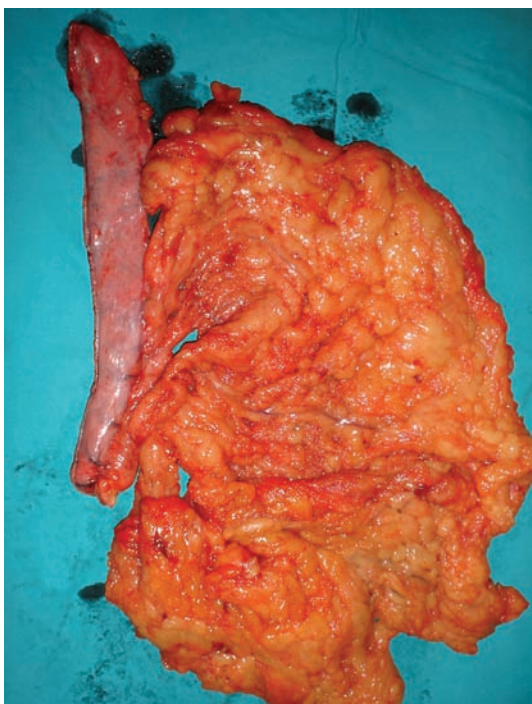


Foto 1. Gastrectomía vertical más omentectomía

Para concluir el procedimiento se realiza la enterectomía con su mesenterio correspondiente, dejando los primeros 50 a 100 cm. de yeyuno y los últimos 250 a 200 cm. del ileon terminal, quedando al final 300 cm. de intestino delgado (Fig. 2), (Foto 2)^(12,13).



Foto 2. Enterectomía

Paciente 1. RSR, sexo femenino, 44 años, peso = 128 Kg. Estatura = 1.59 m , IMC = 50.6 Kg/m², perfil metabólico pre operatorio: glucosa =89 mg/dl colesterol total = 184 md/dl, triglicéridos = 227 mg/dl. La paciente tratada medicamento durante muchos años, tiene el antecedente de asma bronquial, monorena, cansancio fácil y dolor de rodillas al deambular, RQ = II, RN = restricción moderada, ECO = litiasis vesicular, ausencia del riñón derecho. Operación: 05/09/07, Santoro II + colecistectomía, evolución favorable, recibo hidrocortisona 300 mg/d, nebulizaciones c/6 h, enoxaparina 60 mg/d, alta 13/09/07 con dieta licuada fraccionada., no suplemento vitamínico. Control 9/01/08, peso = 111 Kg. mejoría clínica, refiere saciedad precoz, no olor intenso de las heces.

Paciente 2. TMM, sexo femenino, 36 años, peso = 112 Kg., estatura = 1.69 m, IMC = 39.2 Kg/m², perfil metabólico pre operatorio: glucosa 125 mg/dl, colesterol total = 215 mg/dl, LDL colesterol 164 mg/dl, triglicéridos = 105 mg/dl. La paciente refiere 2 años de apnea del sueño ocasional, dolor de rodillas y diabetes tipo 2, toma metformina 2 tab/d., RQ = II, RN = normal. Operación: 17/09/07, Santoro II. Evolución favorable, recibió enoxaparina 60 mg/d, alta 25/09/07 con dieta licuada fraccionada, no suplemento vitamínico. Control 22/11/07, mejoría clínica, peso = 92 Kg, Hemoglobina glicosilada = 5.9% (4.2 %- 6.3%), péptido C = 3.1 ng/ml (0.9- 4), curva de tolerancia normal, perfil metabólico a los 2 meses de la operación: glucosa 93 mg/dl, colesterol = 174 mg/dl, triglicéridos 85 mg/dl, no está recibiendo tratamiento médico para la diabetes tipo 2, refiere saciedad precoz, no olor intenso de las heces.

DISCUSIÓN

El procedimiento ofrece muchas ventajas porque adapta el sistema digestivo a la dieta moderna. Como los alimentos actuales tienen más calorías y menos volumen que la dieta primitiva, la capacidad gástrica puede ser reducida, así el estómago queda reducido pero mantiene su estructura general (cardias cuerpo, antro y píloro) con inervación intacta de la curvatura menor y secreción de ghrelina disminuida. Esta técnica no causa exclusión, suboclusión de segmentos gastrointestinales, malabsorción, áreas ciegas al acceso endoscópico, no requiere de prótesis y los pacientes no necesitan soporte nutricional ni vitaminas^(12, 13,15).

Los dos pacientes reportados, en los tres meses de seguimiento refieren saciedad precoz, los síntomas de cansancio y dolor de rodillas al caminar han desaparecido, son enfáticos al manifestar que el olor de las heces no son fuertes y no presentan diarrea, la pérdida de peso ha sido entre 17-20 Kg y así mismo la paciente diabética se mantiene euglicémica sin tratamiento médico y su evaluación a los 2 meses de la operación muestra una hemoglobina glicosilada de 5.9 % (4.2%-6.3%) método: HPLC, eso significa que la concentración de glicemia estuvo normal en los últimos dos meses y el péptido C = 3.1 ng/dl (0.9- 4) método: Quimioluminiscencia, lo que nos indica que el nivel de secreción de insulina es normal e indirectamente nos indica el estado residual de la función de las células beta, todo esto gracias a la enterectomía realizada en la operación de Santoro, que incrementa el volumen de nutrientes que llegan al intestino distal, mejorando los niveles de secreción post prandial de GLP-1, hormona que incrementa la secreción de insulina, mantiene el trofismo de las células beta y promueve la neogénesis de las células beta⁽¹⁶⁻¹⁹⁾.

Probablemente la conservación de las funciones digestivas antro pilóricas y duodenales en la operación de Santoro II, mantenga el mecanismo de control del vaciamiento gástrico al igual que en los individuos no operados y la saciedad puede ser reforzada por la disminución de áreas de producción de ghrelina y por la sensación precoz de distensión gástrica causada por un estómago tubulizado, así mismo con la preservación del píloro podemos conseguir una liberación gradual de los alimentos al duodeno reduciendo la ocurrencia

de picos de hipertrigliceridemia post prandial, que es un factor de riesgo cardiovascular^(12,13,15).

La enterectomía no tiene por objetivo causar mala absorción porque no se ha reportado insuficiencia intestinal con 300 cm. de intestino delgado, con segmentos proporcionales (duodeno, yeyuno, ileon y válvula ileocecal). El propósito de este procedimiento es formar un intestino proporcionalmente menor con el objeto que los nutrientes lleguen al ileon, resultando una secreción más eficiente de enterohormonas (GLP -1, PYY, OXM) a nivel del ileon terminal^(12,13, 16-21).

La omentectomía reduce la grasa visceral firmemente ligada al síndrome plurimetabólico que incluye: obesidad central, resistencia a la insulina, diabetes tipo 2, hipertensión, dislipidemia, anormalidades de la coagulación y marcadores inflamatorios, por lo tanto la resección del epiplón mayor en la operación de Santoro II mejora el perfil metabólico y reduce el riesgo cardiovascular^(12,13, 26).

Los pacientes sometidos a la operación de Santoro II no desarrollan anemia, hiperparatiroidismo secundario porque el Fe y el Ca son absorbidos en el duodeno y yeyuno proximal, porción del tracto digestivo no alterado en esta operación, así mismo el déficit de vitamina B12 y ácido fólico no ocurre después de la gastrectomía vertical y el paciente puede consumir una amplia variedad de comidas e ingerir la mitad del volumen pre operatorio sin dumping y no desarrollan ulcera marginal por la preservación de la función antro pilórica, todo esto les permite a los pacientes reintegrarse a su actividad social y con buena calidad de vida^(2, 3, 4, 12,13).

La operación de Santoro II no produce mal nutrición calórico proteica, porque en general la resección de yeyuno se tolera mejor que la del ileon porque el yeyuno no puede asumir funciones especializadas del ileon (absorción de sales biliares y de vitamina B12) y la resección hasta de un 50% del intestino delgado causa mala absorción leve de nutrientes cuando al menos se deja 150 cm. de ileon terminal y de colon, así en la operación de Santoro II se deja 250-200 cm de ileon terminal, por el contrario la resección ileal de más de 200cm. con colon intacto causa mala absorción grave de grasas y esteatorrea, en esta situación la tasa de pérdida de sales biliares sobrepasa la capacidad hepática para la síntesis, dando como resultado depleción de sales biliares e insuficiencia intraluminal de sales biliares para la formación de miscelas, produciéndose déficit de vitaminas liposolubles (A,K,D,E) como ocurre con las operaciones disabsortivas^(1,5,6,12,13).

La resección del yeyuno distal en la operación de Santoro II, puede ser a partir de los 50-100 cm. del ángulo de Treitz dependiendo si la obesidad mórbida está asociada a diabetes y/o hipertrigliceridemia, lo importante es que el paciente debe quedar con 300 cm. de intestino delgado en total. Sin embargo para pacientes súper obesos, para los que no pueden hacer ejercicios y quizás para los que tienen reflujo gastroesofágico significativo, un intestino aún más corto probablemente sea necesario, en estos casos Santoro recomienda una nueva técnica "Adaptación digestiva con

reserva intestinal”, así después de realizada la enterectomía, el yeyuno es anastomosado lateralmente al ileon terminal 80 cm. proximal a la válvula ileocecal y el ileon es anastomosado al límite inferior de la línea de sutura automática del estomago en posición ante cólica^(12,13,14).

La operación de Santoro III, no produce obstáculos a la ingestión de alimentos, el píloro y duodeno mantienen el tránsito intestinal, no hay segmentos excluidos para los nutrientes ni para el acceso endoscópico, la operación es relativamente fácil y rápida de realizar, esto puede prevenir la proliferación y la eventual translocación bacteriana hacia la sangre portal, previniendo como consecuencia la fibrosis hepática, así mismo nunca se observa diarrea y las heces y flatus mal olientes son raros de presentarse porque todos los segmentos intestinales siempre están en tránsito. La operación de adaptación digestiva con reserva intestinal incrementa la respuesta neuroendocrina postprandial y promueve intensa pérdida de peso, reduce la producción de ghrelina y de resistina y condiciona que más nutrientes lleguen al ileon terminal, incrementando la secreción de GLP-1, PYY, OXM y la diabetes es mejorada sin exclusión duodenal⁽¹⁴⁾.

Dr. Pedro José Ríos Canturín,

Belisario Flores 167, Lince,
celular: 95236011,
E-mail: prioscanturin@yahoo.com

La hipertrofia de la mucosa del intestino proximal inducida por la dieta hipercalórica refinada abundante, puede ser factor causal o agravante de la obesidad y de la diabetes tipo 2, así métodos terapéuticos que promuevan mayor aporte de alimentos al intestino distal, requieren una previa reducción de la masa de enterocitos, porque si se ofrece más nutrientes al ileon terminal sin reducir la masa de enterocitos (probablemente hiperplásica e hipertrófica), la secreción producida de GLP-1 conjuntamente al GLP-2 que es un agente fuertemente inductor de crecimiento epitelial intestinal incrementará aún más la hipertrofia de la mucosa del intestino proximal, que puede ser parte integrante o si no el gatillo del desarrollo del síndrome plurimetabólico y de la obesidad morbida⁽²⁸⁾.

Esta demostrado que los señalizadores de nutrientes (GLP-1, PYY, OXM) son mal secretados por los obesos y que esta secreción se eleva si los nutrientes llegan al intestino distal, así la secreción del GLP-2 y la generación de ácidos grasos de cadena corta en el colon se incrementan, ambas la GLP-2 y los ácidos grasos de cadena corta son protectores y evitan el desarrollo del cáncer de colon. La disminución de nutrientes en el intestino distal pudieran estar ligados al cáncer de colon y a la obesidad, ambas condiciones tienen incidencia incrementada en países industrializados^(29,30, 31).

BIBLIOGRAFÍA

- HAMOUI N, CHOCK B, ANTHONY GJ, et al. Revision of the duodenal switch: indications, technique, and outcomes. *J Am Coll Surg* 2007;204:603-608.
- BLOOMBERG RD, FLEISHMAN A, NALLE JE, et al. Nutritional deficiencies following bariatric surgery: what have we learned? *Obesity Surg* 2005;15:145-154.
- ALVAREZ-LEITE JI. Nutrient deficiencies secondary to bariatric surgery. *Curr Opin Clin Metab Care* 2004;7: 569-575.
- FAINTUCH J, MATZUDA M, CRUZ ME, et al. Severe protein-calorie malnutrition after bariatric procedures. *Obesity Surg* 2004; 14: 175-181.
- CASTILLO J, FABREGA E, ESCALANTE CF, et al. Liver transplantation in a case of steatohepatitis and subacute hepatic failure after biliopancreatic diversion for morbid obesity. *Obesity Surg* 2001; 11: 640-2.
- BALTAZAR A, SERRA C, PEREZ N, et al. Clinical hepatic impairment after duodenal switch. *Obes Surg* 2004; 14: 77-83.
- BEYMER C, KOWDLEY K, LARSON A, et al. Prevalence and predictors of asymptomatic liver disease in patients undergoing gastric bypass surgery. *Arch Surg* 2003; 138:1240-4.
- COTLER SJ, VITELLO JM, GUZMAN G, et al. Hepatic decompensation after gastric bypass surgery for severe obesity. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 1563-8.
- KAMINSKI DL. Gastric restrictive procedures to treat obesity: reasons for failure and long-term evaluation of the results of operative revision. *Int J Surg Invest* 2001; 2: 413-421.
- MELISSAS J, KOUKOURAKI S, ASKOXYALAKIS J, et al. Sleeve gastrectomy-A restrictive procedure? *Obes Surg* 2007;17: 57-62.
- SANTORO S. Relações entre o comprimento do intestino e a obesidade. Hipótese: A síndrome do intestino longo. *Einstein* 2003;1:44-46.
- SANTORO S, VELHOTE MCP, MALZONI CE, et al. Adaptação digestiva: uma nova proposta cirúrgica para tratar obesidade com base em fisiologia e evolução. *Einstein* 2003;1:99-104.
- SANTORO S, VELHOTE MCP, MALZONI CE, et al. Preliminary result from digestive adaptation: a

- new surgical proposal for treating obesity, base on physiology and evolution. Sao Paulo Medical Journal 2006; 124:1-14.
14. SANTORO S, MALZONI CE, VELHOTE MCP, et al. Digestive adaptation with intestinal reserve: a neuroendocrine -based operation for morbid obesity. *Obes Surg* 2006;16: 1371-1379.
 15. MUCCIOLI G, TSCHOP M, PAPOTTI, et al. Neuroendocrine and peripheral activities of ghrelin: implications in metabolism and obesity. *Eur J Pharmacol* 2002;440:235-54.
 16. KREYMANN B, WILLIAMS G, GHATEI MA, et al. Glucagon-like peptide -1: a physiological incretin in man. *Lancet* 1987; 2: 1300-4.
 17. LAYER P, HOLST JJ, GRANDT D, et al. Ileal release of glucagon like peptide -1 (GLP-1). Association with inhibition of gastric acid secretion in humans *Dig Dis Sci* 1995;40: 1074-82.
 18. KASTIN AJ, AKERSTROM V, PAN W. Interactions of glucagon like peptide -1 (GLP-1) with the blood-brain barrier. *J Mol Neurosci* 2002; 18: 7-14.
 19. RANGANATH LR, BEETY JM, MORGAN LM, et al. Attenuated GLP-1 secretion in obesity: cause or consequence? *Gut* 1996; 38: 916-9.
 20. BATTERHAM RL, COWLEY MA, Small CJ, et al. Gut hormone PYY 3-36 physiologically inhibits food intake. *Nature* 2002; 418:650-654.
 21. COHEN MA, ELLIS SM, LE ROUX CW, et al. Oxyntomodulin suppresses appetite and reduces food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metabol* 2003; 88:4696-701.
 22. SCHWATZ MW, MORTON GJ. Keeping hunger at bay. *Nature* 2002;418:595-597.
 23. MC TERNAN CL, MC TERNAN PG, HARTE AL, et al. Resistin, central obesity and type 2 diabetes. *Lancet* 2002;359: 46-7.
 24. STORLIEN LH, KRIKETOS AD, CALVERT GD, et al. Fatty acids, triglycerides and syndromes of insulin resistance. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1997;57:379-85.
 25. JUHAN-VAGUE L, ALESSI MC, MORANGE PE, et al. Hypofibrinolysis and increased PAI-1 are linked to atherothrombosis via insulin resistance and obesity. *Ann Med* 2000;32:78-84.
 26. BERGMAN RN, VAN CITTERS GW, MITTELMAN SD, et al. Central role of the adipocyte in the metabolic syndrome. *J Investig Med* 2001;49:119-26.
 27. RAMOS EJB, XU Y, ROMANOVA I, et al. Is obesity an inflammatory disease? *Surgery* 2003;134:329-335.
 28. SANTORO S. Hipertrofia intestinal induzida por alimento e obesidade. *Einstein* 2005; 3: 310-312.
 29. BRAY GA. The underlying basis for obesity: relationship to cancer. *J Nutr* 2002;132 (Suppl 11): 3451S-3455S.
 30. DRUCKER DJ. Glucagon-like peptides: regulators of cell proliferation, differentiation, and apoptosis. *Mol Endocrinol* 2003; 17:161-71.
 31. DOLARA P, CARDENI G, SALVADORI M, et al. Fecal levels of short-chain fatty acids and bile acids as determinants of colonic mucosal cell proliferation in humans. *Nutr Cancer* 2002;42:186-90.