

Evolución de las alteraciones metabólicas y hormonales de la obesidad grave tras la disminución de la adiposidad mediante cirugía bariátrica

Autora: Paula Juiz Valiña

Tesis doctoral UDC / 2021

Directores: Dr. Fernando Cordido Carballido

Dra. Susana Sangiao Alvarellos

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud





Dr. Fernando Cordido Carballido, Catedrático de Universidad del Área de Fisiología del Departamento de Fisioterapia, Medicina y Ciencias Biomédicas de la Universidade da Coruña y Facultativo Especialista del Área de Endocrinología y Nutrición del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña,

Dra. Susana Sangiao Alvarellos, Titular de Universidad del Área de Fisiología del Departamento de Fisioterapia, Medicina y Ciencias Biomédicas de la Universidade da Coruña,

CERTIFICAN

Que Dña. Paula Juiz Valiña, Graduada en Enfermería por la Universidade de Vigo, ha realizado bajo su dirección la tesis doctoral, titulada: *“Evolución de las alteraciones metabólicas y hormonales de la obesidad grave tras la disminución de la adiposidad mediante cirugía bariátrica”*. Estiman que dicho trabajo se encuentra concluido y en condiciones de ser presentando públicamente para optar al grado de doctor con mención internacional.

Y para que así conste, firman en A Coruña, a 6 de enero de 2021,

Fdo. Dr. Fernando Cordido Carballido

Fdo. Dra. Susana Sangiao Alvarellos

Fdo. Dña. Paula Juiz Valiña

Parte de los estudios que se presentan en esta tesis han sido financiados por:

- N° PI16/00884 to F.C. and S.S.A. integrated in the National Plan for Scientific Research, Development and Technological Innovation 2013-2016 and funded by the ISCIII (Instituto de Salud Carlos III)-General Subdirection of Assessment and Promotion of the Research-European Regional Development Fund (FEDER) “A way of making Europe”.
- N° EM2013/011 to S.S.A. integrated in Plan I2C and funded by the Consellería de Cultura, Educación e Ordenación Universitaria (Xunta de Galicia, Spain).

Asimismo, la doctoranda ha obtenido las siguientes ayudas para la realización de la tesis doctoral:

- N° FPU15/02885 de Ayudas para la Formación de Profesorado Universitario (FPU), de los subprogramas de Formación y de Movilidad incluidos en el Programa Estatal de Promoción del Talento y su Empleabilidad, en el marco del Plan Estatal de Investigación Científica y Técnica y de Innovación 2013-2016.
- N° 8615 EMBO (European Molecular Biology Organization) Short-Term Fellowship, ayuda para estancias breves internacionales. Estancia desarrollada en el laboratorio del Dr. Rochford, en el Instituto Rowett de la Universidad de Aberdeen (Reino Unido), bajo la supervisión del Dr. Rochford.

A vos, que musicades os meus silencios de amor e ledicia

Charo e Gonzalo

Alfonso e Teresa

Uxía

Camilo

Este longo camiño comezou unha tarde de verán coa aceptación da miña candidatura como doutoranda de Fernando e de Susana, non sabiamos ningún dos tres onde nos metiamos. Enormes eses días no que o *pipetus* era a pistola e o meu *hobby* era pipetear e pipetear durante horas... Que lonxe e preto parece quedar no tempo! Traballar con vos é (non foi, é e será) unha experiencia moi especial. Agradecer a Susana toda a súa dedicación nas horas de poiata... empezar da nada non é sinxelo pero sí, creo que... obxectivo cumprido! Incluso, as veces, só as veces, teño a capacidade de razoar...

A quen tamén lle teño moito, ou case todo, que agradecer profesionalmente por iniciarme nesta viaxe é a José Manuel Sánchez Pérez, enfermeiro, profesor e amigo, aínda que mais que profesor é mestre. Cheguei ata aquí por el, pola dedicación e implicación cos estudantes, pola capacidade de comunicar, pola forma de entender a enfermaría, por como se achega á *profesión*, por permitírnos e incitarnos a *investigar*. Grazas mentor!

Tampouco me podo esquecer da miña corta estancia, e da abrupta finalización, no laboratorio do Dr. Rochford no Instituto Rowett da Universidade de Aberdeen. Que feliz fun aínda coa morriña ás costas. Abraiante o instituto, abraintes as instalacións e as actividades, abraiante a organización e o traballo,... outro mundo. Moito temos que cambiar, pero sí se pode! Nunca esqueceréi como Justin, George, Nadine e Ahlima me acolleron e me ensinaron a *degustar* o produto local, das conversas sobre viños e percebes galegos, dos venres de *pub*,... como se preocuparon por min, como durante meses me seguiron considerando un membro mais do equipo. Un recordo agarimoso para os estudantes do grupo e para tódolos membros do Rowett que me fixeron sentir coma na casa, ademais de poder parrafear de cando en vez. Non sei nin como nin cando, pero volverei.

E xa de volta, non me podo esquecer das ceas endócrinas e dos compañeiros e colaboradores, Lara e a lotaría do fútbol, os quilos e quilos de kiwis e os cafés pola mañanciña, Ramón e a esperada lotaría de nadal de Ribeira (canto te botamos de menos dende que te xubilache! Namentres seguimos esperando por esa deliciosa paella que cociñas...), Iria e os novidosos *bizum*, Paula U e a *nova incorporación* ó equipo, Elena e Chus pola axuda e implicación non só a nivel profesional e Enrique. Tamén quero recordar a Laura, Yocastia, Lorena, Marina, Sara, Miriam e Vanesa, moito aprendín de vos e moito nos temos rido... e lamentado! E, por suposto, a Bárbara (xa pensabas que te deixaba fora!), despois de moitos tira e afrouxa, de custarnos adaptarnos unha a outra, creo que acadamos un vínculo forte que perdura aínda hoxe e que espero que continúe (canto boto de menos terte o meu carón na poiata!). Non puidemos facer esa xuntanza que tiñamos pensada pero... seguro que nuns meses, ou anos, podemos volver a rexoubar nunha terraza desas que tanto nos gustaban.

A Deli e a Paula polo seu magnífico traballo e bo humor. E, por suposto, a tódolos profesionais que cada día están a pé de cama cun sorriso e que fixeron moito mais sinxelo o traballo: enfermeiras, cirurxiáns, anestesiólogos, endocrinólogos, técnicos, celadores e limpadores. Espero non esquecer a ninguén.

Quero facer unha mención especial a todas as persoas que voluntariamente se prestaron a participar nos nosos estudos. Sen vos, esta tese non podería ser. A miña admiración e agradecemento infinito.

E non hai nada que bote mais de menos que os cafés ó amencer con vos, María, Noa, Maruxiña e Alex. Todos os favores, os consellos, o sostento, as risas, os choros, as queixas, os presentes,... non hai produción suficiente da poción máxica para agradecérvolo. Non teño mais que dicir porque vos ben o sabedes, e cando se fala, todo se sabe!

Por suposto, non podo esquecerme de Mariajo, dos seus consellos en cultivos, pero aínda mais da complicidade e das risas, moitas risas. Houbo, e hai, xente que marcou o meu paso polo lab, recordo un dos primeiros días a un *histérico* polo pasillo berrando “¡Me quieren estafar!” (certo Juan?), o sorriso acolledor de Bea, a comprensión de Isa e a pachorra de Charlie (quen che vai reñer cando me vaia?). As loitadoras polos nosos dereitos! (ben sabedes quen sodes!). Que pena ter que loitar hoxe en día polo que é, ou debería ser, noso! Hai mais pero como dicía Heráclito... *todo pasa, nada permanece*. A Fani por toda a axuda prestada. E xa para ir rematando, e non esquecerme de ninguén, a todas e cada unha das persoas dos outros grupos cos que compartín cocina, risas, broncas e lamentos: Terapia, Proteómica, Insuficiencia Cardíaca, Cardiopatía Isquémica, Microbioloxía, CellCOM, Oncoloxía, Bioloxía do Cartílago, Inflamación, Xenómica, Histomorfoloxía, Epixenética, Cardiopatía Estructural e Plasticidade. A miña gratitude a Fran e a súa boa vontade co xeo seco, que me fixo moito mais sinxelo e lixeiro o meu traballo.

A Rubén, por tódolos anos vividos, polo exemplo de facer da felicidade unha forma de vida, pola liberdade, polas reflexións, por tantas e tantas cousas, tantas... Por crer en min, sempre! Se eu tivese esa confianza...

Os meus amigos e amiguiños, Carmen, René, André e Noela, Laura e Camilo, Juanillo, Lidia, Julia e Martín, Laura e Carlos, José Luis, Madó e Dani, Eduardo, Kenny e os meus xemelgos preferidos, Héctor e Iván, por ser e por estar. Tamén un recordo para os que xa non están e para os que foron e xa non son.

As miñas sobriñas, postizas ou non. As cinco magníficas! Por facernos pais de familia numerosa sen preparación previa. Mi madriña!

Á familia que é familia! En especial a Marcos e Conchi, Héctor, Susi e Xiana, Tomás e Carmen. En xeral, xa vos sabedes, o sangue ven dando igual...

E para un gran remate, inmenso agradecemento os meus pais por toda a súa paciencia, comprensión, aguante e amor, sen decaer nin un só momento a pesar dos pesares. Tamén o meu irmán por tódalas veces que me sacou de *quicio* e me fixo enfadar, que non foron poucas!, e a miña cuñada por dalo aguantado. E os dous por facerme o mellor regalo do mundo!. A miña persoa preferida, a Uxía, pola ensinanza de vida (tódolos días aprendo algo de ti!) e por todo o amor, tenrura, entusiasmo, ilusión, aprendizaxe, ledicia,... que trouxo a miña vida. E, por suposto, a Camilo, a miña man amiga, o amor que me sostén cando estou exhausta, que me acompaña, que me apouviga, que me soporta (e iso case nunca é sinxelo! Multiplicar carácter e mantelo contido... non é bo!...), a persoa que me fai sorrir con só unha ollada, que me fai especial, que me fai feliz, que me... todo. Monumentos de paciencia!

RESUMEN

Resumen

La obesidad es una enfermedad compleja que ha adquirido proporciones epidémicas, convirtiéndose en un problema sanitario de primer orden. La cirugía bariátrica, como tratamiento de la obesidad y comorbilidades asociadas, obtiene unos resultados loables; sin embargo, las bases etiopatogénicas de su efecto continúan sin esclarecerse. La caracterización de las alteraciones metabólicas en la obesidad, y su evolución tras la cirugía bariátrica, permitirá una mayor comprensión de los mecanismos fisiológicos implicados. Por todo ello, en esta tesis doctoral se analiza la obesidad grave y su evolución tras la cirugía bariátrica, concretamente:

1. La antropometría.
2. Las comorbilidades más prevalentes.
3. El perfil glucídico, lipídico y hepático, marcadores de inflamación y los ejes tiroideo, somatotropo y gonadal.
4. Los niveles sanguíneos del factor de crecimiento de fibroblastos 21 (*FGF21*), ghrelina acilada, péptido tirosina-tirosina 3-36 (*PYY₃₋₃₆*) y leptina.

Asimismo, se analizan los datos con perspectiva de género y en función del tipo de cirugía bariátrica.

Obteniendo que:

1. El peso y el índice de masa corporal (IMC) mejoran independientemente del sexo y el tipo de cirugía bariátrica. Mientras que, la masa grasa y el exceso de peso perdido (EPP) son dependientes de ambos factores y el exceso de índice de masa corporal perdido (EIMCP) lo es del tipo de cirugía.
2. En la cohorte de pacientes obesos mórbidos que decidieron operarse de cirugía bariátrica y participan en esta tesis, la diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) y la dislipemia son más prevalentes en hombres y el síndrome ansioso-depresivo en mujeres. Mejorando todas las comorbilidades independientemente del tipo de cirugía durante los tres primeros meses tras la operación, sin embargo, los hombres muestran una mejora de la DM2 más acentuada.

3. La cirugía bariátrica mejora el metabolismo de los glúcidos, el perfil lipídico y hepático, los ejes somatotropo, tiroideo y gonadal, así como los marcadores de inflamación. Además, se encuentra que el eje somatotropo y el perfil lipídico son dependientes del sexo y del tipo de cirugía, respectivamente.
4. *FGF21*, la ghrelina acilada, *PYY*₃₋₃₆ y la leptina están alteradas durante la obesidad; sin embargo, solo la leptina y el *PYY*₃₋₃₆ mejoran un año después de la cirugía. La ghrelina acilada, el *PYY*₃₋₃₆ y la leptina son dependientes del sexo; mientras que la evolución de la ghrelina acilada y de la leptina lo son del tipo de cirugía.

En conclusión, la cirugía bariátrica obtiene importantes efectos beneficiosos en el estado de salud de los pacientes operados, siendo el baipás de Y de Roux (*RYGB*) la cirugía con mayor impacto.

Abstract

Obesity is a complex disease that has acquired epidemic proportions, becoming a health problem of the first order. Bariatric surgery, as a treatment for obesity and associated comorbidities, obtains commendable results; however, the etiopathogenic bases of its effect remain unclear. The characterization of the metabolic alterations in obesity, and their evolution after bariatric surgery, will allow a better understanding of the physiological mechanisms involved. Therefore, in this doctoral thesis we analyse severe obesity and its evolution after bariatric surgery, specifically:

1. Anthropometry.
2. The most prevalent comorbidities.
3. The carbohydrate, lipid and liver profile, inflammation markers and the thyroid, somatotrophic and gonadal axes.
4. Blood levels of fibroblast growth factor 21 (*FGF21*), acylated ghrelin, peptide tyrosine-tyrosine 3-36 (PYY₃₋₃₆) and leptin.

Likewise, the data are analysed from a gender perspective and according to the type of bariatric surgery.

Obtaining that:

1. Weight and body mass index (IMC) improve regardless of gender and type of bariatric surgery. Whereas, the fat mass and the excess weight lost (EPP) are dependent on both factors and the excess body mass index (EIMCP) is dependent on the type of surgery.
2. In the cohort of morbidly obese patients who decided to undergo bariatric surgery and participate in this thesis, type 2 diabetes mellitus (DM2) and dyslipidaemia are more prevalent in men and anxiety-depressive syndrome in women. Improving all comorbidities regardless of the type of surgery during the first three months after the operation, however, men show a more marked improvement in DM2.

3. Bariatric surgery improves carbohydrate metabolism, lipid and liver profile, somatotrophic, thyroid and gonadal axes, as well as markers of inflammation. Furthermore, we find that the somatotrophic axis and the lipid profile are dependent on sex and the type of surgery, respectively.
4. *FGF21*, acylated ghrelin, PYY₃₋₃₆, and leptin are altered during obesity; however, only leptin and PYY₃₋₃₆ improve one year after surgery. Acylated ghrelin, PYY₃₋₃₆, and leptin are sex-dependent; while the evolution of acylated ghrelin and leptin are of the type of surgery.

In conclusion, bariatric surgery obtains important beneficial effects on the health status of operated patients, with Roux-en-Y gastric bypass (*RYGB*) being the surgery with the greatest impact.

Resumo

A obesidade é unha enfermidade complexa que adquiriu proporcións epidémicas, converténdose nun problema sanitario de primeira orde. A cirurxía bariátrica, como tratamento da obesidade e comorbilidades asociadas, obtén uns resultados loables; con todo, as bases etiopatoxénicas do seu efecto continúan sen esclarecerse. A caracterización das alteracións metabólicas na obesidade, e a súa evolución tras a cirurxía bariátrica, permitirá unha maior comprensión dos mecanismos fisiolóxicos implicados. Por todo iso, nesta tese doutoral analízase a obesidade grave e a súa evolución tras a cirurxía bariátrica, concretamente:

1. A antropometría.

2. As comorbilidades máis prevalentes.

3. O perfil glucídico, lipídico e hepático, marcadores de inflamación e os eixes tiroideo, somatotrópico e gonadal.

4. Os niveis sanguíneos do factor de crecemento de fibroblastos 21 (*FGF21*), ghrelina acilada, péptido tirosina-tirosina 3-36 (*PYY₃₋₃₆*) e leptina.

Así mesmo, analízanse os datos con perspectiva de xénero e en función do tipo de cirurxía bariátrica.

Obtendo que:

1. O peso e o índice de masa corporal (IMC) melloran independentemente do sexo e o tipo de cirurxía bariátrica. Mentres que a masa graxa e o exceso de peso perdido (EPP) son dependentes de ambos os factores e o exceso de índice de masa corporal perdido (EIMCP) o é do tipo de cirurxía.

2. Na cohorte de pacientes obesos mórbidos que decidiron operarse de cirurxía bariátrica e participan nesta tese, a diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e a dislipemia son máis prevalentes en homes e a síndrome ansiosa-depresiva en mulleres. Mellorando todas as comorbilidades independentemente do tipo de cirurxía durante os tres primeiros meses tras a operación, con todo, os homes mostran unha mellora da DM2 máis acentuada.

3. A cirurxía bariátrica mellora o metabolismo dos glúcidos, o perfil lipídico e hepático, os eixes somatótropo, tiroideo e gonadal, así como os marcadores de inflamación. Ademais, atópase que o eixe somatótropo e o perfil lipídico son dependentes do sexo e do tipo de cirurxía, respectivamente.
4. *FGF21*, a ghrelina acilada, *PYY*₃₋₃₆ e a leptina están alteradas durante a obesidade; con todo, só a leptina e o *PYY*₃₋₃₆ melloran un ano despois da cirurxía. A ghrelina acilada, o *PYY*₃₋₃₆ e a leptina son dependentes do sexo; mentres que a evolución da ghrelina acilada e da leptina o son do tipo de cirurxía.

En conclusión, a cirurxía bariátrica obtén importantes efectos beneficiosos no estado de saúde dos pacientes operados, sendo o *baipás* en Y de Roux (*RYGB*) a cirurxía con maior impacto.

ÍNDICE

RESUMEN.....	XI
Resumen	XVII
Abstract.....	XIX
Resumo	XXI
ÍNDICE	XXIII
ÍNDICE DE FIGURAS.....	XXIX
ÍNDICE DE TABLAS	XXXVII
ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	XLIII
1. INTRODUCCIÓN	49
1.1. Obesidad	51
1.1.1. Definición	51
1.1.2. Etiología.....	51
1.1.3. Diagnóstico y Clasificación	53
1.1.4. Prevalencia.....	54
1.1.5. Complicaciones.....	56
1.1.5.1. Endocrino-Metabólicas	58
1.1.5.2. Digestivas	61
1.1.5.3. Cardiovasculares	62
1.1.5.4. Respiratorias.....	62
1.1.5.5. Cáncer.....	62
1.1.5.6. Alteraciones Psicosociales	63
1.1.5.7. Otras Complicaciones	64
1.2. Neuromoduladores.....	64
1.3. Tejido Adiposo	65
1.3.1. Adipoquinas	70
1.3.1.1. Adiponectina	71
1.3.1.2. Apelina	73
1.3.1.3. Proteína Morfogénica Ósea 4 y 7	74
1.3.1.4. Dipeptidil Peptidasa 4	75
1.3.1.5. Factor de Crecimiento de Fibroblastos 21.....	76
1.3.1.6. Interleuquina 1 Beta	77

1.3.1.7. Interleuquina 6.....	78
1.3.1.8. Leptina.....	79
1.3.1.9. Proteína de Unión a Retinol 4	81
1.3.1.10. Factor de Necrosis Tumoral Alfa	82
1.3.1.11. Vaspina.....	82
1.3.1.12. Visfatina	83
1.4. Hormonas Gastrointestinales	84
1.4.1. Amilina	85
1.4.2. Colecistoquinina	86
1.4.3. Gastrina	87
1.4.4. Ghrelina.....	88
1.4.5. Glicentina	89
1.4.6. Glucagón	89
1.4.7. Péptido Insulinotrópico Dependiente de Glucosa.....	90
1.4.8. Péptido Similar al Glucagón 1	91
1.4.9. Péptido Similar al Glucagón 2	92
1.4.10. Insulina.....	92
1.4.11. Motilina.....	95
1.4.12. Nefastina-1	95
1.4.13. Neurotensina	96
1.4.14. Obestatina	96
1.4.15. Oxintomodulina	97
1.4.16. Péptido Pancreático.....	98
1.4.17. Péptido Tirosina-Tirosina	99
1.4.18. Secretina.....	100
1.4.19. Serotonina	100
1.4.20. Somatostatina.....	101
1.4.21. Xenina	102
1.5. Tratamiento de la Obesidad	102
1.5.1. Cirugía Bariátrica.....	105
1.5.1.1. Técnicas Quirúrgicas.....	107
1.5.1.1.1. Gastrectomía Vertical en Manga	107
1.5.1.1.2. Baipás Gástrico en Y de Roux	108

1.5.1.1.3. Otras Cirugías	110
1.5.1.2. Complicaciones Postquirúrgicas	111
2. OBJETIVOS.....	115
3. MATERIAL Y MÉTODOS	119
3.1. Pacientes y Controles.....	121
3.2. Protocolo General del Estudio con Pacientes	122
3.2.1. Fenotipado de los Pacientes	122
3.2.2. Cirugía Bariátrica.....	123
3.3. Análisis Clínicos.....	123
3.4. Muestras Biológicas	124
3.5. Protocolo Experimental de Muestras Biológicas.....	124
3.5.1. Hormonas Gastrointestinales y Leptina	124
3.6. Cálculos	125
3.7. Análisis Estadístico.....	125
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	127
4.1. Caracterización de los Participantes en el Estudio	129
4.1.1. Antropometría del Grupo Control, Obesidad y Operados	130
4.1.2. Comorbilidades de los Pacientes con Obesidad. Evolución tras la Cirugía Bariátrica	135
4.1.2.1. Diabetes <i>Mellitus</i> tipo 2.....	136
4.1.2.2. Dislipemia	141
4.1.2.3. Síndrome Ansioso-Depresivo	147
4.2. Análisis Sanguíneos.....	152
4.2.1. Metabolismo de los Glúcidos.....	152
4.2.2. Perfil Lipídico	156
4.2.3. Perfil Hepático	166
4.2.4. Perfil Renal	172
4.2.5. Perfil Proteico	176
4.2.6. Ácido úrico.....	180
4.2.7. Hormonas Tiroideas.....	183
4.2.8. Eje Somatotropo.....	185
4.2.9. Marcadores de Estrés	190
4.2.10. Perfil Férrico	192

4.2.11. Niveles Circulantes de Vitaminas	198
4.2.12. Marcadores de Inflamación.....	208
4.2.13. Eje Gonadal.....	210
4.2.14. Niveles Sistémicos de Minerales	215
4.2.15. Hormonas Gastrointestinales y Leptina	220
4.2.15.1. Caracterización de los Participantes en el Estudio.....	220
4.2.15.2. Hormonas Gastrointestinales.....	222
4.2.15.2.1. Factor de Crecimiento de Fibroblastos 21	222
4.2.15.2.2. Ghrelina Acilada	226
4.2.15.2.3 Péptido Tirosina-Tirosina 3-36	229
4.2.15.3. Leptina.....	232
4.3. Resumen de Resultados	237
5. CONCLUSIONS	241
6. BIBLIOGRAFÍA.....	245
ANEXO I. Tablas Suplementarias	277
ANEXO II. Consentimiento Informado	287
ANEXO III. Referencias de los Análisis Sanguíneos	297
PUBLICACIONES	301

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. La obesidad como enfermedad multifactorial	52
Figura 2. IMC estandarizado por edad en hombres (izquierda) y mujeres (derecha) por países, en 1975 y 2014	55
Figura 3. Mapa de la prevalencia de sobrepeso y obesidad en población adulta (25 – 64 años) en las Comunidades Autónomas españolas	56
Figura 4. Esquema de los mecanismos intermedios de la dislipemia, resistencia a la insulina, DM2, enfermedad cardíaca, HTA, algunos tipos de cáncer, apnea de sueño y osteoartritis	57
Figura 5. Mecanismos fisiopatológicos del síndrome metabólico	61
Figura 6. Tejido adiposo en humanos	66
Figura 7. Imagen de microscopio óptico de (a) TAB y (b) TAM	67
Figura 8. Efectos locales y sistémicos de las adipoquinas	68
Figura 9. Diferencias en la función del tejido adiposo y la distribución de la grasa corporal entre obesos metabólicamente sanos y los individuos obesos metabólicamente no saludables ...	69
Figura 10. Efectos endocrinos de los factores secretados por adipocitos blancos	70
Figura 11. Señalización central de las hormonas gastrointestinales en ayunas y tras alimentación	84
Figura 12. Efecto de las hormonas gastrointestinales y pancreáticas en el apetito.....	85
Figura 13. Superposición de la ruta de señalización de la insulina y la leptina	94
Figura 14. Flujo de manejo de la obesidad	103
Figura 15. Pérdida de peso a 1 año con intervención de alta intensidad en el estilo de vida o farmacoterapia combinada con asesoramiento sobre el estilo de vida de intensidad baja-moderada.....	104
Figura 16. Pérdida de peso al año con cirugía bariátrica e intervenciones en el estilo de vida en comparación con únicamente intervenciones en el estilo de vida	106
Figura 17. Gastrectomía vertical en manga.....	108
Figura 18. Baipás gástrico en Y de Roux.....	109
Figura 19. Banda gástrica ajustable por vía laparoscópica.	110
Figura 20. Derivación biliopancreática	111
Figura 21. Áreas de absorción de nutrientes	112
Figura 22. Antropometría de los sujetos control, de los pacientes con obesidad y de los pacientes operados	131
Figura 23. Diferencias entre sexos en el porcentaje de masa grasa de los sujetos control, de los pacientes con obesidad y de los pacientes operadosa.	132

Figura 24. Evolución de la masa grasa en relación al tipo de cirugía bariátrica y al sexo.....	132
Figura 25. EPP y EIMCP de los pacientes tras la cirugía bariátrica	133
Figura 26. Diferencias entre sexos en el porcentaje del EPP de los pacientes operados	134
Figura 27. Evolución del (A) EPP y (B) EIMCP según el tipo de cirugía bariátrica.....	135
Figura 28. Tratamiento antidiabético de los pacientes con obesidad y de los pacientes operados con DM2	138
Figura 29. Tratamiento antidiabético de los pacientes con obesidad y de los pacientes operados con DM2, según el sexo.....	139
Figura 30. Tratamiento antidiabético de los pacientes con obesidad y de los pacientes operados con DM2, según el tipo de cirugía bariátrica a la que se sometieron.	140
Figura 31. Tratamiento hipolipemiante de los pacientes con obesidad y de los pacientes operados con dislipemia	143
Figura 32. Tratamiento hipolipemiante de los pacientes con obesidad y de los pacientes operados con dislipemia, según el sexo	145
Figura 33. Tratamiento hipolipemiante de los pacientes con obesidad y de los pacientes operados con dislipemia, según el tipo de cirugía bariátrica a la que se sometieron.	146
Figura 34. Tratamiento con ansiolíticos y/o antidepresivos de los pacientes con obesidad y de los pacientes operados con síndrome ansioso-depresivo.....	148
Figura 35. Tratamiento con ansiolíticos y/o antidepresivos de los pacientes con obesidad y de los pacientes operados con síndrome ansioso-depresivo, según el sexo	150
Figura 36. Tratamiento con ansiolíticos y/o antidepresivos de los pacientes con obesidad y de los pacientes operados con síndrome ansioso-depresivo, según el tipo de cirugía bariátrica .	151
Figura 37. Metabolismo de los glúcidos de los participantes en este estudio.....	153
Figura 38. Valores del péptido C de los sujetos control, de los pacientes con obesidad y de los pacientes operados	155
Figura 39. Niveles de triglicéridos de los sujetos control, de los pacientes con obesidad y de los pacientes operados	157
Figura 40. Niveles de lípidos séricos de los participantes en este estudio	159
Figura 41. Colesterol total, según el sexo	160
Figura 42. Niveles de colesterol total y <i>cLDL</i> , según el tipo de cirugía bariátrica	161
Figura 43. Valores basales de las apolipoproteínas	162
Figura 44. Apolipoproteína A y B, según el tipo de cirugía bariátrica	163
Figura 45. Niveles séricos de las transaminasas hepáticas	167

Figura 46. Niveles circulantes de la <i>GGT</i> , según el tipo de cirugía bariátrica.....	169
Figura 47. Fosfatasa alcalina sérica de los sujetos control, de los pacientes con obesidad y de los pacientes operados	170
Figura 48. Niveles de fosfatasa alcalina, según el tipo de cirugía bariátrica, de los pacientes con obesidad y de los pacientes operados	171
Figura 49. Valores basales de bilirrubina total de los sujetos control, de los pacientes con obesidad y de los pacientes operados.....	172
Figura 50. Niveles de bilirrubina total, según el tipo de cirugía bariátrica, de los pacientes con obesidad y de los pacientes operados	172
Figura 51. Niveles de urea y creatinina en sangre	173
Figura 52. Creatinina sérica, según el tipo de cirugía bariátrica.....	174
Figura 53. Filtrado glomerular de los sujetos control, de los pacientes con obesidad y de los pacientes operados	175
Figura 54. Niveles circulantes de proteínas totales de los pacientes con obesidad y de los pacientes operados	177
Figura 55. Valores séricos de albúmina de los sujetos control, de los pacientes con obesidad y de los pacientes operados	177
Figura 56. Ratio de la albúmina y la creatina séricas de los sujetos control, de los pacientes con obesidad y de los pacientes operados	179
Figura 57. Ratio de la albúmina y la creatina séricas, según el sexo	179
Figura 58. Ratio de la albúmina y la creatina séricas, según el tipo de cirugía bariátrica	180
Figura 59. Valores séricos basales de ácido úrico de los sujetos control, de los pacientes con obesidad y de los pacientes operados	181
Figura 60. Ácido úrico, según el sexo.....	182
Figura 61. Perfil tiroideo de los participantes en este estudio.....	184
Figura 62 Eje <i>GH-IGF-1</i> de los participantes en este estudio	186
Figura 63. <i>GH</i> , según el sexo	189
Figura 64. <i>GH</i> pre y postquirúrgica, según el tipo de cirugía bariátrica.....	190
Figura 65. Niveles circulantes de cortisol de los sujetos control, de los pacientes con obesidad y de los pacientes operados.....	191
Figura 66. Perfil férrico de los participantes en este estudio	193
Figura 67. Perfil férrico, según el sexo	194
Figura 68. Perfil férrico, según el tipo de cirugía bariátrica	195

Figura 69. Niveles de hemoglobina en sujetos control, de los pacientes con obesidad y de los pacientes operados	196
Figura 70. Hemoglobina en sangre, según el sexo.....	197
Figura 71. Hemoglobina en sangre, según el tipo de cirugía bariátrica.....	198
Figura 72. Vitamina D total del global de los participantes en este estudio	199
Figura 73. Vitamina D total de los participantes en este estudio sin suplementación vitamínica	201
Figura 74. Vitamina D sérica de los pacientes sin suplementos vitamínicos prescritos, según el tipo de cirugía bariátrica	202
Figura 75. Vitamina B12 y ácido fólico en sangre (total de los participantes en este estudio) .	203
Figura 76. Vitamina B12 y ácido fólico séricos de los participantes en este estudio sin suplementación de vitaminas y/o ácido fólico.....	205
Figura 77. Vitamina B12 de los participantes en este estudio que no toman suplementos vitamínicos, según el tipo de cirugía	206
Figura 78. Ácido fólico, según el sexo (global de los participantes en este estudio).....	207
Figura 79. Ácido fólico de los participantes en este estudio sin suplementación de ácido fólico, según el sexo.....	207
Figura 80. Valores séricos de proteína C reactiva de los sujetos control, de los pacientes con obesidad y de los pacientes operados	209
Figura 81. Recuento leucocitario de los participantes en este estudio.....	210
Figura 82. Hormonas sexuales en hombres.....	212
Figura 83. Ratio testosterona total y estradiol en hombres	215
Figura 84. Niveles circulantes de sodio, potasio y cloro.....	217
Figura 85. Calcio y fósforo en sangre	218
Figura 86. Características antropométricas de una subpoblación de la cohorte inicial	221
Figura 87. Masa grasa de los hombres y mujeres del grupo control, con obesidad y operados	221
Figura 88. <i>FGF21</i> en sangre	222
Figura 89. Correlación de <i>FGF21</i> con el peso y el IMC	223
Figura 90. Correlación de <i>FGF21</i> con la masa grasa.....	224
Figura 91. Ghrelina acilada circulante	227
Figura 92. Correlación de la ghrelina acilada con el peso y el IMC.....	228
Figura 93. Correlación de la ghrelina acilada con la masa grasa	228
Figura 94. Ghrelina acilada circulante, según el sexo.....	229

Figura 95. Ghrelina acilada, según el tipo de cirugía bariátrica..... 229

Figura 96. PYY₃₋₃₆ en sangre 230

Figura 97. Correlación del PYY₃₋₃₆ con parámetros antropométricos 231

Figura 98. Correlación del PYY₃₋₃₆ con la masa grasa 231

Figura 99. PYY₃₋₃₆, según el sexo 232

Figura 100. Leptina circulante, según el sexo 233

Figura 101. Correlación entre la leptina y la testosterona total en hombres 235

Figura 102. Correlación de la leptina con parámetros antropométricos, según el sexo 236

Figura 103. Evolución de la leptina en relación al tipo de cirugía bariátrica y al sexo 237

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación del IMC según la SEEDO	54
Tabla 2. Clasificación del IMC según la OMS y el CDC	54
Tabla 3. Principales complicaciones asociadas con la obesidad	57
Tabla 4. Riesgo relativo en el desarrollo de complicaciones asociadas a la obesidad	58
Tabla 5. Parámetros diagnósticos del síndrome metabólico	60
Tabla 6. Neuromoduladores del sistema de control del peso corporal.....	65
Tabla 7. Función principal de algunas adipocinas	71
Tabla 8. Características de los sujetos control y de los pacientes con obesidad	129
Tabla 9. Características de los pacientes con obesidad sin DM2 vs. con DM2 en relación al sexo y al tipo de cirugía bariátrica a la que se van a someter	137
Tabla 10. Características de los pacientes con obesidad sin dislipemia vs. con dislipemia en relación al sexo y al tipo de cirugía bariátrica	142
Tabla 11. Características de los pacientes con obesidad sin síndrome ansioso-depresivo vs. con síndrome ansioso-depresivo en relación al sexo y al tipo de cirugía bariátrica.....	148
Tabla 12. Correlaciones entre los niveles circulantes de péptido C y las variables antropométricas de los pacientes con obesidad y operados.....	156
Tabla 13. Correlación entre los niveles circulantes de triglicéridos y <i>cHDL</i> de los pacientes con obesidad y operados.....	159
Tabla 14. Correlaciones entre la apolipoproteína B y parámetros antropométricos de los pacientes operados	164
Tabla 15. Correlación entre el perfil lipídico y la apolipoproteína A de los pacientes con obesidad y de los pacientes operados.....	165
Tabla 16. Correlación entre el perfil lipídico y la apolipoproteína B de los pacientes con obesidad y de los pacientes operados.....	165
Tabla 17. Correlación de los niveles séricos de ácido úrico y los parámetros antropométricos de los pacientes con obesidad y operados	182
Tabla 18. Correlación entre los niveles circulantes de <i>IGF-1</i> y los parámetros antropométricos de los pacientes con obesidad y de los pacientes operados	187
Tabla 19. Correlación entre los niveles circulantes de <i>GH</i> y los parámetros antropométricos de los pacientes con obesidad y operados	187
Tabla 20. Correlación de <i>IGF-1</i> y la proteína C reactiva de los hombres y mujeres con obesidad y operados	188

Tabla 21. Correlación de la proteína C reactiva con los parámetros antropométricos de los pacientes con obesidad y operados	209
Tabla 22. Correlación de los niveles circulantes de estradiol y parámetros antropométricos de los hombres con obesidad y operados	213
Tabla 23. Correlación entre la testosterona total y los parámetros antropométricos de los hombres con obesidad y de los hombres operados.....	214
Tabla 24. Correlación de la testosterona total y el metabolismo de los glúcidos de los hombres con obesidad y operados	214
Tabla 25. Correlación de la fosfatemia y parámetros antropométricos de los pacientes con obesidad y de los operados	219
Tabla 26. Características de los sujetos control y de los pacientes con obesidad de una subpoblación de la cohorte inicial	220
Tabla 27. Correlación de los niveles circulantes de <i>FGF21</i> y los parámetros del metabolismo de los glúcidos de los pacientes con obesidad y los pacientes operados.....	224
Tabla 28. Correlación de los niveles circulantes de <i>FGF21</i> y los parámetros del metabolismo lipídico de los pacientes con obesidad y los pacientes operados.....	225
Tabla 29. Correlación de los niveles circulantes de <i>FGF21</i> y las transaminasas de los pacientes con obesidad y los pacientes operados	225
Tabla 30. Alteración de la DM2, de la dislipemia y del síndrome ansioso-depresivo, durante la obesidad, tras la cirugía bariátrica y según el sexo y el tipo de cirugía bariátrica.....	238
Tabla 31. Parámetros de los análisis sanguíneos alterados, y tipo de alteración, durante la obesidad, tras la cirugía bariátrica y según el sexo y el tipo de cirugía bariátrica.....	239

Tabla Suplementaria 1. Definiciones históricas y recientes del Síndrome Metabólico	279
Tabla Suplementaria 2. Adipoquinas alteradas durante la obesidad y/o DM2	280
Tabla Suplementaria 3. Resumen de las hormonas gastrointestinales y pancreáticas, su principal localización, función, estímulo y sus efectos en la regulación de la saciedad.....	282
Tabla Suplementaria 4. Efecto de las hormonas gastrointestinales y pancreáticas en la saciedad, cambios en la obesidad y cambios en la pérdida de peso en humanos	285
Tabla Suplementaria 5. Parámetros, valores de referencia y unidades de medida de los análisis clínicos	299
Tabla Suplementaria 6. Unidades de medida de <i>FGF21</i> , ghrelina acilada, PYY ₃₋₃₆ y leptina.	300

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

5-HT	Serotonina o de 5-hidroxitriptamina
5-HT_{2c}	Receptor 2C de la serotonina
<i>α</i>-MSH	Hormona estimulante de melanocitos
ACTH	Hormona adrenocorticotropa
AdipoR	Receptor de adiponectina
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AGL	Ácidos grasos libres
AgRP	Péptido relacionado con <i>agouti</i>
AKT	Proteína quinasa B
AMY	Receptor de amilina
ANOVA	Análisis de la varianza
APLNR	Receptor de apelina
ARC	Núcleo <i>arcuato</i>
AT2	Receptor de angiotensina II tipo 2
BHE	Barrera hematoencefálica
BMP	Proteína morfogenética ósea
BMPR	Receptor de la proteína morfogenética ósea
BPD	Derivación biliopancreática
CART	Transcrito regulador de cocaína y anfetamina
CCK	Colecistoquinina
CDC	Centro para el Control y la Prevención de las Enfermedades
<i>c</i>HDL	Colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad
CHUAC	Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña
<i>c</i>LDL	Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad
CEIC	Comité Ético de Investigación Clínica
CRH	Hormona liberadora de hormona adrenocorticotropa
CV	Cardiovascular
CXCL5	Ligando 5 de la quimiocina CXC
DAG	Diacilglicéridos
DEXA	Absorciometría dual por rayos X
DL	Dislipemia
DM	Diabetes <i>mellitus</i>
DPP	Programa de Prevención de la Diabetes
DPP-4	Dipeptidil peptidasa 4
DS	Interrupción duodenal
EDTA	Ácido etilendiaminotetraacético
EEM	Error estándar de la media
EIMCP	Exceso de índice de masa corporal perdido
ELISA	Ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas
ENPE	Estudio Nutricional de la Población Española
ENRICA	Estudio de Nutrición y Riesgo Cardiovascular
EPP	Exceso de peso perdido
ERGE	Enfermedad por reflujo gastroesofágico
FABP4	Proteína 4 de unión a ácidos grasos
FAHFAs	Ésteres de ácidos grasos ramificados de ácidos grasos hidroxilados
FGF	Factor de crecimiento de fibroblastos
FGFR	Receptor del factor de crecimiento de fibroblastos
FOXO1	<i>Forkhead box protein O1</i>

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

<i>FSH</i>	Hormona foliculoestimulante
<i>GBA</i>	Glucosa basal alterada
<i>GCGR</i>	Receptor del glucagón
<i>GH</i>	Hormona de crecimiento
<i>GHRH</i>	Hormona liberadora de la hormona de crecimiento
<i>GHS-R</i>	Receptor secretagogo de la hormona de crecimiento
<i>GI</i>	Gastrointestinal
<i>GIP</i>	Péptido insulínico dependiente de glucosa
<i>GIPR</i>	Receptor del péptido insulínico dependiente de glucosa
<i>GLP</i>	Péptido similar al glucagón
<i>GLP-1R</i>	Receptor del péptido similar al glucagón tipo 1
<i>GLP-2R</i>	Receptor del péptido similar al glucagón tipo 2
<i>GLUT</i>	Transportador de glucosa
<i>GGT</i>	Glutamil transpeptidasa
<i>GOT</i>	Aspartato aminotransferasa
<i>GPT</i>	Alaninoamino transferasa
<i>HbA1c</i>	Hemoglobina glicosilada
<i>HC</i>	Historia clínica
<i>HDL</i>	Lipoproteínas de alta densidad
<i>HOMA-IR</i>	Índice de resistencia a la insulina
<i>HTA</i>	Hipertensión arterial
<i>ICV</i>	Intracerebroventricular
<i>IEV</i>	Intervenciones en el estilo de vida
<i>IFSO</i>	Federación Internacional de Cirugía de la Obesidad
<i>IGF-1</i>	Factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1
<i>IL</i>	Interleuquina
<i>IL-1R</i>	Receptor de interleuquina 1
<i>IL-6R/gp130</i>	Receptor de interleuquina 6
<i>IMC</i>	Índice de masa corporal
<i>IRS</i>	Sustrato del receptor de insulina
<i>JAK2</i>	<i>Janus</i> quinasa 2
<i>LAGB</i>	Banda gástrica ajustable por vía laparoscópica
<i>LDL</i>	Lipoproteínas de baja densidad
<i>LH</i>	Hormona luteinizante
<i>LOX</i>	Lipoproteína de baja densidad oxidada tipo leptina
<i>MCH</i>	Hormona concentradora de melanina
<i>MCP-1</i>	Proteína quimiotáctica de monocitos 1
<i>NAD</i>	Nicotinamida adenina dinucleótido
<i>NAFLD</i>	Enfermedad de hígado graso no alcohólico
<i>NHANES III</i>	Tercera Encuesta Nacional de Salud y Nutrición
<i>MLN-R</i>	Receptor de motilina
<i>NPV</i>	Núcleo paraventricular
<i>NPY</i>	Neuropéptido Y
<i>NT</i>	Neurotensina
<i>NTR</i>	Receptor de neurotensina
<i>OB</i>	Obesidad
<i>Ob-Rb</i>	Forma larga del receptor de leptina
<i>OLETF</i>	<i>Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty</i>

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

OMS	Organización Mundial de la Salud
OXM	Oxintomodulina
P	Fosforilación
PA	Presión arterial
PAI-1	Inhibidor del activador de plasminógeno 1
PCOS	Síndrome de ovario poliquístico
PDK1	Quinasa dependiente de fosfoinositida-1
PI3K	Fosfatidilinositol 3-quinasa
PIP2	Fosfatidilinositol bifosfato
PIP3	Fosfatidilinositol trifosfato
POMC	Proopiomelanocortina
PP	Péptido pancreático
PTEN	Fosfatidilinositol-3,4,5-trisfosfato 3-fosfatasa
PTP1B	Proteína tirosina fosfatasa 1B
PYY	Péptido tirosina-tirosina
RBP4	Proteína de unión a retinol 4
RM	Resonancia magnética
ROS	Especies reactivas de oxígeno
RYGB	Baipás gástrico en Y de Roux
SAOS	Síndrome de apnea obstructiva del sueño
SAD	Síndrome ansioso-depresivo
SCTR	Receptor de secretina
SEEDO	Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad
SEEN	Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición
SECO	Sociedad Española de Cirugía de la Obesidad
SHP2	Homología de la región 2 Scr que contiene el dominio fosfatasa-2
Sirt1	Sirtuina 1
SF-36	Cuestionario de salud abreviado
SMet	Síndrome metabólico
SNC	Sistema nervioso central
SOCS3	Supresor de señalización de citoquina 3
SP	Sobrepeso
SPSS	Paquete estadístico para Ciencias Sociales
SRAA	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
SSTR	Receptor de somatostatina
STAT3	Transductor de señal y activador de transcripción 3
T4	Tiroxina
TAB	Tejido adiposo blanco
TAS	Tejido adiposo blanco subcutáneo
TASA	Tejido adiposo subcutáneo abdominal
TASF	Tejido adiposo subcutáneo femoral
TAV	Tejido adiposo blanco visceral
TAM	Tejido adiposo marrón
TG	Triglicéridos
TGFβ	Factor de crecimiento transformante beta
TIBC	Capacidad total de fijación del hierro
TM	Terapia médica
TNF	Factor de necrosis tumoral

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

<i>TNFR</i>	Receptor de factor de necrosis tumoral
<i>TSH</i>	Hormona estimulante de la tiroides
<i>UCP-1</i>	Proteína de desacoplamiento 1
<i>VLDL</i>	Lipoproteínas de muy baja densidad
<i>VSG</i>	Gastrectomía vertical en manga

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Obesidad

1.1.1. Definición

La obesidad, según la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Centro para el Control y la Prevención de las Enfermedades (CDC), se define como la acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud (1, 2). Según la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO) y la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN), se podrían definir como obesos aquellos sujetos con un porcentaje de grasa superior a los valores considerados normales, siendo en edad adulta del 12 al 20 % en hombres y del 20 al 30 % en mujeres (3-5).

1.1.2. Etiología

La etiopatogenia de la obesidad es multifactorial, con factores denominados clásicos y otros innovadores. Entre los factores clásicos destacan la edad (pérdida de masa muscular y aumento de la masa grasa en mayores de 65 años), el sexo (descenso de hormonas anabólicas y estrógenos tras la menopausia) (4), la genética (síndrome de: Prader Willi, Down, Laurence-Moon-Bieldt o Alstrom) (3-6), la actividad física (sedentarismo), la conducta alimentaria (interacción entre factores biológicos y emocionales) (4-6), diversos fármacos (antidiabéticos, anticonceptivos, antihistamínicos, corticoides, anticomociales, antidepresivos y antipsicóticos, entre otros) (3-5, 7), disfunción del eje hipotalámico-hipofisario (traumatismos, neoplasias o patologías inflamatorias) y determinadas patologías endocrinas (hipotiroidismo, síndrome de Cushing, hiperglucemia o síndrome de ovario poliquístico (PCOS)) (3-5). Los factores más novedosos pueden englobarse en la cronodisrupción (desfase horario, desfase en los ciclos de sueño-vigilia y escasez de descanso) (4), epigenética y programación fetal (afectación en el periodo prenatal de la desnutrición y sobrealimentación materna) (4, 5), estrés (crónico o agudo), microbiota intestinal (microbiota limitada), disruptores endocrinos (bisfenol A, ftalatos, pesticidas e insecticidas) (4), patrón

alimentario (exceso de grasa e hidratos de carbono refinados e insuficiente consumo de frutas y verduras) (4, 5), factores socioeconómicos y ambiente obesogénico (4) (Figura 1).



Figura 1. La obesidad como enfermedad multifactorial. Modificado de (4).

Según Schwartz *et al.* (8), estudios realizados con hermanos gemelos y niños adoptados sugieren que el riesgo hereditario de la obesidad es del 25 al 50 %; sin embargo, Heymsfield y Wadden (6) muestran una variabilidad del 40 al 70 % en la contribución genética al índice de masa corporal (IMC). Los estudios genómicos solo han explicado menos del 5 % de los casos de obesidad (6, 8). Las mutaciones genéticas relacionadas con la obesidad en humanos son raras (8) y, actualmente, se conocen once formas raras de obesidad monogénica, afectando la más común al 2 – 5 % de los niños con obesidad severa (6).

Aunque los factores genéticos que actúan de forma aislada no explican el rápido aumento de la prevalencia de la obesidad durante los últimos 40 años, es posible que ciertos factores genéticos

aumenten el riesgo de obesidad debido a influencias ambientales, favoreciendo el desequilibrio energético positivo y provocando el aumento de la masa grasa (6, 8). Estos factores ambientales incluyen cambios en la dieta, estilo de vida, toxinas ambientales, infecciones y microbioma, entre otros (8).

1.1.3. Diagnóstico y Clasificación

La cuantificación de la masa grasa requiere de herramientas sofisticadas no siempre disponibles, como, por ejemplo, la resonancia magnética (RM) o la absorciometría dual por rayos X (*DEXA*) (8). Por este motivo, la obesidad se clasifica habitualmente por el IMC calculado como el peso corporal, en kilogramos, dividido por la altura, en metros, al cuadrado (kg/m^2) (2, 8, 9). Otros métodos incluyen la circunferencia de cintura o masa grasa central (9).

La relación entre el IMC y el porcentaje de masa grasa corporal no es lo suficientemente fiable como para estimar con precisión la adiposidad de un individuo en particular, ya que el IMC no tiene en cuenta la composición corporal (8, 10). Sin embargo, se ha demostrado que el IMC está moderadamente correlacionado con las medidas directas de masa grasa y fuertemente correlacionado con resultados adversos para la salud consistentes con estas medidas. Por ello, es la medida sustitutiva más aceptada para la clasificación del sobrepeso y de la obesidad (8), aunque la SEEDO incide en que la obesidad no solo debe ser diagnosticada teniendo en cuenta parámetros antropométricos sino también clínicos (4) (Tabla 1, Tabla 2).

La distribución corporal de la masa grasa es un fuerte factor de riesgo metabólico y cardiovascular. Esta masa grasa, denominada tejido adiposo blanco (TAB), puede dividirse en dos almacenamientos principales, el subcutáneo (TAS) y el visceral (TAV) (6, 11). La acumulación de tejido graso a nivel abdominal se asocia con el desarrollo de comorbilidades relacionadas con la obesidad e incluso con el aumento de la mortalidad (10); a nivel mundial, el sobrepeso y la obesidad están asociados a un mayor número de muertes que la desnutrición (1). En contraste, diversos estudios poblacionales han demostrado que la acumulación de grasa en la parte inferior del cuerpo (región glúteo-femoral) se asocia con un perfil glucolipídico protector, así como una disminución en la prevalencia de enfermedades metabólicas y cardiovasculares (10).

Tabla 1. Clasificación del IMC según la SEEDO (3).

Categoría	IMC (kg/m²)
Peso insuficiente	< 18,5
Normopeso	18,5 – 24,9
Sobrepeso grado I	25,0 – 26,9
Sobrepeso grado II	27,0 – 29,9
Obesidad tipo I	30,0 – 34,9
Obesidad tipo II	35,0 – 39,9
Obesidad tipo III (mórbida)	40,0 – 49,9
Obesidad tipo IV (extrema)	≥ 50

IMC, índice de masa corporal.

Tabla 2. Clasificación del IMC según la OMS y el CDC (1, 2).

Categoría	IMC (kg/m²)
Bajo peso	< 18,5
Normopeso	18,5 – 24,9
Sobrepeso	25 – 29,9
Obesidad tipo I	30 – 34,9
Obesidad tipo II	35 – 39,9
Obesidad tipo III	≥ 40

IMC, índice de masa corporal.

1.1.4. Prevalencia

La obesidad y el sobrepeso se relacionaban con países desarrollados; sin embargo, estas patologías se están incrementando en países subdesarrollados y en vías de desarrollo, sobre todo en entornos urbanos. En general, hay más personas con obesidad que con peso inferior al normal, excepto en regiones de África subsahariana y Asia (1).

La prevalencia de la obesidad ha aumentado y sigue incrementándose, adquiriendo proporciones epidémicas (3), triplicando sus cifras entre 1975 y 2016 (1). Se ha pasado de una era en la que la prevalencia del bajo peso era más del doble que la de la obesidad, a una en la que hay más personas con obesidad que con bajo peso (12) (Figura 2). En 2016, 1900 millones de adultos (mayores de 18 años) tenían sobrepeso y, de estos, 650 millones eran obesos; esto es, alrededor del 13 % (11 % de los hombres y 15 % de las mujeres) de la población mundial adulta padecía obesidad y un 39 % sobrepeso (39 % de los hombres y 40 % de las mujeres) (1).

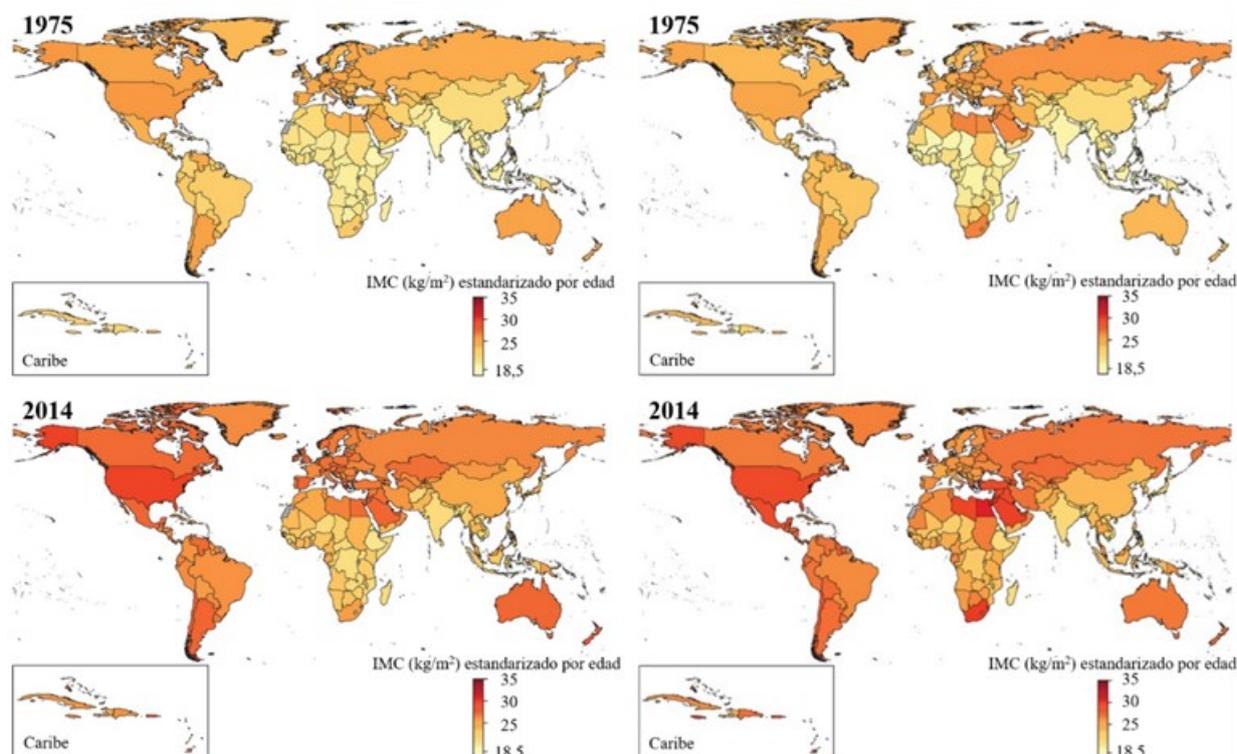


Figura 2. IMC estandarizado por edad en hombres (izquierda) y mujeres (derecha) por países, en 1975 y 2014. IMC, índice de masa corporal. Modificado de (12).

Según el Estudio de Nutrición y Riesgo Cardiovascular (ENRICA), en el periodo 2008 – 2010, el 39,4 % de la población española mayor de 18 años padecía sobrepeso (46,4 % de los hombres y 32,5 % de las mujeres) y el 22,9 % obesidad (24,4 % de los hombres y 21,4 % de las mujeres). El 36 % de los españoles adultos presentaban obesidad abdominal (32 % de los hombres y el 39 % de las mujeres), aumentando con la edad (13). Posteriormente, el Estudio Nutricional de la Población Española (ENPE), en el período 2014 – 2015, estimaba la prevalencia de sobrepeso en España en adultos (25 – 64 años) en el 39,5 %, y la prevalencia de obesidad en el 21,6 % (22,8 % de los hombres y 20,5 % de las mujeres) incrementándose con la edad. La prevalencia de la obesidad abdominal se estimaba en el 33,4 % (23,3 % de los hombres y 43,3 % de las mujeres), aumentando también con la edad (14).

Galicia, según el estudio ENPE, presentaba una de las tasas más altas de sobrepeso y obesidad de España. La prevalencia del sobrepeso era del 43,5 % y de la obesidad era del 24,9 % (14) (Figura 3). La población gallega mayor de 18 años, en el año 2017, según el *Instituto Galego de Estatística*, mostraba datos similares con relación al sobrepeso, el 40,1 % (47,3 % de los hombres

y 33,4 % de las mujeres); sin embargo, los datos relativos a la obesidad disminuían al 17,8 % (18,6 % de los hombres y 17,0 % de las mujeres) (15).

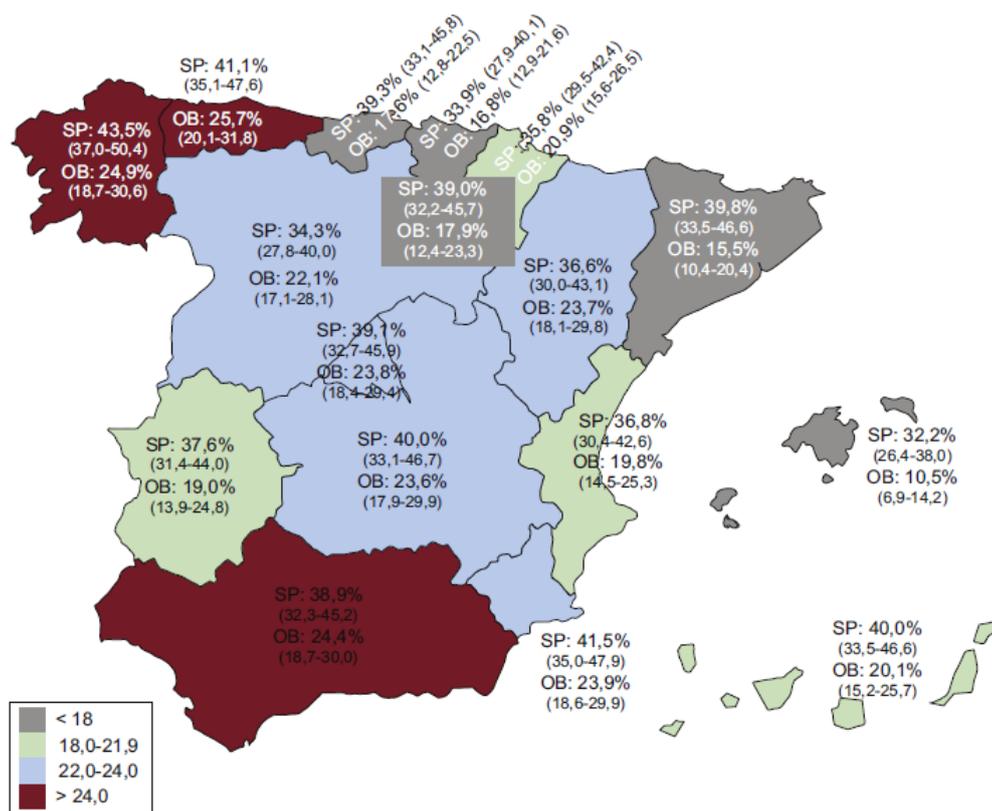


Figura 3. Mapa de la prevalencia de sobrepeso y obesidad en población adulta (25 – 64 años) en las Comunidades Autónomas españolas. Tasas ajustadas por edad. (Intervalo de confianza del 95 %). OB, obesidad; SP, sobrepeso (14).

1.1.5. Complicaciones

La obesidad se relaciona con un aumento de la incidencia de numerosas patologías (5, 16, 17) (Tabla 3) a través de diferentes mecanismos (17) (Figura 4).

Una persona con obesidad, en comparación con una persona sin sobrepeso u obesidad, posee una mayor masa grasa y magra, junto con un mayor gasto de energía en reposo, gasto cardíaco y presión arterial (PA) y una mayor masa de células β -pancreáticas (6). Sin embargo, la patología debida a la obesidad no solo está ligada a la masa grasa total, sino que está íntimamente relacionada con su distribución (6, 10, 17).

Tabla 3. Principales complicaciones asociadas con la obesidad (5).

Endocrino-metabólicas	DM2, tolerancia deficiente a la glucosa, resistencia a la insulina, dislipemia, SMet, gota, <i>PCOS</i>
Cardiovasculares	HTA, enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, enfermedad vascular cerebral isquémica, estasis venosa, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar
Digestivas	Litiasis biliar, hernia hiatal, <i>NAFLD</i>
Respiratorias	SAOS, síndrome de hipoventilación
Reumatismos	Artrosis, dolor lumbar
Cáncer	Esófago, colon, recto, vesícula biliar, riñón, próstata, útero, mama
Genitourinarias	Incontinencia urinaria, alteraciones menstruales, infertilidad
Neurológicas	Hipertensión craneal benigna
Cutáneas	Celulitis, intertrigo, foliculitis, estrías, acantosis <i>nigricans</i>

DM2, diabetes *mellitus* tipo 2; HTA, hipertensión arterial; *NAFLD*, enfermedad de hígado graso no alcohólico; *PCOS*, síndrome de ovario poliquístico; SAOS, síndrome de apnea obstructiva del sueño; SMet, síndrome metabólico.

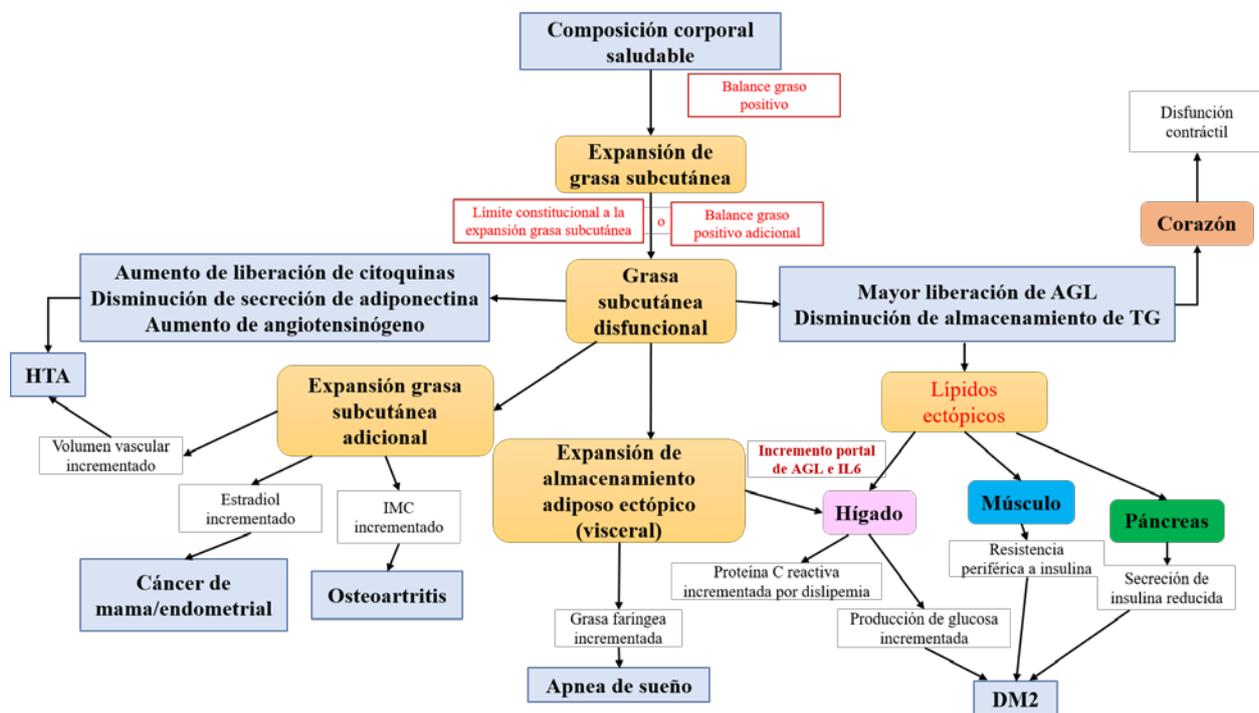


Figura 4. Esquema de los mecanismos intermedios de la dislipemia, resistencia a la insulina, DM2, enfermedad cardíaca, HTA, algunos tipos de cáncer, apnea de sueño y osteoartritis. AGL, ácidos grasos libres; DM2, diabetes *mellitus* tipo 2; HTA, hipertensión arterial; IL-6, interleuquina 6; IMC, índice de masa corporal; TG, triglicéridos. Modificado de (17).

La expansión del TAS, principal depósito de almacenamiento graso, es limitado; sobrepasar su capacidad de almacenamiento provoca la acumulación grasa en otros tejidos (6, 10, 17, 18),

considerados depósitos de grasa ectópicas como la grasa visceral, la grasa hepática, la intramiocelular, la intramuscular y la pericárdica, entre otras (6, 17). El acúmulo de grasa ectópica se relaciona con disfunción y aumento de complicaciones; asimismo, cuanto mayor sea este depósito graso anómalo peor será el estado de salud del paciente obeso (10, 17-19). De igual modo, la obesidad no solo incrementa el riesgo de complicaciones (1, 5, 10, 16, 17) (Tabla 4), sino que también aumenta la tasa de mortalidad (20, 21).

Tabla 4. Riesgo relativo en el desarrollo de complicaciones asociadas a la obesidad (5).

Riesgo relativo > 3	Riesgo relativo 2 - 3	Riesgo relativo 1 - 2
DM2	Enfermedad coronaria	Cáncer de
HTA	Artrosis	Mama
Dislipemia	Gota	Colon
Colelitiasis		Endometrio
SAOS		Lumbalgia

DM2, diabetes *mellitus* tipo 2; HTA, hipertensión arterial; SAOS, síndrome de apnea obstructiva del sueño.

A continuación, se detallan algunas de las comorbilidades, vinculadas al sobrepeso y a la obesidad, que presentan mayor incidencia y/o prevalencia.

1.1.5.1. Endocrino-Metabólicas

Una de las primeras alteraciones metabólicas que se produce con el exceso de peso es la resistencia a la insulina (10, 17, 19, 22). Este término define la incapacidad de la insulina para ejercer sus funciones sobre la utilización de la glucosa, tal y como ocurriría en un individuo sano (23, 24); potencialmente, esta incapacidad provoca una hiperinsulinemia compensatoria para intentar mantener el metabolismo normal de la glucosa (23-25).

La resistencia a la insulina puede describirse por los efectos lipotóxicos, inducidos por la disfunción del tejido adiposo, a nivel músculo esquelético y de las células β -pancreáticas (10, 17, 19, 22, 26), responsables de mantener la homeostasis de la glucosa (22, 26). Los niveles elevados de ácidos grasos libres (AGL) (6, 17, 22-24), citocinas inflamatorias y productos intermedios de lípidos, como diacilglicéridos (DAG) y ceramidas, en los tejidos no adiposos contribuyen a la alteración de la señalización de la insulina y, posteriormente, al estado de resistencia a la insulina (6, 17, 22-24, 26). Asimismo, se ha determinado que las alteraciones relacionadas con la obesidad

conducen a este estado como mecanismo compensatorio para minimizar o evitar complicaciones mayores (25).

La acumulación de TAV es predictor de resistencia a la insulina (6, 23) y se asocia con un mayor riesgo de padecer diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) a igual IMC (5, 17, 23); asimismo, la disminución de la adiposidad abdominal motivada por la pérdida de peso reduce la resistencia a la insulina (22, 23) y previene la aparición de DM2 (22).

La DM2 es una de las enfermedades metabólicas más comunes relacionadas con el exceso de peso (5). Según la Tercera Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (*NHANES III*), dos tercios de los sujetos que padecen esta enfermedad tienen sobrepeso o son obesos (21). El riesgo de padecer DM2 se incrementa en relación con el grado y duración de la obesidad (5, 17, 27), además de, al igual que la resistencia a la insulina, vincularse con la distribución grasa abdominal (5, 17, 21, 23). En la DM2, los elevados niveles de glucosa en sangre pueden contribuir a una progresión mayor de la enfermedad a través de sus efectos glucotóxicos (26). Además, el efecto glucotóxico puede actuar de forma sinérgica con el efecto lipotóxico, ya descrito, provocando efectos aún más nocivos para la salud, denominados glucolipotóxicos, intrínsecamente relacionados con la resistencia a la insulina y la DM2 (26).

En relación al metabolismo de los lípidos, la obesidad, especialmente la obesidad abdominal, es predictor de dislipemia y se asocia con un aumento de los niveles de triglicéridos, disminución del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (*cHDL*) y aumento del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (*cLDL*) (5, 17).

Con el incremento de la obesidad y de la DM2, se ha incrementado también la incidencia y prevalencia del denominado síndrome metabólico (SMet), síndrome X, *cuarteto mortal*, síndrome de resistencia a la insulina (5, 24, 28, 29) o síndrome de Reaven (5, 28, 29). Este síndrome asocia la obesidad abdominal con complicaciones metabólicas como alteración de la tolerancia a la glucosa, glucosa basal alterada (GBA) (24), DM2, hipertensión arterial (HTA), dislipemia (5, 23, 24, 28, 29), resistencia a la insulina (24), hiperuricemia (5, 28, 29) y enfermedad de hígado graso no alcohólico (*NAFLD*) (5).

La definición del SMet ha sufrido numerosas modificaciones desde su descripción original en 1988 (28, 29) (Anexo I. Tabla Suplementaria 1). El síndrome metabólico no está claramente definido; generalmente, se considera que una persona padece este síndrome cuando presenta conjuntamente alteraciones en parámetros diagnósticos como la circunferencia de cintura, los

niveles lipídicos y glucémicos, o la PA. Sin embargo, y dado que no existe consenso diagnóstico, el SMet requiere también de una valoración clínica (5) (Tabla 5).

Tabla 5. Parámetros diagnósticos del síndrome metabólico (5).

Parámetros	Valor
Obesidad abdominal (circunferencia cintura)	
Hombres	> 102 cm
Mujeres	> 88 cm
TG	≥ 150 mg/dl
cHDL	
Hombres	< 40 mg/dl
Mujeres	< 50 mg/dl
PA	≥ 130/≥ 85 mmHg
Glucemia basal	≥ 110 mg/dl

cHDL, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; PA, presión arterial; TG, triglicéridos.

La hipótesis más aceptada para describir la fisiopatología del SMet es la resistencia a la insulina (5, 24, 30), sin embargo, otros autores sugieren que podría no ser el único factor independiente relacionado con el síndrome (5, 29-31); Rochlani *et al.* (29) señalan a la adiposidad visceral como el principal desencadenante de la mayoría de las rutas involucradas en el SMet (Figura 5).

Otras alteraciones endocrinas, en mujeres con obesidad, pueden ser las alteraciones menstruales, ciclos anovulatorios, PCOS (5, 32, 33) e infertilidad (5, 21, 32, 33). Las mujeres con obesidad embarazadas tienen más posibilidades de padecer diabetes gestacional (17, 21, 34, 35), preeclampsia, HTA gestacional, depresión, parto instrumental, cesárea e infección del lecho quirúrgico. También está relacionada con un mayor riesgo de parto prematuro, fetos de gran tamaño para la edad gestacional (17, 34, 35), defectos fetales (17, 21, 34, 35), anomalías congénitas y muerte perinatal (17, 34, 35). En hombres con obesidad, una de las principales alteraciones es la deficiencia de testosterona (33, 36, 37), aumentando el riesgo de padecer resistencia a la insulina, DM2 y SMet, relacionados bidireccionalmente con el hipogonadismo hipogonadotrofo (37, 38). La obesidad, en hombres, provoca infertilidad, disminuyendo el recuento y la calidad del espermatozoides proporcionalmente al aumento de la adiposidad (33, 36).

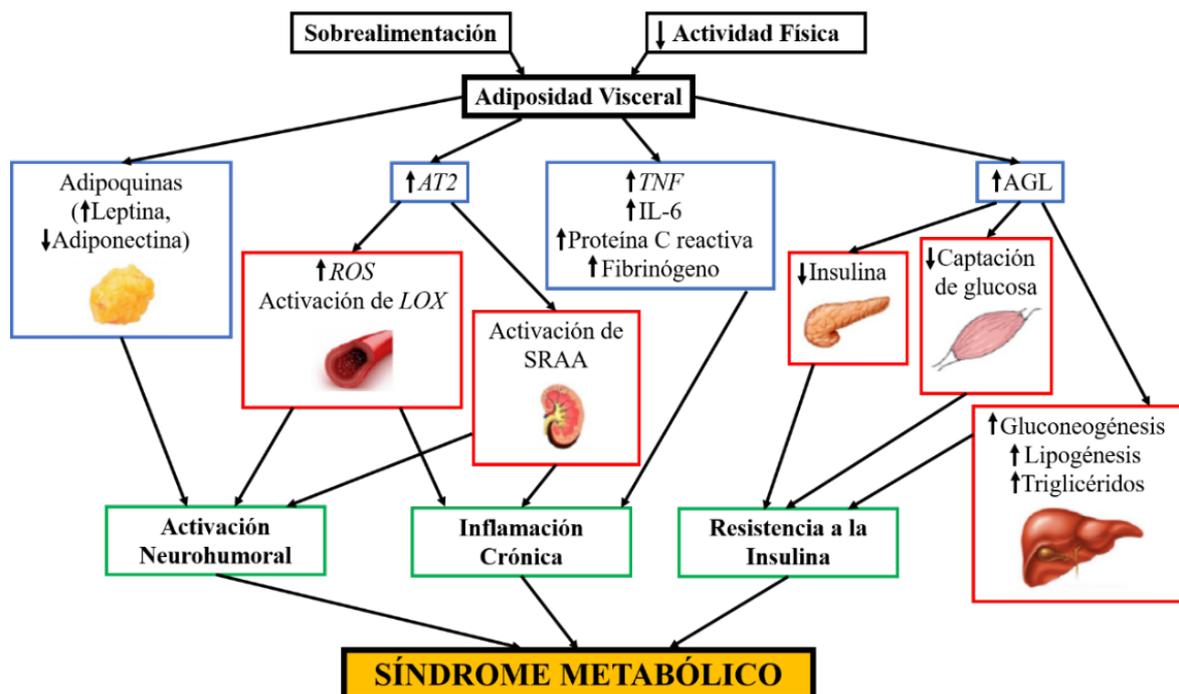


Figura 5. Mecanismos fisiopatológicos del síndrome metabólico. AGL, ácidos grasos libres; AT2, receptor de angiotensina tipo 2; IL-6, interleuquina 6; LOX, lipoproteína de baja densidad oxidada tipo leptina; ROS, especies reactivas de oxígeno; SRAA, sistema renina-angiotensina-aldosterona; TNF, factor de necrosis tumoral. Modificado de (29).

1.1.5.2. Digestivas

Las personas con sobrepeso u obesidad, presentan un mayor riesgo de padecer patologías digestivas (5, 6) como la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), esófago de Barrett o adenocarcinoma esofágico (6), presuntamente por un aumento en la presión intraabdominal. La obesidad también aumenta la prevalencia de la hernia de hiato (5) y el riesgo de padecer litiasis biliar (5, 17, 21). Además, la obesidad no solo incrementa la prevalencia o el riesgo de padecer ciertas enfermedades, sino que también se asocia con peor pronóstico en algunas patologías digestivas como la pancreatitis aguda (5).

La obesidad se asocia igualmente con numerosas afecciones hepáticas como la hepatomegalia, el aumento de las enzimas hepáticas, la esteatohepatitis, la fibrosis y la cirrosis (5). Un ejemplo de ello es la denominada *NAFLD*, producida por un exceso de grasa en el hígado sin inflamación o daño hepatocelular, que puede progresar a esteatohepatitis no alcohólica y eventualmente a cirrosis (5, 6, 17, 21).

1.1.5.3. Cardiovasculares

La obesidad y las enfermedades cardiovasculares están estrechamente relacionadas (21, 22).

La HTA aumenta con el grado de obesidad, siendo mayor el riesgo en individuos con obesidad abdominal (6, 21). El tejido adiposo visceral que rodea el riñón y el aumento de la PA con la compresión renal puede contribuir a la HTA (6). El estudio de Framingham cuantificó en 6,5 mmHg el aumento de la PA por cada 10 % de peso aumentado (5).

La obesidad también se relaciona con cardiopatía isquémica, cardiomiopatía e insuficiencia cardíaca (5, 21). El riesgo de enfermedad coronaria está relacionado con el aumento de los factores de riesgo (HTA, DM2 y dislipemia). La obesidad no solo afecta a las arterias coronarias sino también a la anatomía cardíaca, observándose hipertrofia ventricular (5).

La insuficiencia venosa se vincula también con el sobrepeso y la obesidad (5, 21), así como con la trombosis venosa profunda y la mala cicatrización de las heridas (21).

1.1.5.4. Respiratorias

La obesidad suele ir acompañada de un aumento de los tejidos blandos faríngeos, que pueden bloquear las vías respiratorias durante el sueño y provocar síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) (6, 21), caracterizado por episodios de apnea y/o hipoapnea durante el sueño (5, 17). El SAOS puede provocar, a su vez, hipoxemia arterial severa, HTA, hipertensión pulmonar y arritmias cardíacas (21); asociándose, además, con síndrome de hipoventilación diurna y disfunción cardiorrespiratoria (5, 17, 21).

1.1.5.5. Cáncer

Se diagnostican un mayor número de neoplasias en pacientes con obesidad que en sujetos con peso normal. En hombres, destaca el cáncer de próstata, de recto y de colon (5, 17), y, en mujeres, aumenta la incidencia de cáncer de endometrio, de vesícula biliar y de mama en mujeres postmenopáusicas (5, 17, 21).

1.1.5.6. Alteraciones Psicosociales

La obesidad se asocia con una mayor prevalencia de trastornos del estado de ánimo, ansiedad y otros trastornos psiquiátricos, particularmente entre las personas con obesidad severa y aquellos que deciden someterse a cirugía bariátrica. Las vías causales entre la obesidad y los trastornos psiquiátricos pueden ser bidireccionales (6). La obesidad puede acarrear trastornos psiquiátricos como los depresivos debido al estigma y prejuicios sociales, mayor deterioro funcional en personas con obesidad, peor calidad de vida relacionada con la salud y dificultad en la movilidad, entre otros; y, a su vez, los trastornos psiquiátricos pueden conducir a obesidad debido a que varios tratamientos utilizados para tratar el trastorno bipolar, la depresión mayor y algunos trastornos psicóticos se asocian con un aumento sustancial de peso (6, 39), al deterioro de la calidad de sueño que es un factor de riesgo de obesidad, a la hiperfagia en ciertos trastornos depresivos como la depresión atípica y a la asociación entre la depresión y la inactividad física, favoreciendo el aumento de peso (39). Aproximadamente el 25 % de los individuos que consultan para perder peso padecen depresión u otras alteraciones psicológicas (5).

El cuestionario de salud abreviado (*SF-36*) es un cuestionario validado para medir la calidad de vida relacionada con la salud. Presenta 8 dominios sobre el estado de salud, con puntuaciones inversas a la calidad de vida: función física, rol físico, dolor corporal, salud general, vitalidad, función social, rol emocional y salud mental. En el estudio *QUOVADIS*, un estudio multicéntrico observacional de pacientes con obesidad extrahospitalarios en búsqueda de tratamiento para la obesidad, Corica *et al.* (40) relacionaron significativa e inversamente el IMC con mala calidad de vida mediante el *SF-36*, sobre todo con relación a la actividad física mientras que la asociación con el rol emocional resultó ser más débil. En España, en el estudio sobre la calidad de vida relacionada con la salud mediante el *SF-36* en la cohorte *Seguimiento Universidad de Navarra*, reveló que los participantes con sobrepeso u obesos presentan puntuaciones significativamente inferiores en la función física, dolor corporal y salud general, así como en el componente resumen físico que los participantes con peso normal; aunque, estas diferencias no presentan significación en los dominios de salud mental (41). Sin embargo, Arrizabalaga *et al.* (5) señalan que la obesidad se ha asociado con efectos negativos sobre los ocho dominios evaluados en el *SF-36*.

1.1.5.7. Otras Complicaciones

Asimismo, la obesidad aumenta la incidencia de la artrosis (5, 17, 21). La afectación de rodillas y tobillos puede estar directamente relacionada con el exceso de grasa corporal (6, 17). Sin embargo, el aumento de la artrosis en articulaciones que no soportan peso sugiere que algunos de los componentes del exceso de peso pueden alterar el cartílago y el metabolismo óseo, independientemente del sobrepeso articular (17).

Otro tipo de comorbilidades son la incontinencia urinaria, la hipertensión craneal benigna y las alteraciones cutáneas (5). Además, el riesgo de ictus isquémico aumenta con el IMC (5, 21).

La hiperuricemia también aumenta su incidencia en individuos obesos, elevando el número de individuos con obesidad que padecen gota respecto a los normopeso (5, 17, 21).

1.2. Neuromoduladores

La ingesta de alimentos y el gasto energético están controlados por complejas redes neuronales en el sistema nervioso central (SNC). Las señales moduladoras periféricas (6, 42-44) se integran con señales neuronales del tronco encefálico y de los centros corticales superiores (6, 42, 44, 45) en el hipotálamo, controlando el balance energético (42-44) (Tabla 6). Se cree que, principalmente, las zonas hipotalámicas que intervienen en esta homeostasis son: el núcleo *arcuato* que carece de barrera hematoencefálica funcional, el núcleo paraventricular, el núcleo dorsomedial y el área hipotalámica lateral (42, 44).

En el núcleo *arcuato* hay dos importantes conjuntos de neuronas (6, 42): las orexigénicas (6, 42, 44, 46), que expresan el neuropéptido Y (NPY) (42, 44, 46) y el péptido relacionado con *agouti* (*AgRP*) (42), y las anorexigénicas (6, 42), que expresan proopiomelanocortina (POMC) y transcrito regulador de cocaína y amfetamina (*CART*) (42, 44).

Como ya se ha indicado, la homeostasis energética, a corto y largo plazo, se controla a través de mecanismos centrales coordinados con señales periféricas; sin embargo, existen otras regiones cerebrales que contribuyen a la regulación del equilibrio energético a través de la entrada de señales sensoriales, procesos cognitivos, efectos hedónicos del consumo de alimentos, memoria y atención (6, 42, 44).

Tabla 6. Neuromoduladores del sistema de control del peso corporal (5, 46).

Orexigénicos	Anorexigénicos
NPY	Leptina
Noradrenalina	<i>CCK</i>
Opiáceos endógenos (dinorfina)	Enterostatina
<i>MCH</i>	Serotonina
<i>GHRH</i>	<i>CRH</i> /urocortina
Ghrelin	α - <i>MSH</i>
	<i>GLP-1</i>
	<i>CART</i>

α -*MSH*, hormona estimulante de melanocitos; *CART*, transcrito regulador de cocaína y anfetamina; *CCK*, colecistoquinina; *CRH*, hormona liberadora de hormona adrenocorticotropa; *GHRH*, hormona liberadora de la hormona de crecimiento; *GLP-1*, péptido similar al glucagón tipo 1; *MCH*, hormona concentradora de melanina; NPY, neuropéptido Y.

Algunas de las adipoquinas y hormonas gastrointestinales que modulan la señalización a nivel del SNC, a través de sus receptores y/o alterando la secreción de neuropéptidos, son analizadas en siguientes apartados.

1.3. Tejido Adiposo

El tejido adiposo es el principal depósito de almacenamiento de lípidos (6, 10). Su función principal incluye el almacenamiento de triglicéridos en condiciones de exceso de calorías y su liberación durante periodos de ayuno, la termorregulación y la protección mecánica de los órganos (16). Ha sido reconocido como un órgano endocrino (11, 16, 47), siendo el órgano más grande del cuerpo incluso en individuos delgados (11). Se puede clasificar en tejido adiposo blanco y tejido adiposo marrón (TAM) (47, 48).

El TAM se compone de adipocitos marrones caracterizados por un alto contenido mitocondrial (11, 47, 48) y dotados de una alta capacidad de oxidación de lípidos (47), gotas lipídicas multiloculares, alto grado de vascularización, inervación simpática y, principalmente, por expresar la proteína de desacoplamiento 1 (*UCP-1*) (11, 48). *UCP-1* está relacionada con la función principal del TAM, aumentar el gasto de energía mediante la producción de calor, proceso denominado termogénesis (11, 47, 48). El tejido adiposo marrón se encuentra en depósitos

supraclaviculares, paravertebrales, mediastínicos y otros depósitos de tejido adiposo en adultos (6, 11, 48) (Figura 6).

El TAM posee gran interés científico; su existencia en humanos adultos se asocia con un menor IMC (11, 16), porcentaje de masa grasa total (11) y edad, y un metabolismo de la glucosa normal (16). Se ha demostrado que las personas delgadas tienen un TAM más fácil de detectar y más activo que las personas con sobrepeso u obesidad. Además, las personas con obesidad con TAM activo tienden a tener mayor tolerancia a la glucosa, sugiriendo un efecto beneficioso de este depósito de grasa activa (11).

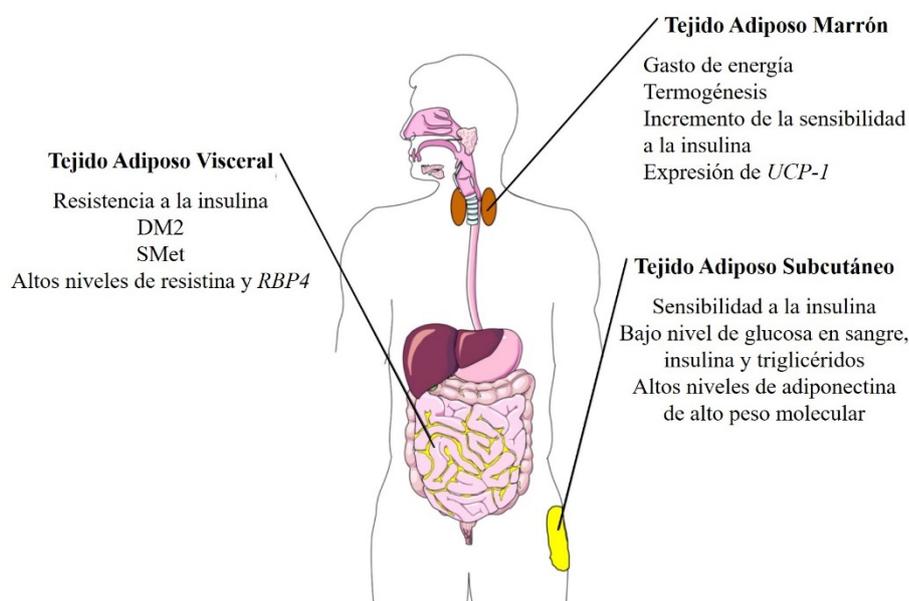


Figura 6. Tejido adiposo en humanos. DM2, diabetes mellitus tipo 2; *RBP4*, proteína de unión a retinol 4; SMet, síndrome metabólico; *UCP-1*, proteína de desacoplamiento 1. Modificado de (11).

Aunque el TAB posee una gran heterogeneidad celular (19), está formado principalmente por adipocitos blancos, debido a los triglicéridos almacenados, y cantidades relativamente pequeñas y variables de adipocitos marrones y beis (6). Los adipocitos blancos presentan una gran gota lipídica unilocular (6, 48) que ocupa todo el citoplasma (48). Los adipocitos beis se caracterizan por múltiples gotas lipídicas y mitocondrias (6), y por su capacidad para utilizar grasas y carbohidratos a través de la vía de la termogénesis sin temblores (47); tienen un nivel de expresión de *UCP-1* basal reducido pero se incrementa mediante estímulos β -adrenérgicos al igual que en los adipocitos marrones (48).

Las diferencias histomorfológicas entre el TAB y TAM se muestran la Figura 7.

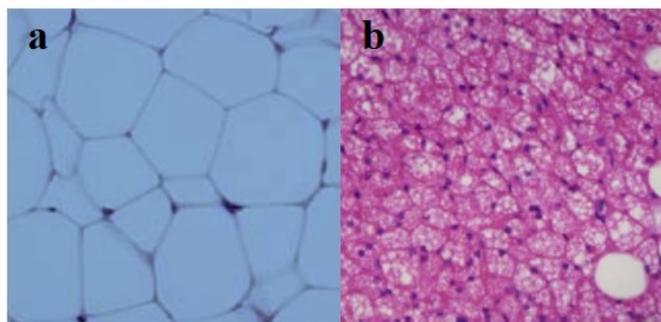


Figura 7. Imagen de microscopio óptico de (a) TAB y (b) TAM. Modificado de (48).

Debido a las características energéticas del tejido adiposo marrón, existe gran interés en transformar el TAB en TAM, proceso denominado pardeamiento, como estrategia para tratar la obesidad y las complicaciones asociadas (16). El pardeamiento del TAB puede inducirse con exposición al frío, ejercicio y algunas hormonas (6).

El TAV es un compartimento de almacenamiento de lípidos más pequeño que el TAS en normopeso (6, 19). Los adipocitos del TAV son más sensibles a la estimulación adrenérgica, a la lipólisis y son más proclives a desarrollar resistencia a la insulina que los adipocitos del TAS. Sin embargo, en sujetos sanos, los adipocitos del TAS captan más triglicéridos y AGL circulantes que los del TAV. Además, es de destacar que, en ratones, el TAS tiene mayor capacidad de pardeamiento que el TAV ante estímulos como la exposición al frío (19).

El TAV está ligado a muchas de las alteraciones metabólicas adversas asociadas con la obesidad (6, 11) como resistencia a la insulina, DM2, dislipemia, HTA, aterosclerosis y *NAFLD*, entre otras, y aumento de la mortalidad. Sin embargo, el TAS y el TAM se asocian con un metabolismo mejorado en comparación con el TAV. La grasa visceral secreta niveles más altos de adipoquinas, resistina y proteína de unión a retinol 4 (*RBP4*), que están asociadas con la resistencia a la insulina, además de tener mayores niveles de células inflamatorias y citoquinas, mientras que la grasa subcutánea secreta niveles más altos de adiponectina de alto peso molecular que está asociada con un metabolismo más eficiente (11).

La capacidad del TAB para adaptarse a la sobrecarga calórica depende en gran medida de su capacidad de remodelación celular y estructural (10, 19, 47), aumentando el tamaño y/o el número

de los adipocitos, procesos denominados hipertrofia e hiperplasia, respectivamente. Sin embargo, tanto la hipertrofia como la hiperplasia adipocitaria son limitadas (10, 19).

La hipertrofia de los adipocitos es una particularidad clave en la disfunción del TAB (10) que se ha asociado con un aumento de la intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia, DM2 y complicaciones cardiometabólicas, independientemente de la masa grasa total. Sin embargo, la hiperplasia del TAB se ha asociado con un perfil mejorado de glucosa, insulina y lípidos en comparación con la hipertrofia adiposa en cualquiera de ambos depósitos (19) (Figura 8).

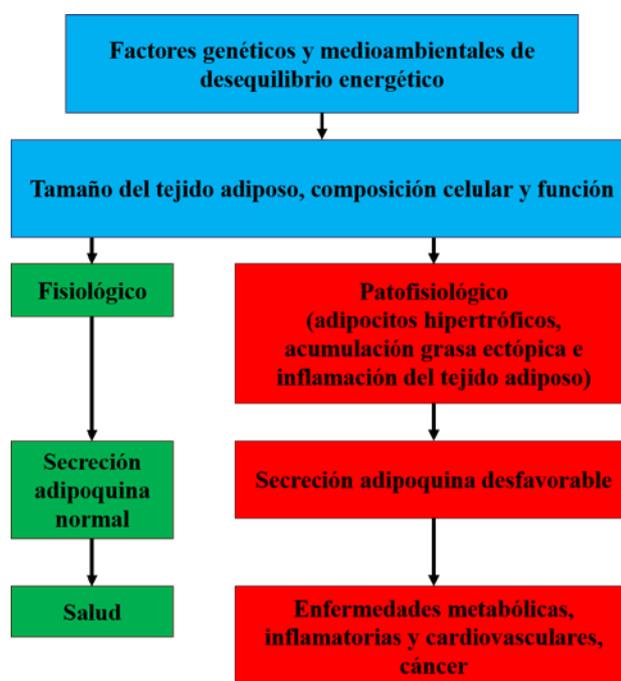


Figura 8. Efectos locales y sistémicos de las adipoquinas. Modificado de (16).

En la obesidad, el TAS no puede expandirse adecuadamente para almacenar el exceso de energía, lo que provoca una deposición de grasa ectópica en otros tejidos involucrados en la homeostasis metabólica como el músculo esquelético, hígado y TAV (10, 47). El TAB es un tejido estrechamente relacionado con la inflamación (11, 19, 47); en estado hipertrófico, el tejido adiposo blanco se caracteriza por la infiltración de células inmunitarias adaptativas e innatas (10, 19). En las primeras etapas de la obesidad, la infiltración de macrófagos se considera una adaptación fisiológica esencial para la remodelación y la expansión de los tejidos sanos. Si esta situación de exceso de peso no se revierte, la infiltración conduce a inflamación favoreciendo la aparición de fibrosis, deteriorando la expansión del tejido adiposo y la adipogénesis (19). El TAV contiene un

mayor número de células inflamatorias e inmunes que el TAS (11, 19), tiene niveles altos de macrófagos, células T, *natural killer* y libera más citoquinas inflamatorias como proteína quimiotáctica de monocitos 1 (*MCP-1*), interleuquina 6 (IL-6), IL-8 e IL-10 que el TAS. El aumento de inflamación producido por el exceso de grasa visceral aumenta el riesgo de enfermedades y de mortalidad relacionadas con la obesidad (11).

Sin embargo, la expansión del TAB no se traduce necesariamente en anomalías metabólicas (10, 19). Un subgrupo de individuos con obesidad, denominados individuos obesos metabólicamente *sanos*, está relativamente protegido contra el desarrollo de enfermedades cardiometabólicas en comparación con los sujetos obesos metabólicamente no saludables (10). La evidencia sugiere que las alteraciones en la función de almacenamiento del TAB y la distribución de la grasa corporal son los factores clave que subyacen en el fenotipo obeso metabólicamente no saludable (10, 19). Los individuos obesos metabólicamente no saludables se caracterizan por una menor masa grasa subcutánea, hipertrofia de los adipocitos, fenotipo del TAB proinflamatorio y una capacidad de almacenamiento de grasa disminuida, lo que puede resultar en la deposición de grasa ectópica e inflamación de bajo grado del TAB visceral (10) (Figura 9).

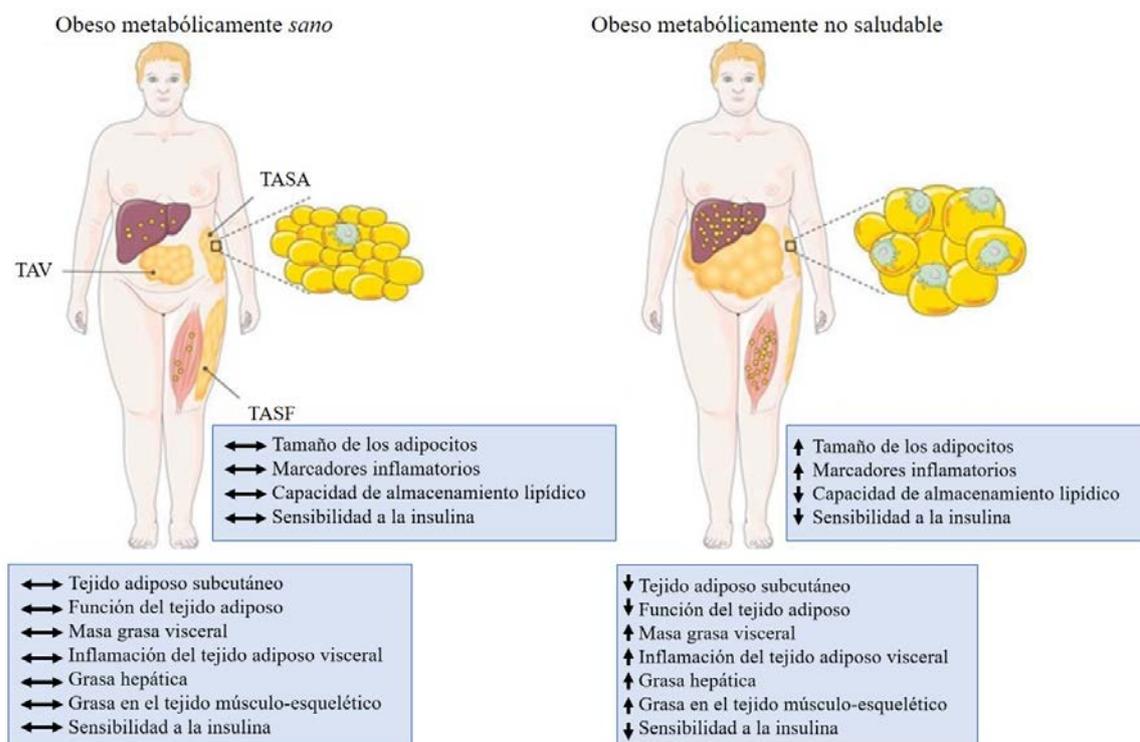


Figura 9. Diferencias en la función del tejido adiposo y la distribución de la grasa corporal entre obesos metabólicamente *sanos* y los individuos obesos metabólicamente no saludables. TASA, tejido adiposo subcutáneo abdominal; TASF, tejido adiposo subcutáneo femoral; TAV, tejido adiposo visceral. Modificado de (10).

A continuación, se analizan algunos de los factores más relevantes secretados por el tejido adiposo y sus funciones principales.

1.3.1. Adipoquinas

Los adipocitos, las células endoteliales e inmunes y los fibroblastos contribuyen a la liberación de metabolitos, lípidos y péptidos bioactivos, denominados adipoquinas (16, 48). La mayoría de las adipoquinas son producidas por el tejido TAB (49), donde modulan parcialmente la función de los adipocitos (16); además de tener múltiples efectos en otros órganos (49): contribuyen a la regulación del apetito y la saciedad, al gasto energético y actividad, a la distribución del tejido adiposo, al metabolismo de la glucosa y de los lípidos, a la secreción y sensibilidad a la insulina, a la función endotelial (16, 49) y a la inflamación sistémica de bajo grado (6, 16, 49) (Figura 10 y Tabla 7).

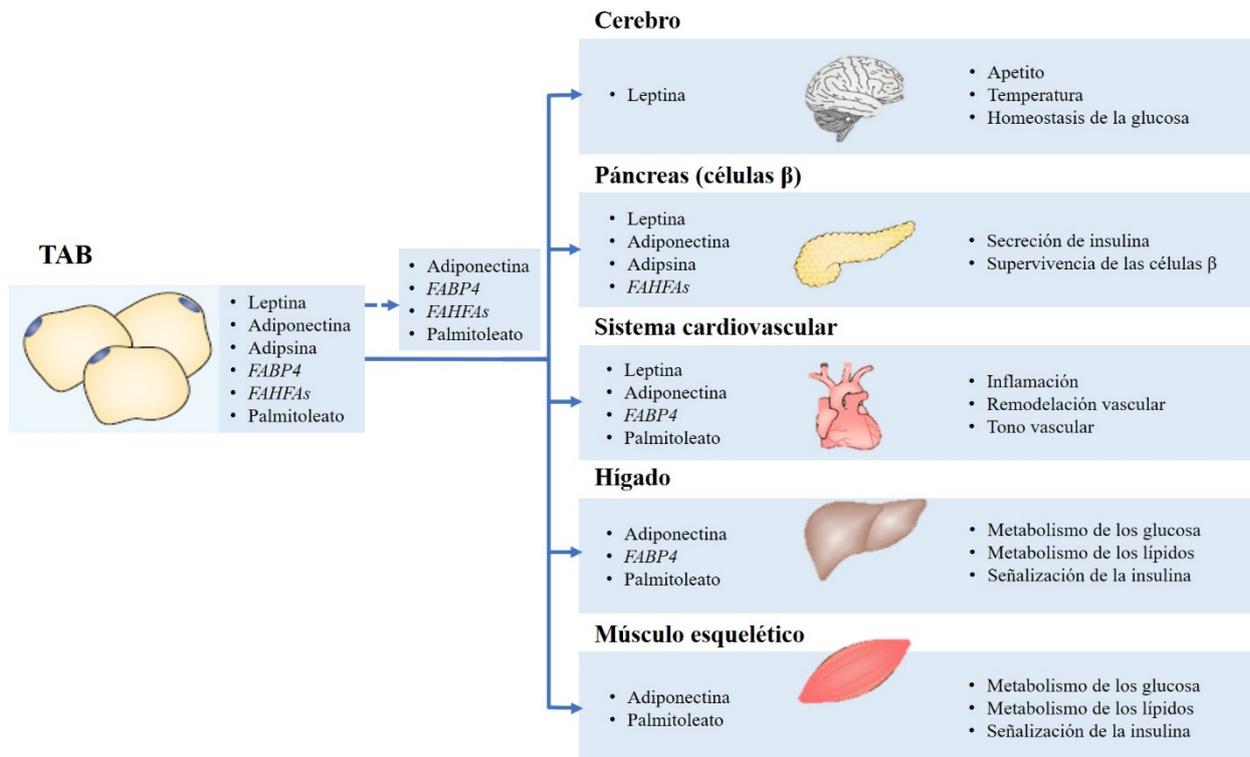


Figura 10. Efectos endocrinos de los factores secretados por adipocitos blancos. *FABP4*, proteína 4 de unión a ácidos grasos, *FAHFAs*, ésteres de ácidos grasos ramificados de ácidos grasos hidroxilados; TAB, tejido adiposo blanco. Las flechas discontinuas indican actividad paracrina; las flechas sólidas indican actividad endocrina. Modificado de (49).

Tabla 7. Función principal de algunas adipoquinas (16).

Adipoquina	Función principal
Adiponectina	Mejora la sensibilidad a la insulina y el metabolismo de la glucosa; antiaterogénica, y antiinflamatoria
Adipsina	Activa la vía alternativa del complemento
Apelina	Inhibe la secreción de la insulina
DPP-4	Degrada a <i>GIP</i> y a <i>GLP-1</i> ; inhibidor clínico empleado en DM2
<i>FGF21</i>	Estimula la entrada de glucosa en las células, incrementa la termogénesis, el gasto de energía y la utilización de la masa grasa; mejora el metabolismo de la glucosa y los lípidos
IL-1 β	Proinflamatoria
IL-6	Proinflamatoria
Leptina	Señal de saciedad; regula el apetito, la ingesta de alimentos, la actividad locomotora, el gasto energético, la fertilidad y otros procesos
Nefastina-1	Efecto insulínico dependiente de la glucosa en las células β
Omentina	Antiinflamatoria; sensibilidad a la insulina
<i>RBP4</i>	Relacionada positivamente con la resistencia a la insulina, la distribución de la grasa visceral y dislipemia
Resistina	Relacionada positivamente con la obesidad, la resistencia a la insulina y la inflamación
<i>TGFβ</i>	Regula la proliferación celular, diferenciación y apoptosis
<i>TNF-α</i>	Proinflamatoria
Vaspinina	Inhibidora de proteasas; disminuye la ingesta de alimentos; mejora la hiperglicemia

DM2, diabetes *mellitus* tipo 2; DPP-4, dipeptidil peptidasa 4; *FGF21*, factor de crecimiento de fibroblastos 21; *GIP*, péptido insulínico dependiente de glucosa; *GLP-1*, péptido similar al glucagón tipo 1; IL-1 β , interleuquina 1 beta; IL-6, interleuquina 6; *RBP4*, proteína de unión a retinol 4; *TGF β* , factor de crecimiento transformante beta; *TNF- α* , factor de necrosis tumoral alfa.

La obesidad puede alterar la secreción de adipoquinas (16, 48) y, por lo tanto, vincular la hipertrofia de los adipocitos y la disfunción del tejido adiposo con comorbilidades mencionadas anteriormente (16).

En los siguientes apartados, se analizan algunas de las principales adipoquinas relacionadas con el metabolismo.

1.3.1.1. Adiponectina

La adiponectina se descubrió en 1995, poco después de la leptina. Es la proteína más abundante secretada por el tejido adiposo (16, 43), se produce casi exclusivamente por los adipocitos (16, 45) y más abundantemente por el TAS que por el TAV (11, 50). Los niveles de adiponectina se correlacionan negativamente con la masa grasa y, durante la obesidad, con los marcadores de

inflamación crónica de bajo grado. La hiperinsulinemia y la hiperlipidemia reducen significativamente la producción de adiponectina (51).

Los efectos de la adiponectina en el metabolismo están mediados por dos receptores distintos, el receptor 1 y el receptor 2 de adiponectina (*AdipoR1* y *AdipoR2*, respectivamente) (43, 45, 51). Ambos se expresan en el hipotálamo (45), *AdipoR1* se expresa de forma ubicua (43) pero principalmente en el músculo esquelético (45), mientras que *AdipoR2* se expresa en el hígado (43, 45). La expresión de ambos receptores se reduce durante la obesidad y la resistencia a la insulina en roedores (43, 51), provocando una disminución en la unión con la adiponectina, atenuando sus efectos y desencadenando resistencia a la adiponectina. La relación entre la resistencia a la insulina y la resistencia a la adiponectina es bidireccional (51). En humanos, los datos entre resistencia a la insulina u obesidad y los receptores de adiponectina son controvertidos (43).

El gran interés de esta adipoquina se debe a sus propiedades sensibilizantes a la insulina, antiinflamatorias y antiapoptóticas (16, 45). Aumenta la secreción de insulina al estimular tanto la expresión del gen de la insulina como la exocitosis de los gránulos de insulina; también aumenta su capacidad para suprimir la producción de glucosa hepática (16, 43, 45). En modelos de roedores, la administración de adiponectina mejoró la sensibilidad a la insulina y el metabolismo de la glucosa, aumentó la secreción de insulina (16, 43) y la oxidación de ácidos grasos en el músculo esquelético (43, 51), y redujo el peso corporal (16, 45) sin alterar la ingesta (45). Algunos datos epidemiológicos demuestran que la adiponectina es el predictor más fuerte de la sensibilidad a la insulina en individuos obesos metabólicamente sanos (16, 52), junto con la infiltración de células inmunes en el TAV (16).

En determinadas circunstancias, la adiponectina aumenta el gasto energético (16, 45), efecto potencialmente mediado por el hipotálamo en ratas (45) y, por lo tanto, puede promover la pérdida de peso (16, 45); una excepción es el ayuno, durante el cual la adiponectina aumenta la ingesta de alimentos y disminuye el gasto energético (43).

La adiponectina disminuye los niveles lipídicos plasmáticos (45). En ratones con obesidad inducida por la dieta, la sobreexpresión de la adiponectina inhibe la infiltración de macrófagos (51). Esta adipoquina suprime la expresión de la IL-6 y el factor de necrosis tumoral alfa (*TNF- α*) (43).

A diferencia de otras adipoquinas, los niveles plasmáticos de adiponectina disminuyen en animales con obesidad y resistencia a la insulina (43). En estudios clínicos, se encontró una

relación inversa entre los niveles de adiponectina circulantes y la obesidad (45, 50) o el SMet (16, 43, 52), además de con la resistencia a la insulina (16, 43, 45, 50, 52) y la DM2 (50), el peso corporal, la PA, los lípidos séricos (16) y la adiposidad (43). Niveles bajos de adiponectina se correlacionan con mayor prevalencia de obesidad abdominal en hombres y de SMet, tanto en hombres como en mujeres; asimismo, aumenta el riesgo relativo de sufrir eventos cardiovasculares adversos. Valores elevados de la relación entre la leptina y la adiponectina parecen ser un robusto biomarcador para el SMet, que junto con altos niveles de triglicéridos circulantes pueden ser indicadores de obesidad metabólicamente no saludable, especialmente en sujetos jóvenes con obesidad severa (51). Los niveles de adiponectina en plasma aumentan después de la restricción alimentaria en roedores y tras la pérdida de peso (45, 50, 51) inducida por restricción calórica (45) o cirugía bariátrica, en humanos obesos (45, 51); especialmente, la adiponectina de alto peso molecular aumenta rápidamente con la pérdida de peso antes de que se produzcan cambios en la resistencia a la insulina (51).

1.3.1.2. Apelina

La apelina fue identificada en 1998 como un ligando del receptor 1 similar a angiotensina o receptor de apelina (*APLNR*) (53, 54). Se puede escindir en varias formas activas (16, 55). Además de su papel como adipoquina (16, 50, 53), se expresa en el SNC (16, 50, 55) (con una expresión particularmente alta en el hipotálamo), el corazón, el estómago (16, 50), el músculo esquelético (16), el hígado (50, 53) y el riñón (50). Los factores inflamatorios como *TNF* estimulan la secreción de apelina en el tejido adiposo (54).

Se ha sugerido que contribuye a la regulación de la secreción de la insulina (50, 55), del metabolismo de la glucosa (16, 50, 53, 55), la lipólisis, la angiogénesis (16, 53, 55), la PA, la ingesta (16, 55), la homeostasis cardiovascular y de líquidos (16, 50, 54), la proliferación celular (16, 54), la inflamación (53, 54) y la fibrosis hepática (54).

En humanos obesos, la expresión de apelina en adipocitos está correlacionada con los niveles de insulina circulantes (55). En ratones, la apelina inhibe la secreción de insulina, vinculando potencialmente los altos niveles de apelina circulantes con el deterioro del metabolismo de la glucosa; además, en modelos de resistencia a la insulina, la administración de apelina recombinante tuvo efectos beneficiosos significativos sobre la tolerancia y el uso de la glucosa (16, 54). En ratones con obesidad inducida por la dieta y resistentes a la insulina, tanto la

administración intravenosa aguda como el tratamiento crónico de apelina mejoran la sensibilidad a la insulina, disminuyen los niveles de glucosa en sangre y protegen contra la hiperinsulinemia y la intolerancia a la glucosa (55). Estos datos sugieren que, durante la obesidad y la DM2, el aumento de los niveles circulantes de apelina es un síntoma de resistencia a esta adipoquina o una adaptación del cuerpo a niveles elevados de apelina endógena (16).

Los ratones *knockout* para apelina son obesos y padecen DM2, presentan mayor tejido graso abdominal, hiperinsulinemia e hipoadiponectinemia (55).

Algunos estudios clínicos encontraron asociación entre altas concentraciones de apelina circulante, obesidad y resistencia a la insulina (16, 53).

1.3.1.3. Proteína Morfogenética Ósea 4 y 7

Las proteínas morfogenéticas óseas (*BMP*) son miembros de la superfamilia del factor de crecimiento transformante beta (*TGFβ*) (16, 56). *BMP-4* y *BMP-7* circulan unidas a proteínas como la albúmina. Ambas se expresan en diferentes tejidos como placenta, tiroides, piel, TAB y tracto digestivo (16). *BMP-4* es secretada especialmente por preadipocitos y adipocitos, con expresión proporcional al tamaño de los adipocitos (16, 57).

Estas adipoquinas regulan procesos de organogénesis, desarrollo embrionario, adipogénesis y gasto de energía (16), a través de sus receptores de superficie celular tipo I y tipo II (*BMPRI* y *BMPRII*) (58).

En modelo animal, se ha demostrado que *BMP-7* tiene un papel en la regulación del apetito. El tratamiento sistémico con *BMP-7* a ratones con obesidad inducida por la dieta provoca una reducción significativa del peso corporal y una mejoría de parámetros metabólicos, probablemente debido al aumento del gasto energético y a la disminución de la ingesta. También se observó una disminución del apetito en ratones *ob/ob* deficientes en leptina, lo que sugiere que la acción de *BMP-7* en la ingesta de alimentos es independiente de la leptina (16).

BMP-4 y *BMP-7* se han relacionado con la adipogénesis del TAB y del TAM, respectivamente (57, 59). Se ha demostrado que los adipocitos humanos pueden promover la adipogénesis mediante la activación endógena de *BMP-4*, conduciendo a los preadipocitos hacia un fenotipo de adipocito beis/marrón (16, 57, 59). En la obesidad hipertrófica, las células precursoras adiposas son resistentes a *BMP-4*, lo que puede contribuir a limitar la capacidad de expansión del TAB y a las

comorbilidades relacionadas (16, 59). En ratones, *BMP-7* promueve el crecimiento del TAM, protegiéndolos de la obesidad. Sin embargo, en humanos la expresión de esta adipocina en el TAS es prácticamente nula, demostrando que *BMP-7* no está implicado en la regulación endógena humana (57).

La expresión de las *BMP* en el TAB y sus concentraciones séricas se asocian con la obesidad y la distribución del tejido adiposo (16). En obesidad hipertrófica, los niveles de *BMP-4* están aumentados (57).

1.3.1.4. Dipeptidil Peptidasa 4

La dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) es una proteína que se expresa en las células glandulares de las glándulas salivales, la próstata, las vesículas seminales, el endometrio, los túbulos renales y las células del intestino delgado y las deciduas (16). Se demostró que el tejido adiposo es una fuente adicional de DPP-4 circulante (16, 60). Su expresión sufre alteraciones con diversas patologías como cáncer, hepatitis C, enfermedades neurológicas e inflamatorias, obesidad y DM2 (60).

En comparación con individuos delgados sanos, los pacientes con obesidad y resistencia a la insulina tienen una mayor expresión de DPP-4 en el TAV (16, 61), lo que puede contribuir a una mayor secreción de DPP-4 derivada del tejido adiposo y mayores niveles circulantes, particularmente en individuos con exceso de adiposidad abdominal (16). Es posible que la DPP-4 no solo refleje el estado del TAB, sino que también contribuya a su disfunción (16, 60).

Además de con el tejido adiposo, los niveles de DPP-4 se correlacionan positivamente con los niveles circulantes de triglicéridos, con el IMC, la circunferencia de la cintura, la resistencia a la insulina, la leptina y con la inflamación del tejido adiposo. Estas relaciones indican que DPP-4 podría ser un marcador de obesidad abdominal, resistencia a la insulina y SMet (60). En sujetos con DM2, los niveles circulantes de DPP-4 se correlacionan positivamente con los niveles de hemoglobina glicosilada (*HbA1c*) (61). Asimismo, los ratones deficientes en DPP-4 son resistentes a la obesidad inducida por la dieta (60).

En condiciones fisiológicas normales, la DPP-4 degrada rápidamente al péptido insulínico dependiente de glucosa (*GIP*) (16) y al péptido similar al glucagón tipo 1 (*GLP-1*), desempeñando un importante papel en el metabolismo (16, 60), ya que estas hormonas gastrointestinales aumentan la secreción de insulina dependiente de glucosa e inhiben la secreción de glucagón (16).

En ratones, la DPP-4 regula la respuesta inflamatoria mediada por macrófagos durante la obesidad y la resistencia a la insulina (61). Los inhibidores de DPP-4, en ratones diabéticos, suprimen la inflamación del tejido adiposo, mejoran la sensibilidad a la insulina y reducen la adiposidad y, en el tejido adiposo humano, mejoran la acción antilipolítica del NPY. En la actualidad, es conocido el efecto protector de los fármacos inhibidores de DPP-4 frente a la disfunción del tejido adiposo provocado por la obesidad, la atrofia de las células β -pancreáticas, las complicaciones cardiovasculares, la nefropatía, la neuropatía diabética y la *NAFLD* (60).

Durante la obesidad, generalmente, los niveles de DPP-4 tanto en el TAS como en el TAV están aumentados y, tras la cirugía bariátrica, disminuyen hasta normalizarse (60).

1.3.1.5. Factor de Crecimiento de Fibroblastos 21

El factor de crecimiento de fibroblastos 21 (*FGF21*) es un miembro de la superfamilia de *FGF* (16, 50, 62) descrito por primera vez en el 2000 (63, 64). Se produce principalmente en el hígado, pero también en el TAB, TAM, músculo esquelético (16, 50, 62-64), páncreas (63, 64), intestino, corazón y riñones. Se ha descrito que el *FGF21* secretado por TAB actúa principalmente de forma autocrina, mientras que el secretado por el hígado, TAM, corazón o el músculo esquelético lo hace de forma endocrina, paracrina y autocrina (63). El ayuno y la sobrealimentación, la obesidad, el ejercicio (63, 64), las dietas cetogénicas y altas en hidratos de carbono, la restricción proteica, la DM2 o el *NAFLD* (63) sobreexpresan *FGF21* (63, 64); además, el estrés también altera su producción (63).

Su efecto está mediado por el receptor de *FGF21* (*FGFR*) (62), localizado en el tejido adiposo y en el SNC, entre otros (63).

Se ha demostrado que *FGF21* ejerce efectos reductores en los niveles de glucosa y lípidos, así como termogénicos (16, 50, 62, 63). En animales (16, 62, 64), como ratones *ob/ob*, *db/db* o alimentados con dieta alta en grasa, ratas Zucker o monos Rhesus diabéticos (62), la administración de *FGF21* recombinante redujo la hiperglucemia, además de otros efectos metabólicos beneficiosos adicionales (16, 62, 64), como la disminución de los niveles de triglicéridos circulantes y de la adiposidad (62), la mejoría de la sensibilidad a la insulina (62, 64) y la pérdida de peso significativa (62).

FGF21 puede traspasar la barrera hematoencefálica, por lo que se considera que su efecto sobre la ingesta de alimentos puede regularse a nivel central; aunque también se cree que puede

afectar indirectamente a la ingesta aumentándola, como mecanismo compensatorio al aumento del gasto de energía (62). Este aumento podría deberse, al menos en parte, a su papel en el pardeamiento del TAB y en la termogénesis adaptativa (16, 62), como lo sugiere la reducción del TAB y el incremento en la expresión de *UCP-1* en el TAM (62). En ratones, la administración de *FGF21* aumentó la expresión de *UCP-1* en el TAM (62) y el gasto de energía (62, 64), y redujo el peso corporal, mejorando la sensibilidad a la insulina (64). A pesar de todo ello, en la actualidad, la relación entre *FGF21* y *UCP-1* no está completamente dilucidada (62, 64). En humanos, el tratamiento con *FGF21* disminuye significativamente el peso corporal y mejora los niveles de insulina basal y adiponectina, y la dislipidemia, modificando el perfil de apolipoproteínas a uno potencialmente menos aterogénico (16, 50). Además, *FGF21* posee propiedades antiinflamatorias (50).

Durante la obesidad y resistencia a la insulina, los niveles circulantes de *FGF21* se encuentran elevados, sugiriendo el desarrollo de resistencia a esta adipoquina (16, 63).

1.3.1.6. Interleuquina 1 Beta

La IL-1 β es una citoquina proinflamatoria producida por las células inmunes (16, 65, 66) y por el TAB (16), estimulados por la amilina, los ácidos grasos, la glucosa y el ácido úrico (65).

Los efectos de la IL-1 β están mediados por los receptores de IL-1 (*IL-1R*) (65, 66).

Contribuye al desarrollo de la DM1, debido a su efecto inflamatorio en la destrucción y apoptosis de las células β -pancreáticas (16, 65, 66), y de la DM2, por su efecto glucotóxico en las células β -pancreáticas (65, 66). Además, la IL-1 β inhibe la señalización de la insulina al reducir la fosforilación del sustrato del receptor de insulina 1 (*IRS1*) (65) e inhibir su expresión, induciendo un estado de resistencia a la insulina (65, 66). En humanos, se ha sugerido que bloquear la IL-1 β podría ser beneficioso para prevenir la resistencia a la insulina asociada a la obesidad y a la inflamación del TAB (16, 65); en roedores, la carencia de IL-1 β o de su receptor protege contra la inflamación del TAB y la resistencia a la insulina, inducidas por la dieta alta en grasa. Asimismo, en humanos, niveles circulantes elevados de IL-1 β e IL-6 se correlacionan positivamente con el desarrollo de DM2 (65, 66); además, el bloqueo de la sobreseñalización de la IL-1 β mejora el control glucémico y la función de las células β -pancreáticas en personas con DM2 (65). En personas con obesidad y DM2, la IL-1 β aumenta con el deterioro glucémico (16).

Los niveles de IL-1 β en TAB de individuos obesos son mayores que los de sujetos normopeso. El TAV, considerado uno de los principales productores de citoquinas inflamatorias, presenta mayores niveles de IL-1 β que el TAS, relacionando así el TAV con el SMet y la IL-1 β con la obesidad metabólicamente no saludable (66).

Los niveles circulantes de IL-1 β aumentan durante la obesidad y disminuyen tras la pérdida de peso por cambios en el estilo de vida (66) o de cirugía bariátrica de baipás gástrico (16).

1.3.1.7. Interleuquina 6

La IL-6 se secreta abundantemente en el tejido adiposo (50, 67), siendo mayor la aportación del TAV que la del TAS (50). Clásicamente, se considera una citoquina involucrada en la inmunidad y en la inflamación (67-69); sin embargo, también participa en la homeostasis energética y el metabolismo (68, 69) a través de su receptor (*IL-6R/gp130*) (43, 67, 68). El ejercicio y el ayuno incrementan los niveles de IL-6 (68) y, a su vez, la IL-6 estimula la expresión de la leptina (43, 67), la resistina y la visfatina, e inhibe la expresión del *RBP4* y de la adiponectina (43).

Los niveles circulantes de IL-6 aumentan en sujetos con obesidad (43, 67, 68). Se considera que estos altos niveles de IL-6 pueden contribuir al desarrollo de resistencia a la insulina y a la DM2. En humanos, la sobreexpresión de la IL-6 en el TAV se correlaciona negativamente con la sensibilidad a la insulina y positivamente con la acumulación de lípidos hepáticos, por lo que, potencialmente, está relacionada con las complicaciones hepáticas de la obesidad (68, 69), hipótesis que corroboran experimentos con ratones obesos con dieta alta en grasa, en los que la IL-6 aumenta la liberación de AGL en el TAV, provocando resistencia a la insulina y acumulación de lípidos hepáticos (67). Sin embargo, la IL-6 también muestra un papel en la tolerancia a la glucosa durante la obesidad (67, 68); en el TAS puede inducir la liberación de leptina, induciendo a su vez la secreción de *GLP-1* y, por lo tanto, la secreción de insulina. La IL-6 reduce la síntesis de glucógeno hepático dependiente de insulina y la captación de glucosa en los adipocitos (43). Además, puede potenciar de manera aguda la captación de glucosa en los miotubos (22, 43); sin embargo, la exposición prolongada a IL-6 puede causar resistencia a la insulina (22). En ratones, la infusión de IL-6 reduce la capacidad de la insulina para inhibir la producción de glucosa hepática; sin embargo, la administración intracerebroventricular (ICV) anula la gluconeogénesis hepática mediada por IL-6. Es posible que la sobreexpresión persistente de IL-6, en estados de

inflamación crónica como la obesidad y la DM2, desencadene resistencia a la insulina, mientras que los aumentos puntuales contribuyan a la homeostasis de la glucosa (43).

La IL-6 reduce la adiposidad aumentando la movilización y el uso de los AGL. El tejido adiposo produce IL-6 que a su vez mejora la lipólisis, limitando la acumulación de lípidos en el TAB (68, 69). En ratas, la administración central de IL-6 causa disminución de la grasa corporal (68); además, los ratones deficientes en IL-6 tienen mayor peso corporal y masa grasa en comparación con los ratones *wildtype* (68, 69).

En resumen, los efectos de la IL-6 varían según sea el estado: fisiológico o patológico (68). En estados fisiológicos, mejora el metabolismo de los glúcidos y de los lípidos, reduce la adiposidad y provoca pérdida de peso (68, 69); mientras que, en estados patológicos, está relacionada con la DM2, el SMet, la *NAFLD* y, además, empeora el pronóstico de la enfermedad. Estas variaciones pueden ser debidas a que los efectos de la IL-6 dependen de su concentración, sus efectos beneficiosos se relacionan con los efectos metabólicos y los perjudiciales con los inflamatorios y con la existencia de resistencia a la IL-6 y a la leptina (68).

1.3.1.8. Leptina

El descubrimiento de la leptina en 1994 puede considerarse el hito inicial para el estudio de las adipoquinas (16) y la consideración del tejido adiposo como un órgano endocrino, y no solo como un tejido de reserva energética (70, 71).

Los niveles circulantes de leptina son proporcionales a la masa de grasa corporal (8, 42, 45, 46, 71-73), produciéndose en mayores cantidades en el TAS que en el TAV (50). La leptina se considera uno de los componentes de la retroalimentación negativa entre el tejido adiposo y el SNC (74), y una de las señales más importantes en la regulación de la ingesta de alimentos y la homeostasis energética (8, 42, 43, 71, 73). Influye en la ingesta, al actuar, principalmente, sobre el hipotálamo (16, 45, 71-73), activando su receptor, inhibiendo las vías relacionadas con NPY/AgRP y estimulando las vías POMC/CART (43, 71), disminuyendo el apetito y la cantidad de alimentos ingeridos (16, 45, 50, 71-73), y aumentando el gasto de energía (16, 45, 50, 71-73), regulando así el balance energético (50, 71-73).

Existen tres tipos de receptor de leptina conocidos: la forma corta, la larga y la secretada. Se cree que la forma larga (*Ob-Rb*) está altamente expresada en el hipotálamo y es el principal receptor involucrado en el control del apetito (42, 75). Los ratones *db/db*, caracterizados por la

inactivación del receptor *Ob-Rb*, desarrollan un fenotipo obeso (42, 71, 75) y los ratones *ob/ob* deficientes en leptina presentan hiperfagia y obesidad, revirtiéndose con la administración de leptina (42, 43, 71).

La leptina limita la acumulación de triglicéridos en el hígado y en el musculo esquelético (43), mejorando la sensibilidad a la insulina (16, 43, 75). La disminución de la sensibilidad central a la leptina conduce a una acumulación excesiva de triglicéridos en el tejido adiposo, músculo esquelético, hígado y páncreas, alterando la secreción de insulina y su sensibilidad (43). Además, se considera que la leptina es un importante regulador de las células β -pancreáticas y de su supervivencia (16, 43, 75).

La deficiencia de leptina causa hiperfagia severa y obesidad, tanto en humanos como en animales; en individuos con deficiencia de leptina, tratamientos con leptina exógena mejoran tanto la hiperfagia como la obesidad. Sin embargo, esto no implica que deficiencias genéticas de la leptina o de su receptor sean las principales causas de la obesidad (8). El aumento de los niveles de leptina durante la obesidad (45, 74), que se produce antes que el aumento de los niveles de insulina (74), conduce a una disminución de la sensibilidad central de la leptina (45). La mayoría de las personas con obesidad tiene niveles elevados de leptina circulantes, aumentando así la probabilidad de que las formas comunes de obesidad estén asociadas con la resistencia a la leptina (8, 43, 50, 73); los niveles suprafisiológicos de leptina circulantes son necesarios para vencer la resistencia de los tejidos a la leptina y, de este modo, permitir el balance energético (8, 43, 73). Además, se cree que existe un nivel umbral de leptina por debajo del cual se produce aumento de la ingesta y disminución del gasto energético; dicho umbral estaría determinado por la genética, el desarrollo e, incluso, por factores ambientales. En consecuencia, se explicaría la resistencia a la leptina en relación al nivel umbral: niveles inferiores a este activarían los circuitos reguladores de la leptina mientras que valores superiores tendrían una respuesta limitada (8). Se ha desarrollado leptina recombinante, como tratamiento farmacológico para la pérdida de peso durante la obesidad; sin embargo, en contra de lo esperado, este tratamiento tuvo escaso efecto sobre la pérdida de peso, probablemente debido al desarrollo de resistencia central a la leptina (16, 42, 50). En ratas, la administración de leptina y amilina produce disminución de la ingesta y del peso corporal (45, 71); además, el pretratamiento con amilina restableció la señalización de la leptina alterada por la obesidad (45). Asimismo, la colecistoquinina (*CCK*) potencia los efectos anorexigénicos de la leptina (45, 71). La combinación de *CCK*, amilina y leptina provoca una mayor reducción de la ingesta, pérdida de peso corporal y adiposidad que la administración de

amilina y leptina. Este efecto sinérgico de la leptina no solo ocurre con estas dos hormonas gastrointestinales, la administración de leptina y *GLP-1* reduce la ingesta de alimentos y el peso corporal en mayor medida que los dos tratamientos por separado (71). La disfunción del tejido adiposo durante la obesidad aumenta los niveles de triglicéridos, inhibiendo el transporte de leptina a través de la barrera hematoencefálica; la disminución de los niveles de leptina en el SNC reduce sus efectos anorexigénicos. Por tanto, la hipertrigliceridemia puede ser un factor clave en el inicio de la resistencia a la leptina y la obesidad (74).

La leptina estimula la expresión de la adiponectina, IL-6 y *TNF- α* , e inhibe la expresión de la resistina y *RBP4* (43).

Además de su función en la actividad y en el balance energético, la leptina también modifica la función reproductora, la fertilidad, la pubertad y el crecimiento fetal (16).

1.3.1.9. Proteína de Unión a Retinol 4

RBP4 se describió en 2005 como una adipoquina. Se expresa fundamentalmente en el TAV y, en menor medida, en TAS (11, 18, 53, 54) e hígado (18, 53, 54). Actualmente, no se conocen los receptores que median en su acción (43, 53).

En humanos, los niveles de *RBP4* en suero aumentan con la obesidad y con la intolerancia a la glucosa y la DM2, incluso en sujetos normopeso normoglucémicos con historia familiar de diabetes; sin embargo, su efecto en la resistencia a la insulina es incierto. En ratones, estimula la gluconeogénesis hepática y mejora la señalización de la insulina en el músculo esquelético (43). Tanto en animales como en humanos, los niveles de *RBP4* están inversamente relacionados con el transportador de glucosa tipo 4 (*GLUT4*) (18, 53). En ratones *knockout* para *GLUT4*, *RBP4* está elevado en tejidos resistentes a la insulina (43) y en ratones *wildtype*, la sobreexpresión de *RBP4* causa deterioro en la señalización de la insulina en el músculo esquelético y resistencia. Además, el silenciamiento de *RBP4* mejora la sensibilidad a la insulina (43, 54).

El aumento de los niveles circulantes de *RBP4* se asocia con la relación cintura/cadera, el riesgo de enfermedades cardiovasculares (18), la HTA (18, 54), la dislipemia (54), el TAV y el SMet (43, 54). *RBP4* es un biomarcador de resistencia a la insulina y de obesidad (18).

RBP4 está potencialmente implicado en las vías proinflamatorias relacionadas con la obesidad hipertrófica (18), ya que se ha demostrado que activa los macrófagos y la secreción de *TNF* e *IL-6* (18, 54).

Durante la obesidad, los niveles de *RBP4* aumentan y disminuyen tras la pérdida de peso, tanto por cambios en el estilo de vida (18, 43, 53, 54) como tras la cirugía bariátrica (43, 54).

1.3.1.10. Factor de Necrosis Tumoral Alfa

El *TNF- α* , adipoquina proinflamatoria que se expresa en monocitos (16, 50, 52) y macrófagos (16, 22, 50, 52), tiene un papel central en la inflamación y en las enfermedades autoinmunes (16, 52). Ejerce sus efectos a través de su receptor (*TNFR*), estimulando la expresión de la leptina, resistina y visfatina, e inhibiendo la de *RBP4* y adiponectina (43).

Aunque la expresión de *TNF- α* en el TAB en humanos es relativamente baja, se correlaciona positivamente con la hiperinsulinemia (43, 50), la resistencia a la insulina (22, 43, 50, 76) (por deterioro de la secreción y de la señalización de la insulina (16, 43, 50)), la obesidad (16, 43, 50, 52, 76) y el SMet (52). Por lo tanto, inhibir la acción de *TNF- α* puede ejercer efectos metabólicos beneficiosos; de hecho, en modelos de roedores obesos, contrarrestar sus efectos mejora la sensibilidad a la insulina (16, 43).

1.3.1.11. Vaspina

La vaspina se definió en 2005 como una adipoquina (53, 54), derivada fundamentalmente del TAV (16, 53, 54) pero también del TAS (16, 43). Se descubrió en ratas *Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF)*, obesas y con altas concentraciones de insulina plasmática, donde la vaspina estaba sobreexpresada en el TAV (16, 43). Su expresión no se limita al TAB y puede detectarse en piel, estómago, hipotálamo e islotes pancreáticos (16). La vaspina inhibe la secreción de la leptina (43), la resistina y el *TNF- α* , y aumenta la expresión de la adiponectina (43, 77), a través de receptores que todavía no han sido determinados (77).

Rabe *et al.* (43) apuntan que los efectos de la vaspina sobre la resistencia o sensibilidad a la insulina son inciertos, aunque sus niveles disminuyen con el empeoramiento de la DM2; sin embargo, Nicholson *et al.* (77) indican que mejora la sensibilidad a la insulina, independientemente de la activación del receptor de insulina. En ratones obesos, la administración

de vaspina mejora la tolerancia a la glucosa y la sensibilidad a la insulina (16, 43, 53, 54, 77), disminuyendo de forma mantenida los niveles de glucosa (16, 43), y modificando la expresión de genes relacionados con la resistencia a la insulina (53). La mejora del metabolismo de la glucosa con el tratamiento con vaspina podría estar mediada por el aumento de las concentraciones plasmáticas de insulina (16, 43). Potencialmente, la vaspina activa la vía de señalización fosfatidilinositol 3-quinasa y la proteína quinasa B (*PI3K/AKT*), aumenta la expresión y la traslocación de *GLUT4* y promueve la captación de glucosa estimulada por insulina (77).

La vaspina está sobreexpresada durante la obesidad y sus niveles disminuyen con la pérdida de peso corporal (43, 53, 77).

1.3.1.12. Visfatina

La visfatina, denominada así por la grasa visceral, fue descrita en 1994 como una citoquina proinflamatoria (53). Se secreta principalmente en el tejido adiposo (53, 54), predominantemente por los macrófagos infiltrados (53), y aumenta con la diferenciación de los adipocitos (54). La visfatina, el *TNF- α* y la IL-6 conforman un circuito de retroalimentación (53). La visfatina incrementa la síntesis de *TNF- α* e IL-6 (53, 54), mientras que, *TNF- α* , inductor de IL-6 en varios tipos celulares, estimula la secreción de visfatina y, por el contrario, la IL-6 la inhibe. Además, la visfatina puede inhibir la apoptosis de los macrófagos, prolongando su acción y secreción. Actualmente, no se conocen sus receptores (53).

Estimula la secreción de insulina en ratones; pero sus efectos, tanto en ratones como en humanos, respecto a la resistencia a la insulina son inciertos (43), aunque podría estar relacionada con el TAV, la resistencia a la insulina inducida por la inflamación del tejido adiposo, la DM2 y el SMet (54); en ratones obesos resistentes a la insulina, la visfatina reduce los niveles de glucosa en plasma (43). La visfatina desempeña una importante función enzimática intracelular en la síntesis de la nicotinamida adenina dinucleótido (NAD) (43, 53, 54), regulando así la apoptosis y el metabolismo energético celular (53); el envejecimiento y la dieta hipercalórica comprometen su síntesis contribuyendo a la patogénesis de la DM2 (54). Además, puede actuar sobre la función de las células β -pancreáticas (43, 53), convirtiéndose en un posible regulador de la homeostasis de la glucosa y de la resistencia a la insulina (53).

En monocitos, la visfatina estimula la secreción de *TNF*, IL-6 e IL-1 β , contribuye a la diferenciación de macrófagos y a la liberación de citoquinas. En sujetos con enfermedades

inflamatorias, los niveles de visfatina están aumentados (54); sin embargo, y posiblemente como mecanismo compensatorio, mayores concentraciones de visfatina pueden inducir la expresión de citoquinas antiinflamatorias para reducir los niveles de citoquinas inflamatorias (53).

1.4. Hormonas Gastrointestinales

Las hormonas gastrointestinales desempeñan un papel fundamental en la transmisión de información del estado nutricional a importantes centros del SNC. Las señales aferentes a corto plazo, de hambre y saciedad relacionadas con las comidas, y, a largo plazo, procedentes de adipocitos y células β -pancreáticas, se integran dentro de los circuitos hipotalámicos y del tronco encefálico para regular la alimentación y el metabolismo (42, 45) (Figura 11).

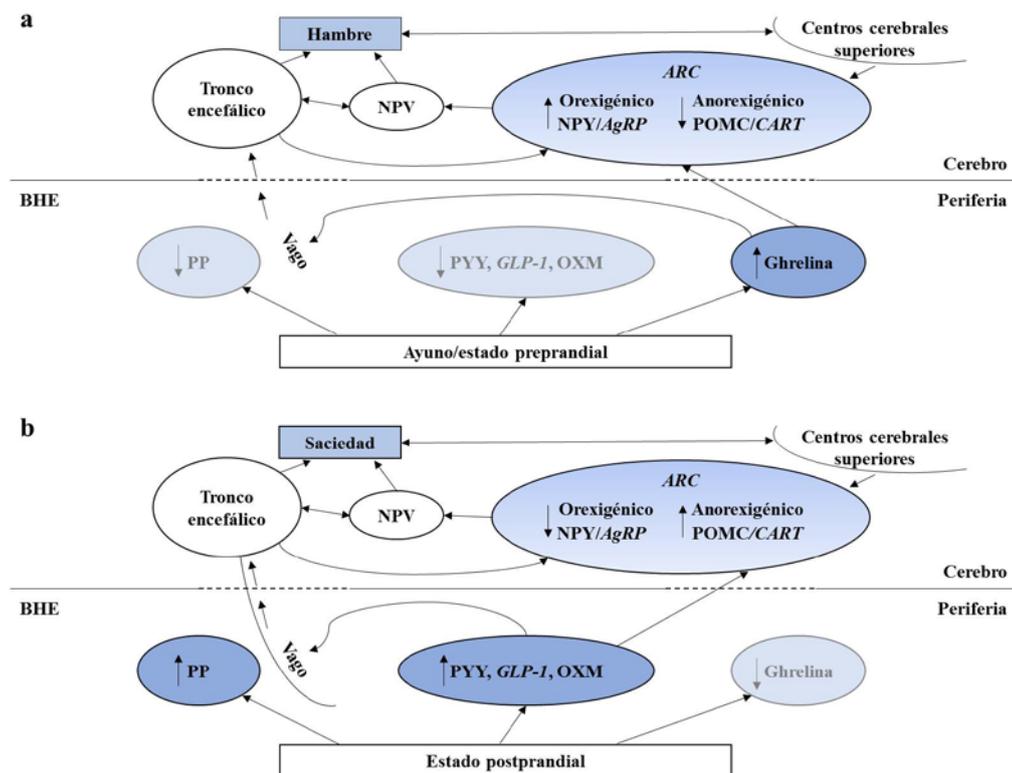


Figura 11. Señalización central de las hormonas gastrointestinales en ayunas y tras alimentación. (a) Durante el ayuno o el estado preprandial, la secreción de ghrelina actúa sobre el núcleo arcuato y el vago para estimular el apetito. (b) En el estado postprandial, la liberación de hormonas anorexigénicas, PYY, *GLP-1*, OXM y PP actúan sobre el núcleo arcuato, el tronco encefálico y el vago para provocar saciedad. ARC, núcleo arcuato; BHE, barrera hematoencefálica; *GLP-1*, péptido similar al glucagón tipo 1; NPV, núcleo paraventricular; NPY/AgRP, neuropéptido Y/péptido relacionado con agouti; OXM, oxintomodulina; POMC/CART, proopiomelanocortina/transcrito regulador de cocaína y amfetamina; PP, péptido pancreático; PYY, péptido tirosina-tirosina. Modificado de (42).

La distensión gástrica limita la ingesta de alimentos y provoca sensación de plenitud, producida principalmente a través de la estimulación aferente vagal. En humanos, generalmente se finaliza la ingesta antes de que se alcance la capacidad gástrica, por lo que deben estar implicados otros factores (78). Esto es, la ingesta causa saciedad, no solo por la distensión sino también por la secreción hormonal de las células endocrinas intestinales y pancreáticas (42, 78) (Figura 12).

El intestino es uno de los mayores órganos productores de hormonas, tanto por el número de células endocrinas como de hormonas producidas. Las células enteroendocrinas están situadas a lo largo de todo el tracto gastrointestinal; el tipo de hormonas secretadas depende del tipo de célula y su ubicación intestinal, pudiendo secretar más de una, y del contenido luminal intestinal (42, 78) (Anexo I. Tabla Suplementaria 3).

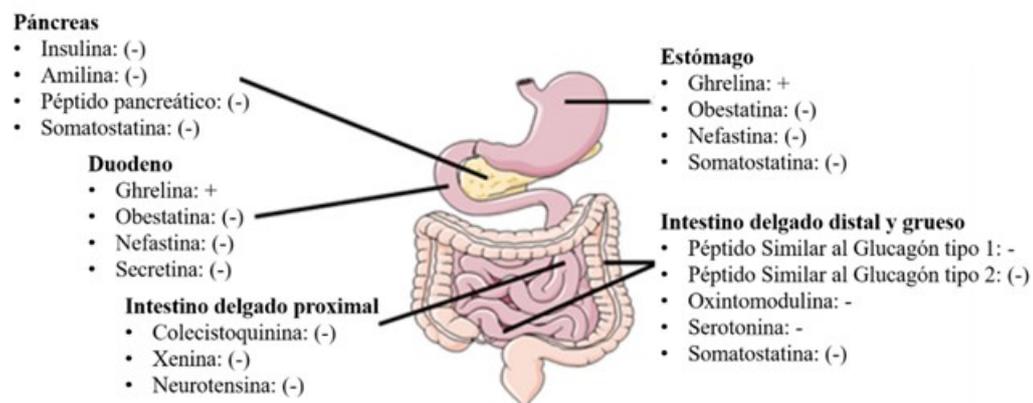


Figura 12. Efecto de las hormonas gastrointestinales y pancreáticas en el apetito (-: induce saciedad; +: induce apetito; entre paréntesis: efectos sugeridos a partir de estudios en animales, pero no claros en humanos). Modificado de (78).

En los siguientes apartados se detallan las características principales de algunas hormonas gastrointestinales en relación con la ingesta, peso corporal y homeostasis energética, entre otras funciones.

1.4.1. Amilina

La amilina es un polipéptido de 37 aminoácidos (45, 78) sintetizado y liberado conjuntamente con la insulina por las células β -pancreáticas en respuesta al aporte nutricional (42, 45, 78, 79) y a

altos niveles de glucosa en sangre (45). Sus efectos están mediados por receptores específicos de amilina (*AMY1-3*), situados principalmente en el área postrema (78, 79), pero también en el núcleo del tracto solitario y el núcleo parabraquial lateral (78).

La amilina posee efectos saciantes (42, 45, 78, 79), provoca disminución en la ingesta de alimentos e inhibe el vaciamiento gástrico, reduciendo así el peso corporal (45, 79). Se cree que los efectos anorexigénicos de la amilina puede estar mediados por la serotonina (5-HT), la histamina y el sistema dopaminérgico cerebral, además de por la inhibición de la secreción del NPY (42).

La amilina participa en la homeostasis de la glucosa contribuyendo al control glucémico (42, 78) y disminuyendo la secreción de glucagón, entre otras (79). También puede desempeñar un papel como señal de adiposidad (42, 78), al igual que la leptina y la insulina, ya que sus niveles basales dependen del tejido adiposo (79) y, además, disminuye con la pérdida de peso debido a intervenciones en el estilo de vida. Sin embargo, tras la cirugía bariátrica, según Reinehr y Roth (78), los niveles de amilina se mantienen constantes; aunque, Dixon *et al.* (80) afirman que no existen datos suficientes que confirmen su alteración tras la cirugía.

1.4.2. Colecistoquinina

La *CCK* es un péptido formado por un número variable de aminoácidos, de 4 a 83 (45), secretado por las células I del intestino delgado proximal (42, 45, 78, 81). Se ha demostrado que su liberación se produce en respuesta a la ingesta (42, 45, 78) de grasas o proteínas (45, 78, 81), pero no de carbohidratos (78).

Fue la primera hormona gastrointestinal conocida que controla el apetito (42, 78), reduciendo la ingesta de alimentos en ratas; potencialmente, su efecto en humanos también provoca saciedad. En animales, su secreción es postprandial, inhibiendo el vaciamiento gástrico; además, reduce la secreción de ácido gástrico y estimula la contracción de la vesícula biliar y la secreción de enzimas pancreáticas (42, 78, 81). La saciedad inducida por la *CCK* está mediada por sus receptores (45, 78) que se subdividen en dos tipos, los receptores *CCK-A* y *CCK-B* ampliamente expresados en el cerebro, entre otros órganos (42, 78, 81). Específicamente, los receptores *CCK-A* se expresan en el páncreas, el núcleo del tracto solitario (45), las neuronas entéricas, el tronco encefálico y el núcleo dorsomedial del hipotálamo (45, 78); los *CCK-B* se expresan en el estómago, en todo el cerebro (45) y en el nervio vago (45, 78). La inhibición de *CCK-A*, pero no de *CCK-B*, atenúa la

saciedad inducida por *CCK* (42, 45, 81). Probablemente, su efecto se produce atravesando la barrera hematoencefálica donde actúa en el hipotálamo, reduciendo los niveles del *NPY* (78). Las ratas *OLETF*, que carecen de receptores *CCK-A*, son hiperfágicas, obesas y diabéticas, y los patrones de expresión del gen hipotalámico en ratas *OLETF* indican una regulación positiva de *NPY* en el núcleo dorsomedial del hipotálamo, que también puede ser la base de la hiperfagia y del desarrollo de la obesidad (45); además, la *CCK* estimula el núcleo parabraquial, núcleo asociado a la anorexia. También se libera en relación con infecciones del tracto gastrointestinal, reduciendo el volumen y el tiempo de la ingesta. La *CCK* no ha sido ampliamente estudiada, aun así se ha demostrado que su administración disminuye de forma dosis dependiente la ingesta alimentaria (78). Los efectos anorexigénicos de la *CCK* pueden incrementarse con la leptina, que actúa a nivel del SNC, en el núcleo *arcuato* en particular. Los ratones con deficiencia de leptina no responden, en relación con la ingesta, a la administración de *CCK* (42).

La secreción de *CCK* no se modifica durante la obesidad y disminuye con la pérdida de peso mediante cambios en el estilo de vida (78). Su alteración tras la cirugía bariátrica es incierta, Reinehr y Roth (78) señalan que la secreción permanece constante, Clemmensen *et al.* (44) y Dimitriadis *et al.* (82) que aumenta y Dixon *et al.* (80) determinan que no hay datos suficientes para confirmar los cambios provocados tras la cirugía.

1.4.3. Gastrina

La gastrina es un péptido de 34 aminoácidos (78, 81) secretado por las células G del antro pilórico y del duodeno (78, 81, 83). Estimula la secreción ácida (78, 81) en respuesta a la distensión estomacal y a la ingesta de proteínas, cafeína o alcohol (78) a través de los receptores *CCK-B* (81) y, a su vez, es inhibida por la somatostatina, la secretina, el *GIP* y la neurotensina (NT) (78).

Aunque se desconoce su efecto en la ingesta (78), durante la obesidad la secreción de la gastrina está inhibida; asimismo, también se desconoce el efecto de la pérdida de peso, mediante intervenciones en el estilo de vida, en su secreción. Además, la alteración de esta adipoquina después de la cirugía bariátrica depende de la técnica empleada: aumenta tras la gastrectomía vertical en manga (*VSG*) y disminuye con el baipás gástrico en Y de Roux (*RYGB*) (78, 82).

1.4.4. Ghrelina

La ghrelina está formada por 28 aminoácidos (42, 45, 78, 84). Se secreta principalmente en el estómago por las células neuroendocrinas de las glándulas oxínticas de la capa mucosa del *fundus* (85) y, en menor medida, en el duodeno (42, 73, 78, 85), páncreas (42, 73, 85), hipófisis (85) y núcleo *arcuato* (42, 45, 85). Se cree que el principal regulador de los niveles de ghrelina en sangre puede ser la ingesta de alimentos (72, 78, 85). Además, los niveles de ghrelina dependen del estado nutricional, de modo que los niveles máximos se producen antes del inicio de la comida, seguido de una disminución tras el consumo de alimentos (42, 45, 78, 84, 85), principalmente por la ingesta de proteínas, en menor medida por lípidos y de forma bifásica por hidratos de carbono. La secreción de ghrelina disminuye con la distensión estomacal y debido a la retroalimentación vía *GIP* (78). En ratas, los niveles de ghrelina muestran un patrón de secreción diurno, con picos bimodales, antes de las fases de luz y oscuridad. En humanos, los niveles de ghrelina tienen el mismo ritmo que la leptina, diurno, aumentando durante todo el día para ir disminuyendo a lo largo de la noche (42).

La ghrelina se une a sus receptores, un receptor secretagogo de la hormona de crecimiento (*GH*) (42, 45, 85) denominado *GHS-R* (42, 85), expresados principalmente en el hipotálamo, tras atravesar la barrera hematoencefálica (45). Es la única hormona orexigénica circulante conocida (42, 72, 78, 84). Media su acción a través de la estimulación de las neuronas que expresan *NPY/AgRP* dentro del núcleo *arcuato* hipotalámico y la ablación de estas neuronas anula su efecto. El tronco encefálico y el nervio vago también pueden contribuir a los efectos de la ghrelina en la ingesta de alimentos. En roedores, tanto la administración central como periférica de ghrelina aumenta la ingesta y el peso corporal, además de reducir la utilización del tejido adiposo (42).

Las propiedades de la ghrelina pueden deberse a sus efectos biológicos para aumentar la motilidad gastrointestinal (42, 72, 78), la contracción de la vesícula biliar, la secreción de enzimas pancreáticas, la inhibición de la ingesta de alimentos y el vaciamiento gástrico sin inducción del vomito (78), y disminuir la secreción de insulina (72).

Además, tiene efectos cardiovasculares: mejora la vasodilatación y la contractilidad cardíaca, estimula el eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (42) y la secreción de *GH* (84).

La secreción de ghrelina aumenta en anorexia (42) y disminuye en obesidad (73, 78, 85), estando inversamente correlacionada con el IMC (42, 78). Además, tras la ingesta los niveles de ghrelina descienden menos en sujetos obesos que con normopeso (42); sin embargo, en

comparación con estos, las personas con obesidad son más sensibles a los efectos orexigénicos de la ghrelina (45). También se ha encontrado que los obesos con síndrome de Prader Willi presentan niveles más elevados de ghrelina que las personas con obesidad de origen no sindrómica (42). Los niveles de ghrelina aumentan con la pérdida de peso tras intervenciones en el estilo de vida (42, 78). En la actualidad, los resultados obtenidos tras la cirugía bariátrica son controvertidos, unos estudios indican que los niveles de ghrelina disminuyen tras la VSG (20, 42, 78, 85) y que se mantienen constantes o decrecen tras RYGB (78); sin embargo, otros autores afirman que los estudios actuales no muestran una relación clara entre los niveles de ghrelina y la cirugía bariátrica, ya que dependiendo del estudio y del tipo de cirugía los niveles disminuyen, aumentan o incluso no presentan alteraciones respecto a sus niveles previos (80, 82, 86).

1.4.5. Glicentina

Es un polipéptido formado por 64 aminoácidos derivado del proglucagón (78, 87). Se sintetiza en el intestino delgado distal y en el colon proximal (87), estimulada por la ingesta de glucosa, lípidos y proteínas (87, 88), y por los ácidos biliares (78). El efecto de la glicentina puede estar mediado por el receptor de *GLP-1* (*GLP-1R*) (87). Además, la glicentina se secreta junto con el *GLP-1* y la oxintomodulina (*OXM*) (89).

En la actualidad, se cree que la glicentina no posee ningún efecto en la saciedad (78). En ratas, inhibe la secreción de ácido gástrico y el vaciamiento gástrico (78, 86, 87), incrementa la secreción de insulina (86-88) e inhibe la de glucagón (88), además de estimular el crecimiento de la mucosa intestinal (78, 87).

Los niveles de la glicentina durante la obesidad están disminuidos (87, 88) y no se alteran tras la pérdida de peso por intervenciones en el estilo de vida (89); sin embargo, aumentan después de la cirugía bariátrica (86, 87, 89, 90).

1.4.6. Glucagón

El glucagón está formado por 29 aminoácidos (78, 91-93). Se secreta en las células α de los islotes pancreáticos (42, 91-93) en respuesta al ayuno y a los bajos niveles de glucosa (91-93), a la estimulación adrenérgica y al incremento de los niveles circulantes de aminoácidos y ácidos grasos (92).

Esta hormona gastrointestinal actúa a través del receptor del glucagón (*GCGR*), un receptor acoplado a proteína G, que se expresa principalmente en el hígado y menos abundantemente en el cerebro, corazón, tracto gastrointestinal y tejido adiposo (91, 92).

La acción anorexigénica del glucagón (91-93) está mediada, posiblemente, por el eje hepático-vago-hipotalámico (91, 93). La administración de glucagón disminuye el peso corporal y la ingesta de alimentos ralentizando el vaciamiento gástrico, aunque algunos estudios también comunicaron efectos secundarios como la hiperglucemia (42). El glucagón participa en la homeostasis de la glucosa, aumentando sus niveles en respuesta a la hipoglucemia (42, 87). Además, aumenta el gasto energético induciendo la termogénesis del TAM (91, 92) y como respuesta al estrés (42).

Tras la cirugía bariátrica, Dixon *et al.* (80) indican que no existen datos concluyentes sobre la alteración de los niveles de glucagón; sin embargo, Perakakis *et al.* (86) señalan que los niveles de glucagón no se modifican.

1.4.7. Péptido Insulinotrópico Dependiente de Glucosa

Este péptido, formado por 42 aminoácidos, es secretado por las células K del intestino proximal (73, 78, 94) tras el estímulo producido por la ingesta (78, 94) de grasas, carbohidratos (78, 94) y proteínas (78).

Los efectos de *GIP* están mediados por un receptor (*GIPR*) acoplado a proteína G, y se encuentra expresado en las células β -pancreáticas, adipocitos, células óseas y cerebro (94).

En la actualidad, el papel de *GIP* en la saciedad es desconocido, aunque inhibe el vaciamiento gástrico y la secreción de ghrelina. Según Rudovich *et al.* (95), el *GIP* suprime los niveles circulantes de ghrelina total independientemente de la insulina; además, la interacción entre el *GIP* y la ghrelina puede afectar a la saciedad, suprimiendo la sensación de hambre. Asimismo, los ratones *knockout* para el *GIPR* son resistentes a la obesidad inducida por la hiperfagia (78).

El *GIP* es responsable de la secreción de la insulina inducida por la glucosa (73, 78, 94); además, los niveles postprandiales de *GIP* son más bajos en diabéticos que en sujetos sin DM2 (73). En el tejido adiposo, aumenta la lipogénesis estimulando la acumulación de grasa corporal (94).

Durante la obesidad, la liberación de *GIP* aumenta (78, 94) y, tras la pérdida de peso por intervenciones en el estilo de vida, en personas con DM2 disminuye y sin DM2 permanece constante (78). No hay datos suficientes sobre la alteración del *GIP* tras la cirugía bariátrica (80) o son inconsistentes (82); sin embargo, Perakakis *et al.* (86) afirman que tras la *VSG* no se producen cambios y sí un descenso tras *RYGB*.

1.4.8. Péptido Similar al Glucagón 1

El *GLP-1* es un péptido formado por 30 aminoácidos (45, 72, 78, 93). Se secreta en las células L del íleon distal y colon, como respuesta al ejercicio (78) y a la ingesta (45, 72, 73, 78, 93) de grasas, proteínas (78) e hidratos de carbono (45, 78), en dos formas principales *GLP-1*₇₋₃₆ y *GLP-1*₇₋₃₇ con actividad biológica equipotente (42, 45, 78), pero siendo *GLP-1*₇₋₃₇ la forma circulante prevalente (42, 72).

Los *GLP-1R* se expresan ampliamente en las células β de los islotes pancreáticos, riñones, pulmones, corazón y numerosas regiones de los sistemas nerviosos periférico y central (42, 45), como el cerebro, sobre todo en hipotálamo, cuerpo estriado, tronco encefálico, sustancia negra y zona subventricular (42). Los efectos anorexigénicos de *GLP-1* se producen tanto a nivel central como periférico (72, 78, 93). Sin embargo, el nivel reducido de *GLP-1* circulante, ya que se degrada rápidamente debido a la DPP-4 (42, 78), hace poco probable que el efecto central responda solamente a su efecto periférico. Estudios en roedores demuestran un efecto central directo a través de señalización aferente vagal, *GLP-1* se une a receptores en lugares clave relacionados con el apetito en el hipotálamo, en los núcleos dorsomedial y *arcuato*, y en el tronco encefálico, específicamente en el núcleo del tracto solitario (78).

La administración periférica de *GLP-1* incrementa la saciedad (78), tanto en sujetos obesos como normopeso, aunque los obesos parecen ser menos receptivos al tratamiento (42). Además, provoca la ralentización del vaciamiento gástrico e inhibe la secreción de ácido gástrico (42, 72, 73, 78).

Además, *GLP-1* inhibe la secreción de glucagón (42, 45, 72, 73, 78, 87) y es la hormona estimulante de insulina (45, 72, 73, 78, 87) más potente (42, 73, 78).

El *GLP-1* disminuye durante la obesidad; sin embargo, su variación tras la pérdida de peso por intervención en el estilo de vida no está clara (78, 89). Después de la cirugía bariátrica, los niveles de *GLP-1* aumentan (20, 44, 78, 80, 82, 86), particularmente tras el *RYGB* (89).

1.4.9. Péptido Similar al Glucagón 2

GLP-2 es un polipéptido de 33 aminoácidos. Se secreta en las células L del intestino delgado distal y en el intestino grueso en respuesta a la ingesta (78, 96) de lípidos y proteínas (78).

El receptor de *GLP-2* (*GLP-2R*), receptor acoplado a proteína G, se expresa en el tracto gastrointestinal y en el cerebro. Aunque muestra una gran similitud con los receptores de *GLP-1* y glucagón, es altamente específico para *GLP-2*. Actualmente, no está completamente establecida la localización de estos receptores (96).

GLP-2 reduce la motilidad (78, 96) y la secreción ácida gástrica. En humanos, su efecto sobre la saciedad no está claramente definido; sin embargo, en ratones, inhibe la ingesta de alimentos, aunque no se conoce si el efecto es central o periférico (78). Además, en el intestino *GLP-2* mejora la función de la barrera epitelial, promueve el crecimiento de la mucosa (78, 96), recupera la respuesta adaptativa a la resección intestinal, aumenta el flujo sanguíneo de los vasos mesentéricos y reduce el daño en la mucosa producido por inflamación (96).

Actualmente, no se conocen las alteraciones que se producen en la secreción de *GLP-2* durante la obesidad ni tras la pérdida de peso por cambios en el estilo de vida (78); aunque sí es sabido que aumenta después de la cirugía bariátrica (78, 82, 86).

1.4.10. Insulina

La insulina se secreta en las células β -pancreáticas (25, 42, 45, 78) estimulada por la hiperglucemia (78) tras la ingesta de alimentos y con efectos hipoglucémicos bien caracterizados (42). Los niveles de insulina en plasma, al igual que ocurre con la leptina, se correlacionan positivamente con la adiposidad (25, 42, 45, 46).

La insulina ejerce sus efectos tras atravesar la barrera hematoencefálica (45, 78) mediada por sus receptores que están ampliamente expresados en el cerebro, en diferentes núcleos

hipotalámicos relacionados con el control de la ingesta de alimentos como el *arcuato*, el paraventricular y el dorsomedial (42, 45, 78).

La administración de insulina ICV:

- aumenta la expresión de POMC y, al mismo tiempo, los efectos de la insulina son bloqueados por antagonistas de las melanocortinas, sugiriendo la mediación de las melanocortinas hipotalámicas en los efectos de la insulina a nivel central (45).
- disminuye la ingesta y el peso corporal de forma dosis dependiente (42).
- inhibe la ingesta de alimentos mediante la activación de *IRS/PI3K* en las neuronas del núcleo ventromedial (78).
- inhibe el aumento del NPY inducido por el ayuno en el núcleo paraventricular y en el *arcuato*, sugiriendo que el ayuno aumenta su síntesis de forma dependiente de los bajos niveles de insulina. Además, la administración de insulina en el núcleo paraventricular también produce una disminución de la ingesta en ratas (42). En ratas diabéticas existe una mayor expresión del NPY en el núcleo paraventricular, el núcleo ventromedial del hipotálamo y el hipotálamo lateral que en ratas control no diabéticas, normalizándose con el tratamiento con insulina. Todo ello, sugiere un papel del NPY en los efectos anorexígenos de la insulina a nivel central (45).

En resumen, la disminución de la ingesta y del peso corporal inducido por la insulina están mediados por la estimulación de los receptores insulínicos hipotalámicos (42, 45, 78).

La investigación en roedores muestra que la resistencia a la insulina puede ser causada por inflamación hipotalámica debido al exceso de nutrientes, causando disminución en la señalización de *IRS/PI3K* que contribuye al aumento del apetito y, por lo tanto, a un peso corporal elevado. Sin embargo, no se ha demostrado este efecto en humanos (78). La insulina también ejerce un importante papel en la homeostasis energética (25, 42, 78).

Una de las principales funciones de la insulina es regular los niveles de glucosa en sangre, disminuyéndolos (25, 42, 78), al estimular la captación de glucosa desde la sangre al hígado, al músculo esquelético y al tejido adiposo, principalmente; esta difusión facilitada está mediada por proteínas *GLUT*. *GLUT4* media junto con *GLUT1*, aunque este desempeña un papel menor, la acción de la insulina en el músculo esquelético y el tejido adiposo, mientras que *GLUT2* regula la

secreción de insulina en las células β -pancreáticas (97). Además, la insulina estimula la síntesis de glucógeno (78).

La insulina estimula la síntesis y secreción de leptina realimentando el llamado ciclo adipoinular (43). Estudios recientes demuestran la superposición de la señalización de la insulina y la leptina (78, 98). Además, regulan la expresión de POMC y NPY (98) (Figura 13).

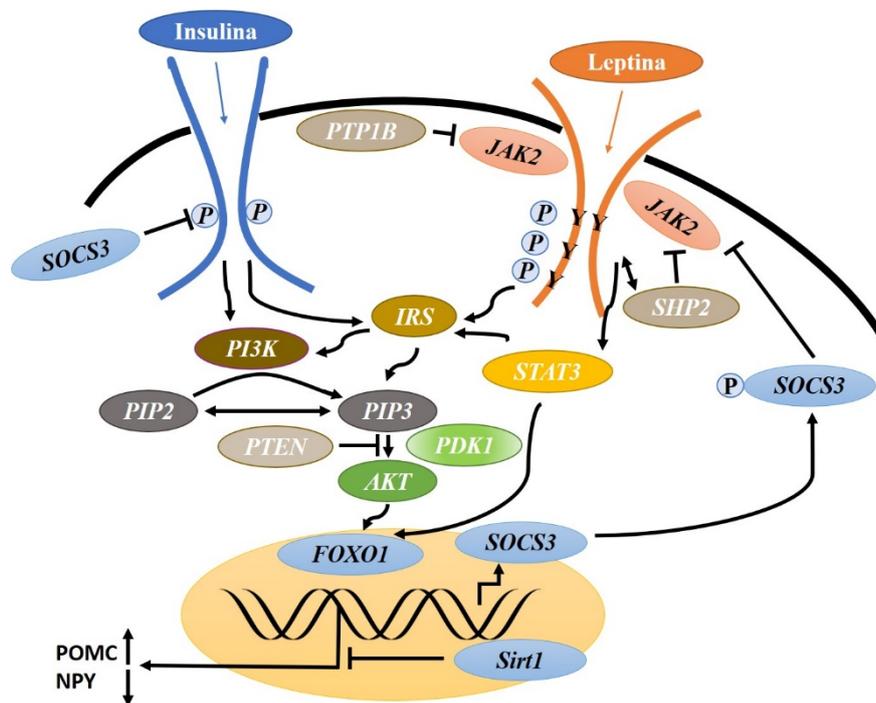


Figura 13. Superposición de la ruta de señalización de la insulina y la leptina. *AKT*, proteína quinasa B; *FOXO1*, *forkhead box protein O1*; *IRS*, sustrato del receptor de insulina; *JAK2*, *janus* quinasa 2; *NPY*, neuropéptido Y; *P*, fosforilación; *PDK1*, quinasa dependiente de fosfoinositida-1; *PI3K*, fosfatidilinositol 3-quinasa; *PIP2*, fosfatidilinositol bifosfato; *PIP3*, fosfatidilinositol trifosfato; *POMC*, proopiomelanocortina; *PTEN*, fosfatidilinositol-3,4,5-trisfosfato 3-fosfatasa; *PTP1B*, proteína tirosina fosfatasa 1B; *SHP2*, homología de la región 2 Scr que contiene el dominio fosfatasa-2; *Sirt1*, sirtuina 1; *SOCS3*, supresor de señalización de citoquina 3; *STAT3*, transductor de señal y activador de transcripción 3. Modificado de (98).

La insulina es una potente señal de almacenamiento tanto para el tejido graso como para el cerebro, hígado y músculo. Las primeras investigaciones, tras su descubrimiento en 1921, demostraron que inyecciones de insulina en el tejido graso causan una gran expansión en su volumen debido, en gran medida, al aumento en el almacenamiento de lípidos; en roedores, la administración de insulina produce el aumento de la masa grasa total. En un segundo modelo animal para el estudio de la insulina, tras lesión química o electrolítica del hipotálamo ventromedial, se observó que se inducía hiperinsulinemia e hiperfagia, conduciendo a un aumento de la masa grasa y obesidad. Posteriormente, este modelo se sustituyó por modelos de obesidad

genéticos e inducidos por la dieta, como son los ratones *ob/ob* o las ratas *Zucker* que se caracterizan por padecer hiperinsulinemia, hiperfagia, aumento del tejido adiposo y obesidad; la reducción de la secreción de insulina en estos roedores disminuye la adiposidad y el peso corporal, y mejora el perfil lipídico, la sensibilidad a la insulina y el gasto energético (25, 30).

Durante la obesidad, los niveles de insulina están aumentados (25, 78) y disminuyen con la pérdida de peso mediante intervenciones en el estilo de vida (78) y tras cirugía bariátrica (30, 78, 80).

1.4.11. Motilina

La motilina está compuesta por 22 aminoácidos (78, 99). Se secreta principalmente en las células M del duodeno (99), estimulada por la ingesta de lípidos, la distensión gástrica, los ácidos biliares, la serotonina y un bajo pH en el duodeno (78).

La motilina aumenta la motilidad gastrointestinal (78, 99) a través de su receptor (*MLN-R*) acoplado a proteína G, expresado a nivel neural y en músculo liso (99).

Según Reinehr y Roth (78), no se conocen sus efectos sobre la saciedad; sin embargo, Kitazawa y Kaiya (99) consideran que la motilina es una hormona orexigénica debido al aumento de la motilidad interdigestión.

Actualmente, no se conocen las alteraciones que pueden producirse en los niveles de motilina con la obesidad ni tras la pérdida de peso (78).

1.4.12. Nefastina-1

La nefastina-1 es un péptido que contiene 81 aminoácidos (78, 100), secretado principalmente en el estómago y duodeno, en las células P/D1 (78) pero también en el páncreas. Su receptor todavía no ha sido identificado (100).

Aunque el mecanismo de regulación de la nefastina-1 no está claramente definido, es conocido su efecto anorexigénico en roedores (78, 100), posiblemente por el retraso en el vaciamiento gástrico (78) y la reducción de la ingesta de alimentos (100). Pese a que en humanos todavía no se ha demostrado su efecto en la saciedad (78), existe la hipótesis de que es el mismo que en roedores

(100). Se ha demostrado que la administración ICV de nefastina-1 en roedores aumenta el gasto de energía y el TAM (100).

En roedores, la nefastina-1 incrementa la secreción de insulina estimulada por glucosa y reduce los niveles plasmáticos de colesterol y triglicéridos, independientemente de la ingesta y el peso corporal (100).

En humanos con *NAFLD*, la nefastina-1 está reducida (100).

La nefastina-1 aumenta durante la obesidad (78, 100) y disminuye en sujetos con bajo peso o anorexia (100). Actualmente, no se conoce como se modifican los niveles de nefastina-1 tras la pérdida de peso por intervenciones en el estilo de vida (78); sin embargo, después de la cirugía bariátrica disminuyen (78, 100).

1.4.13. Neurotensina

La neurotensina, péptido formado por 13 aminoácidos, se secreta en las células N (78, 101) del intestino delgado distal en respuesta a los lípidos intraluminales (78) y media a través de sus receptores 1 y 2 (*NTR1* y *NTR2*) expresados a nivel central (101).

En roedores actúa como un factor anorexigénico a través de la vía de la leptina (78, 101) y la regulación de las hormonas tiroideas. Sin embargo, en humanos su efecto sobre la saciedad no está claramente definido, aunque sí son conocidos los provocados en la estimulación de la secreción pancreática y biliar, en la inhibición de la motilidad gástrica y en la mejoría en el transporte de ácidos grasos (78).

No se conocen las consecuencias de la obesidad o de la pérdida de peso tras intervenciones en el estilo de vida sobre esta hormona gastrointestinal (78). Tras el *RYGB*, los niveles de NT se incrementan (78, 101).

1.4.14. Obestatina

Es un péptido formado por 23 aminoácidos, derivado del mismo gen y secretado por las mismas células que la ghrelina (42, 78, 84, 102), aunque todavía no se conoce el estímulo que provoca su liberación (78).

Desde el descubrimiento de la obestatina, la determinación de su receptor ha sido controvertida. Algunos estudios sugieren que ejerce sus efectos a través del *GLP-1R* y otros que lo realiza a través del *GHS-R* (103).

En roedores, su efecto es opuesto al de la ghrelina. Inhibe la ingesta de alimentos y la motilidad gastrointestinal (42, 78, 102, 103) y reduce el peso corporal (42); sin embargo, el potencial anorexigénico no se ha podido demostrar (42, 84). En humanos, la función de la obestatina sobre la regulación de la ingesta no está clara (102).

La obestatina modula el metabolismo de la glucosa y de los lípidos. Sus niveles circulantes están inversamente correlacionados con los niveles de insulina (102, 103) (aunque esta correlación es objeto de discusión (103)), glucosa, leptina y *HbA1c*, además de con la resistencia a la insulina (102).

Se cree que la obestatina antagoniza las acciones de la ghrelina en la homeostasis energética y de la función gastrointestinal (78, 84), y aunque se ha hipotetizado que el desequilibrio entre la ghrelina y la obestatina puede ser una de las causas de la obesidad en humanos, su rol no está claramente definido (78).

La obestatina reduce la apoptosis inducida por la inflamación y aumenta la proliferación y la supervivencia de las células β -pancreáticas (103).

Los niveles de obestatina están disminuidos en sujetos obesos (78, 102, 103) y se incrementan con la pérdida de peso por modificaciones en el estilo de vida (78); sin embargo, los datos existentes sobre los cambios en la obestatina tras la cirugía bariátrica son inconsistentes (78, 82).

1.4.15. Oxintomodulina

La OXM es un polipéptido formado por 37 aminoácidos (42, 78) que contiene la secuencia de aminoácidos del glucagón (78). Se secreta en las células L del intestino delgado distal y del intestino grueso (42, 78), proporcionalmente (42) a la ingesta (42, 78) de lípidos (78).

Es un agonista del *GLP-1R* (78, 86) y del *GCGR* (86), pero con menor potencia anorexigénica que *GLP-1* (42).

La OXM mejora la secreción de la insulina (78, 86, 87) y aumenta el gasto de energía por lo que induce pérdida de peso (42, 78, 86); además, su administración también aumenta el gasto energético y disminuye la ingesta (42, 78).

No se dispone de datos sobre la alteración de la OXM en obesidad (78). Tras la pérdida de peso por intervenciones en el estilo de vida no se modifica (89), mientras que los efectos de la cirugía bariátrica son controvertidos; así, Clemmensen *et al.* (44) indican que aumenta tras la cirugía, otros autores indican que aumenta tras el *RYGB* (82, 89), Nielsen *et al.* (89) que no se altera tras la *VSG* y Perakakis *et al.* (86) que aumenta tanto tras el *RYGB* como la *VSG*.

1.4.16. Péptido Pancreático

El péptido pancreático (PP), formado por 36 aminoácidos (78), se produce en las células PP de los islotes pancreáticos (42, 78) y, en menor medida, en el páncreas, colon y recto exocrinos en respuesta a la hipoglucemia inducida por los alimentos, a la insulina o al ejercicio (78). Sus efectos están mediados por los receptores Y (42, 78).

En roedores, el PP induce anorexia por vía aferente vagal (78). La administración periférica de PP, tanto aguda como crónica, reduce la ingesta de alimentos; además, los ratones transgénicos que sobreexpresan PP también reducen la ingesta en comparación con los ratones control (42). Sin embargo, en humanos no puede confirmarse su efecto saciante (78), ya que los resultados obtenidos en diversos estudios no son consistentes (42, 78); no obstante, la administración de dosis farmacológicas de PP en humanos disminuye la ingesta (78), a través del receptor Y4 (42) del núcleo *arcuato* y del tronco encefálico, e inhibe el vaciamiento gástrico, la secreción pancreática exocrina y la contractilidad de la vesicular biliar (78).

Durante la obesidad, el PP se encuentra disminuido (42, 78) y los niveles circulantes son inversamente proporcionales al tejido adiposo (42). En niños con una lenta pérdida de peso por cambios en el estilo de vida, se incrementa (78). Tras la cirugía bariátrica, según Reinehr y Roth (78), el PP se mantiene, sin embargo Dixon *et al.* (80) afirman que no hay datos suficientes sobre la alteración que sufre esta hormona.

1.4.17. Péptido Tirosina-Tirosina

El péptido tirosina-tirosina (PYY), formado por 36 aminoácidos (42, 45, 72, 78), se secreta en las células L del intestino delgado distal (42, 45, 72, 73, 78) y el intestino grueso tras la ingesta de glucosa (72, 78), dieta alta en grasa y proteínas (78), fibra alimentaria y con la liberación de la bilis (45).

El PYY pertenece a la familia de péptidos que incluye el NPY y el PP que regulan sus efectos a través de los receptores Y acoplados a proteínas G (42, 78), ampliamente expresados en el SNC (45). Estudios en roedores identificaron el hipotálamo, el vago y el tronco encefálico como las zonas donde el PYY ejerce su función (78).

En roedores, el PYY inhibe la secreción del ácido gástrico y la motilidad gastrointestinal a través de vías neuronales; el PYY₃₋₃₆ inhibe al NPY disminuyendo la ingesta de alimentos (78). En humanos, existen dos isoformas endógenas abundantes, PYY₁₋₃₆ y PYY₃₋₃₆ (42, 72, 78). En plasma humano, en ayunas, predomina el PYY₁₋₃₆ (42, 45) y tras la ingesta el PYY₃₋₃₆ es el péptido circulante principal (45, 72). El PYY₁₋₃₆ tiene afinidad por todos los receptores Y, mientras que PYY₃₋₃₆ actúa principalmente a través del receptor Y2 del núcleo *arcuato* hipotalámico (42), como se comprobó en ratones con delección de este receptor donde la administración de PYY₃₋₃₆ no altera la ingesta (42, 45), a diferencia de lo que ocurre con ratones control donde disminuye (45, 78). El PYY₃₋₃₆, liberado proporcionalmente a la ingesta calórica, reduce la ingesta de alimentos y el apetito (42), y aumenta el gasto energético y la oxidación de las grasas, tanto en sujetos obesos como con normopeso (42, 78). Además, la administración de PYY en obesos disminuye los niveles de ghrelina (78). El PYY se considera la hormona reguladora del apetito más potente de las conocidas hasta el momento (42, 78), a través de mecanismos como la ralentización del vaciamiento gástrico (42, 72, 73, 78), la inhibición de la secreción de ácido gástrico (42, 72, 78) y de las secreciones exocrinas pancreáticas (42).

Durante la obesidad, el PYY disminuye (42, 78). La expresión de una variante genética del gen *PYY*, *PYY Q62P*, se correlacionó con el peso corporal en hombres con obesidad en comparación con hombres delgados, lo que sugiere que las variantes del gen *PYY* pueden influir en la susceptibilidad a la obesidad. En comparación con las personas con normopeso, los obesos muestran niveles disminuidos de PYY en plasma y respuesta atenuada a la ingesta calórica. Es importante destacar que, a diferencia de los individuos con peso normal, los sujetos obesos requieren de un alto contenido calórico para aumentar el PYY plasmático. Asimismo, la reducción

plasmática del PYY parece subyacer a la disminución de la saciedad y al aumento de la ingesta durante la obesidad (45). Tras la pérdida de peso mediante la intervención en el estilo de vida, en niños con una pérdida de peso lenta el péptido aumenta; sin embargo, en adultos disminuye (78). Los niveles de PYY tras la cirugía bariátrica aumentan (20, 44, 78, 80, 82, 86).

1.4.18. Secretina

La secretina es un péptido formado por 27 aminoácidos secretada por las células S del duodeno (78, 93). En roedores, su secreción es postprandial y regula el pH en el duodeno al inhibir la secreción y retrasar el vaciamiento gástrico, y estimula la producción de bicarbonatado en páncreas e hígado (78). Su receptor (*SCTR*) se expresa en el cerebro, principalmente en el núcleo paraventricular, el *arcuato* y en el supraóptico (93).

La administración central y periférica de secretina inhibe la ingesta de alimentos (78, 93) y el metabolismo de los ácidos grasos, en ratones. En humanos, su papel en la regulación del apetito y el metabolismo de los ácidos grasos todavía es desconocido, aunque sí se conoce su efecto estimulante en la secreción de insulina (78).

Actualmente, se desconocen tanto los efectos de la obesidad como de la pérdida de peso por intervenciones en el estilo de vida en los niveles de la secretina. Sin embargo, y aunque no existen datos concluyentes sobre las alteraciones de la secretina tras cirugía bariátrica (78), algunos autores como Dimitriadis *et al.* (82) indican que estos niveles se mantienen constantes o aumentan tras el *RYGB*.

1.4.19. Serotonina

La serotonina o 5-hidroxitriptamina, producida a partir del triptófano (78, 104), se secreta en las células EC del estómago y del intestino delgado y grueso estimulada por la ingesta de glucosa, ácidos grasos (78, 104), y estímulos mecánicos, neurales (78) y químicos (pH) (78, 104).

Actúa a través de sus receptores en el tracto intestinal, aumentando la secreción y la motilidad intestinal, acelerando el tránsito intestinal y disminuyendo el apetito (78, 104). En ratones, la administración de un agonista del receptor 2C de la serotonina (5-HT_{2C}) reduce el peso corporal y la ingesta de alimentos a través de POMC (78). En humanos, el efecto de los agonistas de 5-HT_{2C},

como la lorcaserina, también es saciante (42, 78, 104); este fármaco ha sido aprobado como tratamiento coadyuvante para la pérdida de peso, ya que reduce la ingesta de alimentos y aumenta la saciedad (42, 78), aunque sus efectos todavía no han sido completamente caracterizados (42). Asimismo, la serotonina aumenta el gasto energético (104) y estimula la secreción de insulina (78).

No se conocen las alteraciones en los niveles de serotonina provocadas por la obesidad o la pérdida de peso (78).

1.4.20. Somatostatina

La somatostatina es un polipéptido de 14 o 28 aminoácidos secretado principalmente por las células D del páncreas, pero también del estómago e intestino, y en el hipotálamo; actualmente, no se conocen los estímulos que provocan su liberación (78).

Esta hormona ejerce sus efectos a través de receptores específicos acoplados a proteína G (*SSTR*). Se han identificado 5 subtipos de receptores, pero los expresados en tejidos endocrinos son principalmente dos: el *SSTR2* y *SSTR5* (58).

Aunque se relaciona con efectos orexigénicos, la somatostatina no actúa directamente en la regulación de la saciedad (78): modula la motilidad gastrointestinal, retrasa el vaciamiento gástrico y prolonga el tiempo de tránsito en el intestino delgado (58); además, reduce la secreción biliar y la función exocrina del intestino y del páncreas. La somatostatina es la principal hormona inhibidora del tracto gastrointestinal y disminuye la liberación de otras hormonas gastrointestinales (58, 78), como la *CCK*, *GIP*, gastrina, motilina, NT, secretina, glucagón, insulina o PP (58), e inhibe la secreción de *GH*, prolactina y de la hormona estimulante de la tiroides (*TSH*) (58, 78). Además, en ratas regula negativamente la acción central de la leptina (78).

Asimismo, la somatostatina reduce la presión portal y posee un efecto antidiurético (58).

No se conoce si los niveles de somatostatina se alteran durante la obesidad o con la pérdida de peso por intervención en el estilo de vida; sin embargo, tras cirugía bariátrica se mantienen constantes (78).

1.4.21. Xenina

La xenina es un péptido de 25 aminoácidos secretado en las células K del intestino delgado proximal (78, 105-107). Es similar estructuralmente a la NT (78) y su efecto está mediado por el *NTR1*. Los ratones con deficiencia de *NTR1* sufren hiperfagia y obesidad (108).

Su secreción en respuesta a la alimentación sugiere que su efecto es anorexigénico. En roedores, la administración de xenina ralentiza el vaciamiento gástrico y reduce la ingesta alimentaria a través de un mecanismo hipotalámico independiente de la leptina y las melanocortinas (78, 105). Además, contribuye a la reducción del peso corporal a través de su acción central, aumentando la lipólisis y reduciendo la lipogénesis. No obstante, se considera que no altera el gasto energético (105).

La xenina está involucrada en la homeostasis de la glucosa; aumenta la respuesta insulínica de *GIP* (78) y la secreción de insulina, reduciendo así los niveles de glucosa (78, 108).

Durante la obesidad, la xenina está aumentada; sin embargo, no se conocen los efectos de la pérdida de peso sobre esta hormona gastrointestinal (78).

1.5. Tratamiento de la Obesidad

Los tratamientos de la obesidad deben estar en concordancia con la gravedad del sobrepeso, las comorbilidades asociadas y las limitaciones funcionales (6, 7). Las principales opciones de tratamiento son la intervención en el estilo de vida, la farmacoterapia y la cirugía bariátrica (6, 7, 17, 42) (Figura 14).

Las intervenciones en el estilo de vida diseñadas para modificar la conducta alimentaria y la actividad física son la primera opción para controlar el peso, debido a su bajo costo y al mínimo riesgo de complicaciones. El objetivo para los pacientes con sobrepeso u obesidad es mejorar su salud y calidad de vida al lograr, y mantener, una pérdida de peso moderada (6, 17). El tratamiento no quirúrgico puede inducir una disminución ponderal (6, 20) de un 5 – 10 % (Figura 15). Sin embargo, esta pérdida se revierte parcialmente tras alcanzar el peso nadir; los pacientes con obesidad aumentan gradualmente de peso (6, 17, 42), en relación con menor adherencia a las

modificaciones en el estilo de vida y con mecanismos endógenos compensatorios (6, 42). Un aumento en las señales orexigénicas centrales puede explicar el aumento contrarregulador en el apetito y la ingesta de alimentos que limita la pérdida de peso (6, 17, 80); clínicamente, estos efectos también pueden estar asociados con la disminución en el gasto de energía en reposo, la preocupación por los alimentos y muchos otros procesos metabólicos, fisiológicos y psicológicos que dependen de la restricción calórica y su duración. Aunque su magnitud y los mecanismos subyacentes siguen sin estar claros, parece que las personas que ya no padecen obesidad pueden ser diferentes, fisiológica y metabólicamente, a otras que nunca la padecieron. Las altas tasas de recaída son congruentes con el concepto de obesidad como una enfermedad crónica que requiere vigilancia a largo plazo y control de peso (6).

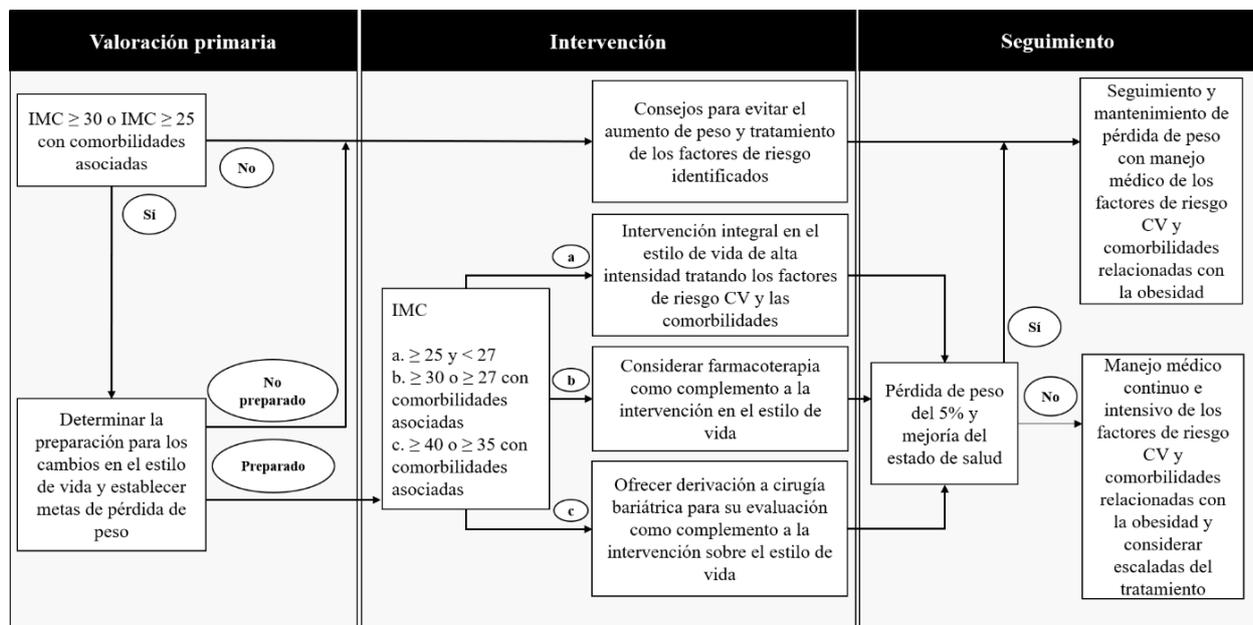


Figura 14. Flujo de manejo de la obesidad. IMC, índice de masa corporal; CV, cardiovascular. Modificado de (17).

La pérdida de peso por modificación del estilo de vida mejora la salud de los individuos obesos (6, 20, 42), la función de las células β -pancreáticas y la sensibilidad a la insulina en hígado y músculo esquelético, siendo esta mejoría proporcional al descenso de peso (6, 42); sin embargo, aunque se produce una mejora cardiometabólica (6, 20), la pérdida de peso moderada a largo plazo no reduce la morbimortalidad asociada con enfermedades cardiovasculares (6).

Un segundo nivel en el tratamiento del exceso de peso es el tratamiento farmacológico (17). La farmacoterapia está indicada como complemento de una dieta hipocalórica y un aumento de actividad física para el control del peso a largo plazo (6) (Figura 15).

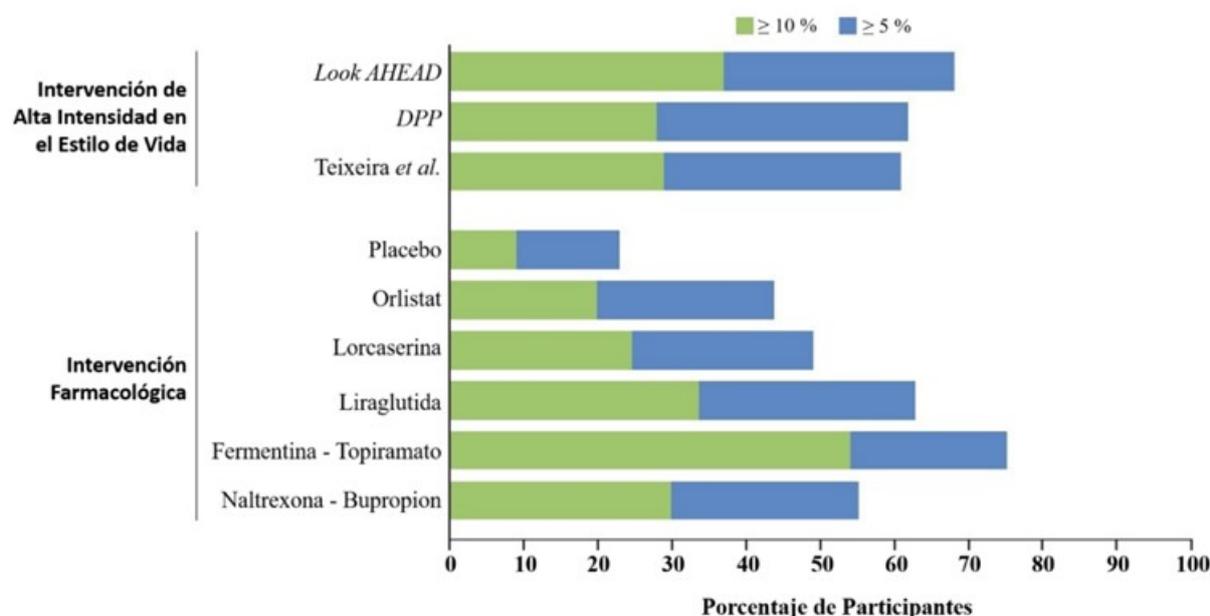


Figura 15. Pérdida de peso a 1 año con intervención de alta intensidad en el estilo de vida o farmacoterapia combinada con asesoramiento sobre el estilo de vida de intensidad baja-moderada. Se muestran los porcentajes de participantes en ensayos aleatorizados y controlados que tuvieron una pérdida de peso de al menos el 5 % o 10 % de su peso inicial al año después de una intervención de estilo de vida de alta intensidad o farmacoterapia que generalmente se combinó con asesoramiento de estilo de vida de intensidad baja-moderada (≤ 1 sesión por mes). Los porcentajes mostrados son acumulativos. El porcentaje de participantes que perdieron al menos el 10 % de su peso inicial incluye el porcentaje que perdió al menos el 5 %. *DPP*, Programa de Prevención de la Diabetes. Modificado de (6).

Se pueden considerar tratamientos farmacológicos en adultos con un IMC mayor o igual a 30 kg/m^2 o un IMC mayor de 27 kg/m^2 con al menos una comorbilidad asociada (6, 7, 17). Es de reseñar, según Heymsfield y Wadden (6), los escasos tratamientos farmacológicos recetados por los médicos teniendo en cuenta la envergadura de la problemática de la obesidad, pero también hay que considerar la seguridad de los tratamientos, la insatisfacción de los pacientes con los resultados y el coste económico a largo plazo. Algunas de las potenciales explicaciones son que: algunos de los fármacos empleados para la reducción de peso se absorben deficientemente, tienen efectos secundarios (7, 80) como aumento de la frecuencia cardiaca, atenuación de la reducción esperada en la PA (6), flatulencia o diarrea (109), y/o efectos adversos graves que provocaron su retirada como, por ejemplo, la fenfluramina/fentermina (80, 110) asociadas con valvulopatías e hipertensión pulmonar primaria (17, 110), el rimonabant (17, 80, 110) relacionado con depresión

y suicidio (17, 110), o la sibutramina (17, 80, 109, 110) relacionada con PA elevada y aumento de mortalidad (17, 109, 110). Otros fármacos, según el conocimiento actual, son seguros y mejoran los resultados de las modificaciones en el estilo de vida, como orlistat (4, 5, 17, 45, 110), lorcaserina o liraglutida (4, 17, 45, 110).

Asimismo, una importante desventaja es la amplia variabilidad de la respuesta a estas terapias clínicas combinadas, modificación del estilo de vida y tratamiento farmacológico. El desconocimiento de la totalidad de las rutas implicadas y sus bases biológicas impiden dilucidar las causas de esta variabilidad y el resultado potencial de su aplicación (17). Al igual que ocurría con la intervención en el estilo de vida, como único tratamiento para combatir el sobrepeso y la obesidad, la interrupción o finalización de la terapia combinada hace que los pacientes aumenten de peso, siendo esta recuperación desalentadora (6, 17); además, generalmente, los pacientes con obesidad importante desean una disminución de peso mayor, no alcanzable mediante tratamientos no quirúrgicos, por lo que renuncian a mantener las pequeñas o moderadas pérdidas de peso logradas (6).

En resumen, la terapia clínica es insuficiente para lograr una pérdida de peso significativa y/o mantenida en el tiempo en la mayoría de los casos (109, 111-113); sin embargo, la cirugía bariátrica presenta a medio y largo plazo mejores resultados en salud, tanto en reducción de peso y descenso de la mortalidad como en mejoría de complicaciones relacionadas como remisión de la DM2 o disminución del riesgo cardiovascular (109, 112, 113).

1.5.1. Cirugía Bariátrica

La cirugía bariátrica, como tratamiento para inducir o mantener a largo plazo una pérdida de peso clínicamente significativa (73, 80) (Figura 16), surgió en la década de los 50 del siglo pasado y ha evolucionado extraordinariamente desde su aparición (17, 73, 114).

Ha demostrado reducir significativamente la mortalidad debido al exceso de peso (6, 73, 112, 115, 116). La pérdida de peso producida por esta cirugía en pacientes con obesidad extrema puede ir acompañada de remisión de alguna de las complicaciones del sobrepeso y la obesidad, como la DM2 (6, 73, 116, 117). Mientras que la tasa de remisión de la DM2 con terapia médica fue del 5 %, tras diversas técnicas de cirugía bariátrica combinadas estas tasas aumentaron hasta el 24 – 38 %, dependiendo del tipo de cirugía (6).

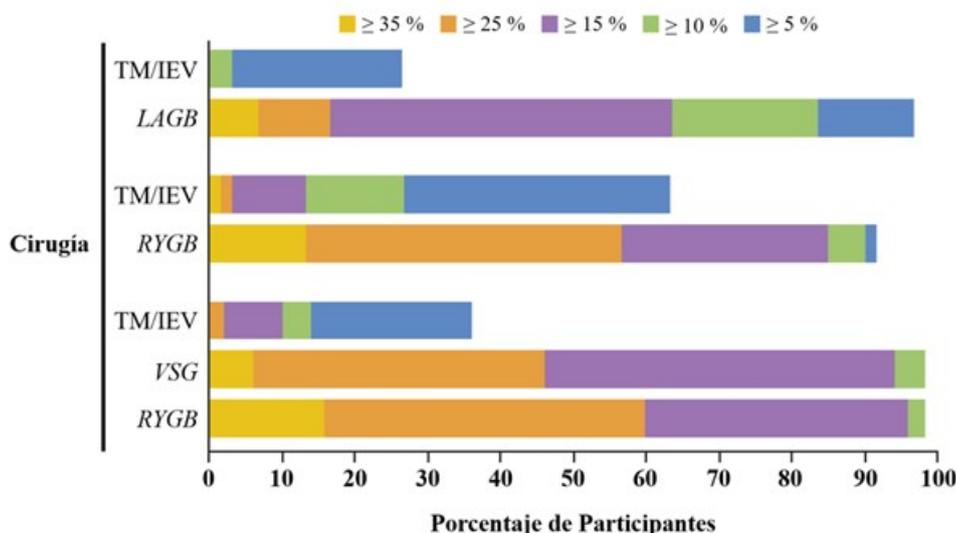


Figura 16. Pérdida de peso al año con cirugía bariátrica e intervenciones en el estilo de vida en comparación con únicamente intervenciones en el estilo de vida. Se muestran las pérdidas de peso al año en personas con sobrepeso u obesidad y DM2 que participaron en ensayos aleatorizados y controlados que evaluaron la *LAGB* combinada con *TM/IEV* en comparación con solo *TM/IEV*, *RYGB* combinado con *TM/IEV* en comparación con *TM/IEV* solo, y *VSG* o *RYGB* combinada con *TM/IEV* en comparación con *TM/IEV*. Los porcentajes mostrados son acumulativos; el porcentaje de participantes que perdieron al menos el 5 % de su peso inicial incluye el porcentaje que perdió al menos el 10 %, el porcentaje que perdió al menos el 10 % incluye el porcentaje que perdió al menos el 15 %, y así sucesivamente. *IEV*, intervenciones en el estilo de vida; *LAGB*, banda gástrica laparoscópica; *RYGB*, baipás gástrico en Y de Roux; *TM*, terapia médica; *VSG*, gastrectomía vertical en manga. Modificado de (6).

La cirugía bariátrica es la opción terapéutica más exitosa para combatir la obesidad y sus comorbilidades (6, 113, 117). Los pacientes con obesidad sometidos a cirugía bariátrica, a diferencia de aquellos que tratan su obesidad mediante modificaciones en el estilo de vida y tratamientos farmacológicos, recuperan solo entre el 5 – 10 % de su peso nadir a los 10 años de seguimiento (6, 20).

La Sociedad Española de la Cirugía de la Obesidad (SECO), en su 17ª Asamblea General, propone una serie de recomendaciones para la práctica de la cirugía bariátrica. En pacientes con un perfil psicológico adecuado, y tras el fracaso del tratamiento conservador con modificaciones en el estilo de vida y/o farmacoterapia, se indica la cirugía para aquellos individuos con un IMC igual o superior a 40 kg/m², o a 35 kg/m² con comorbilidades asociadas susceptibles de mejoría con el tratamiento quirúrgico (118).

En la actualidad, el número de cirugías bariátricas sigue incrementándose en todo el mundo (73, 119, 120).

1.5.1.1. Técnicas Quirúrgicas

Los procedimientos quirúrgicos más populares, tanto clínica como experimentalmente, son la *VSG*, el *RYGB*, la banda gástrica ajustable por vía laparoscópica (*LAGB*), la derivación biliopancreática (*BPD*) (80, 121), la interposición ileal y la derivación biliar (121). Sin embargo, la Federación Internacional de Cirugía de la Obesidad (*IFSO*) reconoce solo la *LAGB*, la *VSG*, el *RYGB* y la *BPD* como los procedimientos bariátricos de elección, y las otras técnicas son consideradas solo para determinadas situaciones especiales (118).

La gastrectomía, el baipás y la banda gástrica son las cirugías bariátricas más empleadas en la actualidad (17, 119). La *VSG* y el *RYGB* son los procedimientos más populares debido a sus buenos resultados a largo plazo, produciendo pérdida de peso duradera y beneficios para la salud al alterar determinados procesos metabólicos, reducir el apetito e inducir saciedad temprana tras la ingesta de alimentos (17, 80).

Estos procedimientos pueden agruparse en técnicas puramente restrictivas (banda gástrica) (42, 113, 121), restricción gástrica con efectos hormonales (*VSG*) (121), técnicas mixtas restrictivas y malabsortivas (*BPD* y *RYGB*) (42, 113, 121) e intervenciones metabólicas experimentales sin restricción gástrica (interposición ileal y desviación biliar) (121).

En los siguientes apartados se resumen las principales características de las cirugías bariátricas reconocidas por la *IFSO*.

1.5.1.1.1. Gastrectomía Vertical en Manga

La técnica de la gastrectomía vertical en manga se basa en la realización de un corte lineal a lo largo de la curvatura menor del estómago (17, 122), extirpando la mayor parte de la curvatura mayor y creando un estómago en forma de tubo con una gran reducción de la capacidad gástrica (17, 119, 122), ya que se elimina entre el 75 y el 80 % del cuerpo del estómago y el *fundus* irreversiblemente (17, 122), sin otro reordenamiento gastrointestinal (119, 122) (Figura 17).

La falta de anastomosis gastroyeyunal presenta beneficios potenciales, como la reducción del riesgo de deficiencias de micronutrientes y de úlcera péptica. Entre las posibles desventajas podemos señalar cierta restricción en la ingesta de alimentos y aceleración en el vaciado gástrico (17, 122). Además, hay que tener en cuenta que la curvatura mayor del estómago secreta,

esencialmente, ghrelina y somatostatina, con lo que la extracción de esta parte estomacal reduce sustancialmente los efectos orexigénicos de estas hormonas gastrointestinales (119, 122).

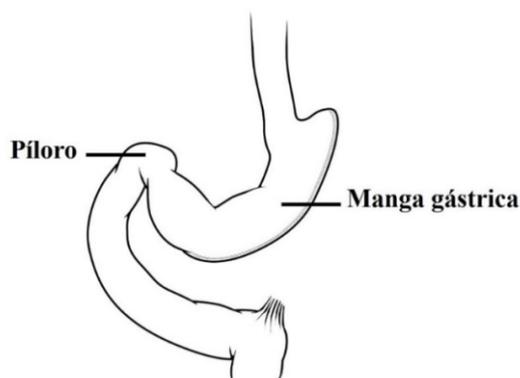


Figura 17. Gastrectomía vertical en manga. Modificado de (121).

En general, la gastrectomía es bien tolerada y, como todas las cirugías bariátricas, realizada por profesionales experimentados, tiene una tasa muy baja de complicaciones perioperatorias (116, 119, 122) (de menos del 1 % (119, 122) al 5,6 % (116, 119, 122)).

La VSG provoca una pérdida de peso de entre el 50 – 60 % del exceso de peso corporal, calculando dicho exceso a partir del peso corporal ideal (119, 122).

En la actualidad, la VSG es la cirugía más empleada en el mundo (17, 20, 113, 116, 117, 119), se estima que representa más del 50 % de todas las cirugías bariátricas (17, 116, 119); el empleo de esta técnica se ha incrementado rápidamente ya que hace 6 – 7 años el baipás era la cirugía bariátrica más realizada y la gastrectomía suponía solo el 27 % de las cirugías (120, 122).

1.5.1.1.2. Baipás Gástrico en Y de Roux

La técnica del RYGB se caracteriza por la formación de un bolsillo gástrico, de 30 (17, 119) a 60 ml, distal a la unión gastroesofágica (17); este se conecta mediante una gastroyeyunostomía a un segmento distal del yeyuno, que forma la extremidad Roux del procedimiento (17, 119). El resto del estómago se conoce como remanente gástrico y drena en la porción del intestino derivada, conocida como la extremidad biliopancreática. La continuidad intestinal se restaura para la extremidad biliopancreática mediante una yeyunoyeyunostomía, creando la configuración Y de la intervención. Por lo tanto, los nutrientes avanzan rápidamente a través del bolsillo estomacal y se

mueven hacia la extremidad yeyunal de Roux (17, 119) en ausencia de secreciones biliares y pancreáticas. Las secreciones biliares y pancreáticas se drenan a través de la extremidad biliopancreática y se mezclan con el quimo y los nutrientes en la yeyunoyeyunostomía (119). En resumen, el bolsillo gástrico reducido es el componente restrictivo de este procedimiento y el baipás permite el paso de los alimentos con una reducida o nula fase de digestión gástrica o duodenal (17) (Figura 18).

En los últimos años se produjo un aumento progresivo en el número de procedimientos de *RYGB* realizados, debido a su eficacia y seguridad (desde el uso de técnicas laparoscópicas mínimamente invasivas) (17, 113), al reconocimiento de la obesidad mórbida como un grave problema de salud y a los beneficios de la cirugía bariátrica (17); aunque, en la actualidad, como ya se ha indicado, la *VSG* ha desbancado en número de procedimientos a esta técnica considerada durante años la cirugía bariátrica de referencia (117, 120, 122).

Técnicamente, el *RYGB* es más complicado que la *VSG*, pero a pesar de su complejidad, las complicaciones perioperatorias son infrecuentes (17, 116, 119) (de menos del 1 % (17, 119) al 9,4 % (116)).

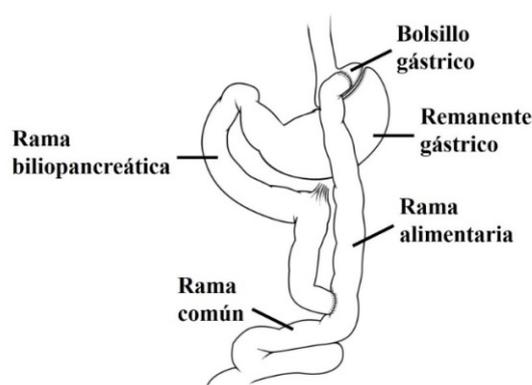


Figura 18. Baipás gástrico en Y de Roux. Modificado de (121).

Mediante el baipás, la pérdida de peso es similar a la de la gastrectomía (17, 116, 119), aproximadamente se pierde el 50 – 60 % del exceso de peso corporal (17, 119).

En la actualidad, el *baipás* es el segundo tipo de cirugía bariátrica en frecuencia (116, 119) y engloba al 40 % de este tipo de cirugías (119); sin embargo, se estima que en Estados Unidos el *RYGB* se ha reducido al 17 % de los procedimientos bariátricos (116).

1.5.1.1.3. Otras Cirugías

Banda Gástrica Ajustable por Vía Laparoscópica

En el procedimiento de la *LAGB*, un dispositivo mecánico, denominado banda gástrica, rodea el estómago justo tras la unión gastroesofágica, contrayendo su parte superior (17, 113), creando un pequeño bolsillo gástrico (30 a 60 ml) (17). La tensión de la banda se ajusta al inflar un dispositivo fijado dentro de su pared que se está conectado a un puerto subcutáneo, por lo que se puede regular mediante un procedimiento de inyección percutánea relativamente simple (17, 119) (Figura 19).

La banda está destinada a reducir la cantidad de alimentos consumidos (17, 119); el grado de compresión gástrica limita en mayor o menor medida la distensión del estómago y la ingesta de alimentos (17, 119).

Aunque este procedimiento tiene la ventaja de ser totalmente reversible y las complicaciones son raras (< 1 %), su eficacia es mucho menor que el de otras técnicas bariátricas. Si bien los resultados son muy variables, en promedio se informa de una pérdida de peso del 20 % del exceso de peso corporal (119).

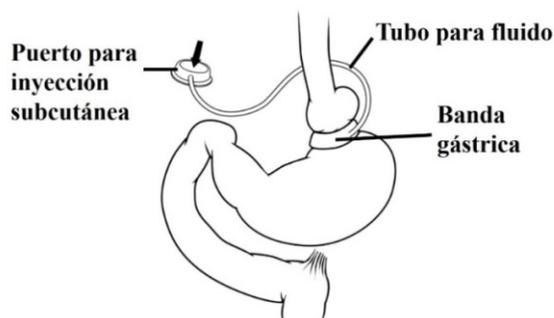


Figura 19. Banda gástrica ajustable por vía laparoscópica. Modificado de (121).

Actualmente solo el 7 % de las cirugías bariátricas son *LAGB* y se estima que esta cifra continuará descendiendo en los próximos años (119).

Derivación Biliopancreática

La *BPD* o la derivación biliopancreática con interruptor duodenal (*BPD/DS*) son procedimientos complejos en los que se crea un bolsillo gástrico (17) o se realiza una gastrectomía vertical, respectivamente (119, 121). Son técnicas extremadamente malabsortivas dado que la anastomosis entre el duodeno proximal y el intestino es aún más distal que en el *RYGB* (17, 119, 121) (Figura 20).

Aunque la pérdida de peso con la *BDP* es superior a las técnicas anteriormente analizadas (pérdida del 60 – 70 % del exceso de peso corporal) (119), este procedimiento se realiza con poca frecuencia (17, 120) debido a una incidencia relativamente alta de complicaciones a corto y largo plazo, incluidas las deficiencias de micronutrientes (17, 119) como vitaminas y minerales (119).

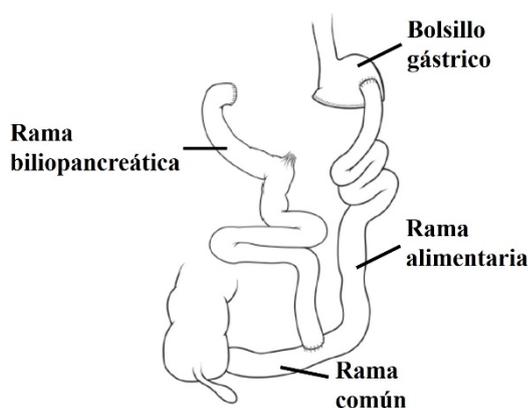


Figura 20. Derivación biliopancreática. Modificado de (121).

1.5.1.2. Complicaciones Postquirúrgicas

Los beneficios de la cirugía bariátrica en relación a la pérdida de peso y reducción de comorbilidades tienen un costo: el riesgo de complicaciones postquirúrgicas (116, 123, 124), a pesar de que, como ya se indicó anteriormente, son técnicas seguras (117). En general, a medida que aumenta la complejidad de la cirugía, se incrementa la eficacia y los beneficios metabólicos a largo plazo (124) pero también el riesgo de complicaciones (116).

Algunas de las complicaciones que pueden surgir tras la cirugía bariátrica se resumen a continuación.

A corto plazo, son complicaciones de la cirugía bariátrica el tromboembolismo venoso, el sangrado gastrointestinal o intraabdominal, la infección del lecho quirúrgico, la fuga en la anastomosis o en la herida quirúrgica, la obstrucción intestinal o la herniación interna (116).

A medio y largo plazo, además de complicaciones como la coleditiasis, el ERGE, el síndrome de Dumping (116, 125), la hernia abdominal en la cicatriz quirúrgica, la estenosis de la anastomosis o la fístula gastro-gástrica (116), son de particular interés las complicaciones nutricionales (116, 123-126), consecuencia de la remodelación anatómica y los cambios asociados con la fisiología del tracto gastrointestinal (123, 124, 126), relacionados con las zonas fisiológicas de absorción de determinados nutrientes (124) (Figura 21).

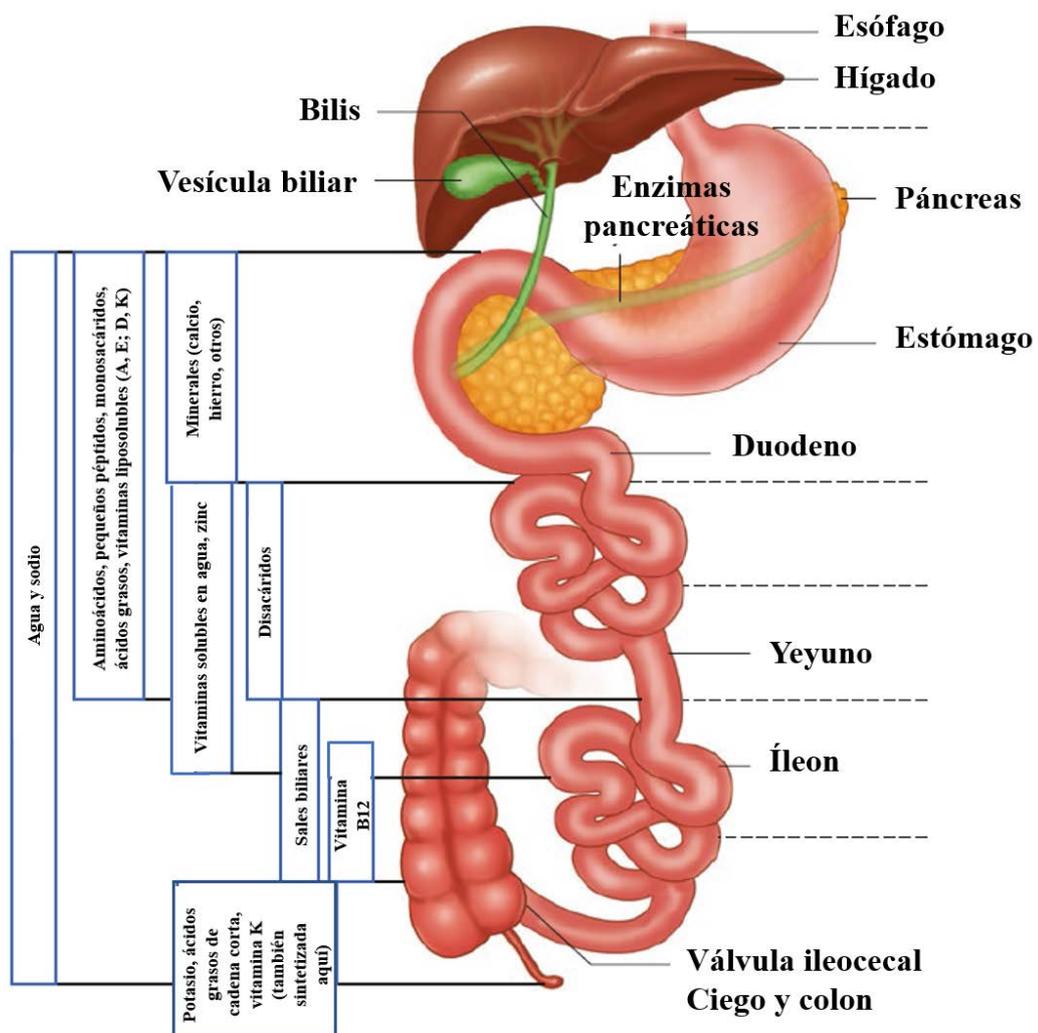


Figura 21. Áreas de absorción de nutrientes. Modificado de (124).

Las técnicas bariátricas más complejas están asociadas con un mayor riesgo de desnutrición a largo plazo y de complicaciones metabólicas (124, 126). Las deficiencias nutricionales pueden presentarse con una amplia gama de manifestaciones clínicas, dependiendo de los nutrientes específicos involucrados, de la gravedad y de la duración de la deficiencia (124, 126). Por ello, tras la cirugía bariátrica el seguimiento y control del déficit nutricional es fundamental para evitar complicaciones mayores; no obstante, hay pocos estudios de seguimiento nutricional a largo plazo (126).

La obesidad es una enfermedad de manejo complejo que ha adquirido proporciones epidémicas, convirtiéndose en un problema sanitario de primer orden con un enorme coste económico, social y personal. Los resultados obtenidos por la cirugía bariátrica, en el tratamiento de la obesidad y los desórdenes metabólicos asociados, son encomiables; sin embargo, y a pesar de los numerosos estudios, muchas de las bases etiopatogénicas continúan sin esclarecerse. La caracterización de las alteraciones durante la obesidad y tras la disminución de la adiposidad debida a la cirugía bariátrica, permitirá una mayor comprensión de los mecanismos fisiológicos implicados.

2. OBJETIVOS

Teniendo en cuenta lo indicado anteriormente, en esta tesis se han planteado cuatro objetivos principales y varios objetivos secundarios:

1. Analizar y comparar el peso, IMC y masa grasa durante la obesidad y su evolución tras la cirugía bariátrica; así como el EPP y EIMCP tras la misma.
 - 1.1. Analizar si estos parámetros son dependientes del sexo.
 - 1.2. Comprobar si existen diferencias en la evolución de estos parámetros en función del tipo de cirugía bariátrica.
2. Estudiar la prevalencia de la DM2, la dislipemia y el síndrome ansioso-depresivo en pacientes obesos mórbidos, así como su evolución tras la cirugía bariátrica.
 - 2.1. Analizar si existe dimorfismo sexual en la remisión o mejora de la DM2, la dislipemia y el síndrome ansioso-depresivo.
 - 2.2. Comprobar si existen diferencias en la evolución de estos trastornos en función del tipo de cirugía bariátrica.
3. Estudiar y comparar el perfil glucídico, lipídico, y hepático, marcadores de inflamación y los ejes tiroideo, somatotropo y gonadal, durante la obesidad y el efecto de la cirugía bariátrica en los mismos.
 - 3.1. Analizar si estos parámetros son dependientes del sexo.
 - 3.2. Comprobar si existen diferencias en la evolución de estos parámetros en función del tipo de cirugía bariátrica.
4. Analizar y comparar los niveles sanguíneos de *FGF21*, ghrelina acilada, PYY₃₋₃₆ y leptina durante la obesidad y su evolución tras la cirugía bariátrica.
 - 4.1. Analizar si los niveles sanguíneos de *FGF21*, ghrelina acilada, PYY₃₋₃₆ y leptina son dependientes del sexo.
 - 4.2. Comprobar si existen diferencias en la evolución de *FGF21*, ghrelina acilada, PYY₃₋₃₆ y leptina, en función del tipo de cirugía bariátrica.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. Pacientes y Controles

Los participantes en el estudio fueron pacientes con obesidad voluntarios reclutados en la consulta externa del servicio de Endocrinología del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC) y controles sanos normopeso seleccionados de un grupo de voluntarios que aceptaron participar en el estudio.

El estudio solo incluyó participantes mayores de edad.

Para los controles fueron criterios de exclusión los siguientes factores:

- Diabetes *mellitus*.
- Enfermedad hepática o renal.
- Enfermedad neoplásica.
- Enfermedad cardiovascular.
- Trastorno psiquiátrico grave o incapacidad mental.
- Empleo de medicación que afecte el metabolismo lipídico.
- Cambios significativos en el peso en el año anterior al estudio.
- Ingesta excesiva de alcohol.
- Hábitos dietéticos inusuales.

Todos los participantes recibieron y firmaron el consentimiento informado en el que se indicaban las características del estudio, así como las muestras que se iban a tomar (Anexo II). El estudio se realizó de acuerdo a la VII Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (2002), así como a los criterios establecidos en el Convenio de Oviedo (1997-2000) y la legislación española vigente, Ley 14/2007 de Investigación Biomédica. Además de ser aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) de Galicia (2011/076 y 2014/135).

3.2. Protocolo General del Estudio con Pacientes

3.2.1. Fenotipado de los Pacientes

Para el fenotipado de los pacientes se tuvieron en cuenta los siguientes parámetros, obtenidos o bien de su historia clínica (HC) o bien de una entrevista personal:

- **Estatura:** se obtuvo con un estadiómetro fijo (*mabo-04-116 microtoise. STANLEY. New Britain, Estados Unidos*), en centímetros.
- **Peso y Porcentaje de masa grasa:** se obtuvo mediante una báscula BC-418 *Segmental Body Composition Analyzer (TANITA Europe BV. Amsterdam, Países Bajos)*. El peso se consideró en kilogramos y la masa grasa en porcentaje.
- **Índice de Masa Corporal:** se calculó con la fórmula de Quetelet. Sus unidades son kg/m^2 . Se clasificó según los criterios de la OMS (127).
- **Enfermedades, y tratamiento farmacológico,** registrados en la HC del paciente y/o con prescripción de fármacos relacionados con la patología, como:
 - **DM2:** son criterios de diagnóstico de DM2, glucemia plasmática en ayunas de ≥ 126 mg/dl (se define el ayuno como la ausencia de ingesta calórica mínima de 8 h) o glucosa plasmática de 2 h ≥ 200 mg/dl durante la sobrecarga oral de glucosa (se realiza empleando una carga de glucosa que contiene el equivalente a 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua) o *HbA1c* $\geq 6,5$ % o en pacientes con síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis hiperglucémica, una glucemia aleatoria ≥ 200 mg/dl (128).
 - **Esteatosis hepática:** diagnosticada mediante estudios bioquímicos, ecografía, elastografía y/o biopsia hepática, entre otros (129).
 - **HTA:** diagnosticada cuando las cifras medias de la presión arterial sistólica y/o las de la presión arterial diastólica son, de forma mantenida, iguales o mayores a 140/90 mmHg, respectivamente, en adultos mayores de 18 años (130).
 - **Dislipemia:** se define la hipertrigliceridemia cuando los niveles de triglicéridos circulantes son ≥ 200 mg/dl, la hipercolesterolemia cuando el colesterol total sérico

≥ 250 mg/dl o *cLDL* ≥ 130 mg/dl, la dislipemia mixta cuando el colesterol total es > 200 mg/dl y triglicéridos > 150 mg/dl y la dislipemia aterogénica cuando triglicéridos > 150 mg/dl, *cHDL* < 40 mg/dl en hombres y < 45 mg/dl en mujeres y *cLDL* > 100 mg/dl (131-134).

- **Hipotiroidismo:** se diagnostica hipotiroidismo primario cuando la *TSH* está elevada y tiroxina (T4) libre normal e hipotiroidismo central cuando la T4 libre está disminuida y la *TSH* normal o disminuida (135, 136).
- **Enfermedades psiquiátricas:** diagnosticadas por un médico especialista.
- **SAOS:** diagnosticado mediante estudio polisomnográfico (137).
- **Otras patologías.**

3.2.2. Cirugía Bariátrica

Los pacientes con obesidad se intervinieron mediante abordaje laparoscópico, por el mismo equipo de cirujanos del servicio de Cirugía General y Digestiva del CHUAC, entre noviembre de 2013 y enero de 2020. Las cirugías, realizadas con técnicas estandarizadas, fueron el baipás gástrico y la gastrectomía.

Se completó la información de los pacientes con obesidad con el tipo de cirugía bariátrica a la que se sometieron, complicaciones tempranas y/o tardías de la cirugía, duración de la hospitalización, reintervenciones y otros datos reportados en la HC y considerados de potencial interés. Asimismo, los pacientes se fenotiparon, pre y postquirúrgicamente, en los tiempos de seguimiento protocolizados (1, 3, 6 y 12 meses después de la cirugía; tras el primer año de control, el seguimiento es semestral).

3.3. Análisis Clínicos

Las determinaciones analíticas, biometría hemática y bioquímica, se obtuvieron de la HC. Las exploraciones o pruebas a las que los pacientes con obesidad y los pacientes operados se someten están protocolizadas. Previamente a la cirugía, se realiza una biometría hemática y bioquímica, y,

tras la cirugía, se examinan periódicamente dichas determinaciones analíticas (a 1, 3, 6 y 12 meses de la cirugía, y tras el primer año, la revisión es semestral). En los sujetos control se analizaron las mismas determinaciones hematológicas, bioquímicas y hormonales.

Los parámetros analíticos, sus valores de referencia y unidades de medida pueden consultarse en la Tabla Suplementaria 5.

3.4. Muestras Biológicas

Se recogieron muestras de sangre en ayunas en los pacientes y tiempos ya detallados en tubos sin aditivos con gel separador y con ácido etilendiaminotetraacético (*EDTA*) para la obtención de suero y plasma, respectivamente. Las muestras sanguíneas se mantuvieron 30 minutos a temperatura ambiente, posteriormente se centrifugaron a 3000 x g y 4 °C durante 15 minutos. El plasma y suero sanguíneos recolectados se almacenaron a -80 °C hasta su uso.

3.5. Protocolo Experimental de Muestras Biológicas

3.5.1. Hormonas Gastrointestinales y Leptina

Para los estudios de las hormonas gastrointestinales se usaron ensayos por inmunoabsorción ligado a enzimas (*ELISA*). Para ello, se emplearon muestras de suero sanguíneo de pacientes con obesidad mórbida (antes de la cirugía y 12 meses después de la misma) y de controles sanos normopeso.

Las concentraciones séricas de las hormonas detalladas a continuación se determinaron mediante kits comerciales siguiendo las especificaciones del fabricante:

- *FGF21: FGF-21 Intact ELISA (DRG Instruments GmbH, Marburg, Alemania).*
- Ghrelina acilada: *Ghrelin (acylated) Easy Sampling ELISA (DRG Instruments GmbH, Marburg, Alemania).*

- PYY₃₋₃₆: *Peptide YY (3-36) (Human) Enzyme Immunoassay Kit* (Phoenix Pharmaceuticals, Inc. Burlingame, Estados Unidos).
- Leptina: *Leptin Sandwich ELISA* (DRG Instruments GmbH. Marburg, Alemania).

La medida de la absorbancia se obtuvo mediante un lector de placas multipocillo Sunrise™ (Tecan Trading AG. Männedorf, Suiza).

Las unidades de medida de *FGF21*, ghrelina acilada, PYY₃₋₃₆ y leptina pueden consultarse en la Tabla Suplementaria 6.

3.6. Cálculos

Los siguientes parámetros se calcularon usando las fórmulas que se indican:

- $IMC [kg/m^2] = peso [kg] / altura^2 [m]$.
- Exceso de peso perdido (EPP) [%] = $((peso\ prequirúrgico [kg] - peso\ actual [kg]) / (peso\ prequirúrgico [kg] - peso\ ideal [kg])) \times 100$.
- Exceso de IMC perdido (EIMCP) [%] = $((IMC\ prequirúrgico [kg/m^2] - IMC\ actual [kg/m^2]) / (IMC\ prequirúrgico [kg/m^2] - 25 [kg/m^2])) \times 100$.
- Índice de resistencia a la insulina (*HOMA-IR*) = $(insulina\ basal [\mu U/ml] \times glucemia\ basal [mg/dl]) / 405$.

3.7. Análisis Estadístico

Las variables continuas se expresan como media \pm error estándar de la media (EEM). Los datos categóricos se expresan como frecuencias y porcentajes. La significación estadística entre sujetos control y pacientes con obesidad, antes y después de la cirugía bariátrica, se determinó mediante el análisis de la varianza (*ANOVA*) de una vía con pruebas *post hoc* de Kruskal-Wallis (método de Dunn), *ANOVA* de dos vías con pruebas *post hoc* de Holm-Sidak. Para determinar la significación estadística entre los pacientes con obesidad antes y después de la cirugía bariátrica se empleó

MATERIAL Y MÉTODOS

ANOVA de una vía con pruebas *post hoc* de Kruskal-Wallis (método de Dunn y/o test de Tukey), *ANOVA* de dos vías o *ANOVA* de tres vías con pruebas *post hoc* de Holm-Sidak. Para comparaciones categóricas se empleó, para muestras independientes, el test de Chi-cuadrado (χ^2). Para analizar las relaciones entre distintos parámetros se ha empleado la correlación de Spearman. Los valores de $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos.

Los análisis estadísticos se realizaron con Paquete estadístico para Ciencias Sociales© (*SPSS*), versión 24 para entorno Windows© (*IBM Corporation*. Amon, Estados Unidos), y *SigmaPlot*©, versión 11 (*Systat Software, Inc.* Chicago, Estados Unidos).

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. Caracterización de los Participantes en el Estudio

Tanto los pacientes con obesidad como los controles se reclutaron entre 2013 y 2020. Participaron en el estudio 54 controles y 323 pacientes con obesidad, con edades comprendidas entre 20 – 65 años.

Las características, en cuanto a edad, sexo, patologías durante la obesidad y tipo de cirugía bariátrica, de los sujetos del grupo control y de los pacientes con obesidad se muestran en la Tabla 8.

Tabla 8. Características de los sujetos control y de los pacientes con obesidad.

	Sujetos control	Pacientes con obesidad	p
Edad (media ± EEM)	39,31 ± 1,39	47,24 ± 0,54	< 0,001**
Sexo (n, %)			0,082
Hombres	21 (38,89)	85 (26,32)	
Mujeres	33 (61,11)	238 (73,68)	
DM2 (n, %)	0 (0)	121 (37,46)	< 0,001**
Dislipemia (n, %)	0 (0)	111 (34,37)	< 0,001**
Síndrome ansioso-depresivo (n, %)	0 (0)	131 (40,56)	< 0,001**
Tipo de cirugía (n, %)			
RYGB		168 (52,01)	
VSG		155 (47,99)	

DM2, diabetes mellitus tipo 2; RYGB, baipás gástrico en Y de Roux; VSG, gastrectomía vertical en manga; EEM, error estándar de la media. Edad en años. Las diferencias estadísticas se evaluaron mediante ANOVA de una vía con pruebas *post hoc* de Kruskal-Wallis. Para las comparaciones categóricas se empleó el test de χ^2 . $p < 0,05$ se considera estadísticamente significativo. **, $p < 0,001$.

No existen diferencias significativas entre los participantes en cuanto al sexo; pero sí en relación a la edad, debido a la dificultad de incluir en el estudio controles normopeso sanos, de edad similar a los obesos, teniendo en cuenta los criterios de exclusión previamente establecidos.

Además, los sujetos del grupo control no padecen ninguna de las patologías consideradas, mientras que más de 1/3 de los pacientes con obesidad sufre DM2, dislipemia y/o síndrome ansioso-depresivo.

Se debe tener en cuenta que la cohorte de pacientes con obesidad prequirúrgica no se corresponde exactamente con la cohorte postquirúrgica en ninguno de los tiempos del seguimiento,

pues algunos pacientes no acudieron a todas las visitas de seguimiento del estudio o, incluso, lo abandonaron tras la cirugía.

4.1.1. Antropometría del Grupo Control, Obesidad y Operados

Para poder caracterizar a los pacientes con obesidad y a los sujetos del grupo control correctamente es necesario conocer determinados parámetros antropométricos como el peso, IMC, masa grasa, etc. A continuación, se detallan los datos obtenidos en el presente estudio.

En la Figura 22 se muestran algunos datos antropométricos de los sujetos del grupo control, de los pacientes con obesidad y de los pacientes sometidos a cirugía bariátrica, a los 3, 6 y 12 meses de la intervención. Existen diferencias significativas entre todos los grupos de estudio tanto en peso (Figura 22A) como en IMC (Figura 22B). A la finalización del seguimiento, estos parámetros disminuyen significativamente, pero sin normalizarse. La tendencia que muestran estos datos de evolución de la antropometría se corresponde con la indicada en otros estudios (138-142). Algunos estudios muestran que, al año de la cirugía, la pérdida de peso media es de 35 – 40 kg y la pérdida de IMC de 13 – 18 kg/m² (139-143), resultados acordes a los datos obtenidos en esta tesis, ya que al final del seguimiento los pacientes presentan pérdidas en peso y de IMC de más de 44 kg y de 16 kg/m², respectivamente. También se decidió comprobar si había diferencias en las modificaciones antropométricas debidas a la cirugía bariátrica entre hombres y mujeres y se puede afirmar que en el presente estudio no existen diferencias en peso o IMC, ni en la variación de estos parámetros a lo largo del seguimiento (datos no mostrados). Estos resultados son parcialmente coincidentes con los indicados por otros autores, que indican que no existen diferencias ni antes ni después de la cirugía bariátrica entre hombres y mujeres en el IMC (único parámetro antropométrico analizado) (143). Además, se comprueba si existen variaciones entre el baipás y la gastrectomía en las modificaciones antropométricas y no se encuentran diferencias significativas durante el estudio (datos no mostrados).

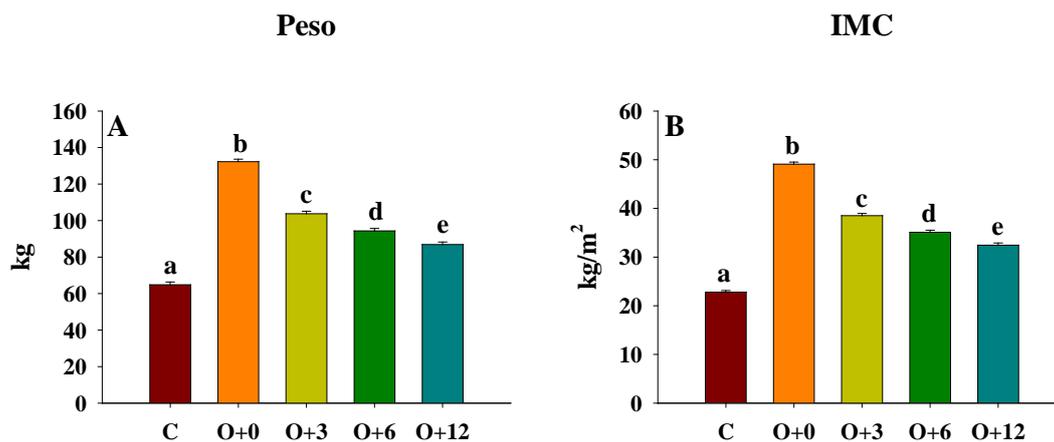


Figura 22. Antropometría de los sujetos control, de los pacientes con obesidad y de los pacientes operados, 3, 6 y 12 meses después de la cirugía bariátrica (media \pm EEM). (A) Peso e (B) IMC los sujetos control y de los pacientes con obesidad, antes y 3, 6 y 12 meses después de la cirugía bariátrica. IMC, índice de masa corporal; C, sujetos control; O+0, pacientes con obesidad antes de la cirugía bariátrica; O+3, pacientes 3 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+6, pacientes 6 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+12, pacientes 12 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica. $n_C = 51$, $n_{O+0} = 323$, $n_{O+3} = 232$, $n_{O+6} = 232$, $n_{O+12} = 218$. Las diferencias se evaluaron mediante ANOVA de una vía con pruebas *post hoc* de Kruskal-Wallis (método de Dunn). $p < 0,05$ se considera estadísticamente significativo. Letras distintas sobre las barras indican diferencias significativas entre los grupos de estudio.

Existen numerosos estudios que analizan el efecto del tipo de cirugía bariátrica en la pérdida de peso. Algunos indican que dicha pérdida varía según el procedimiento; sin embargo, no está claramente definido cuál es el más efectivo; algunos autores muestran que la pérdida de peso es mayor tras el *RYGB* (116, 144), mientras que otros no encuentran diferencias entre el *baipás* y la *gastrectomía* (116, 145-148), al igual que ocurre en el presente estudio.

Dado que es conocido que la masa grasa es dependiente del sexo, en la Figura 23 se muestra el porcentaje de masa grasa de los participantes según el sexo, comprobando que existen diferencias significativas entre todos los grupos de estudio y, aunque la masa grasa disminuye significativamente, no se normaliza totalmente. Según el tipo de cirugía al que se sometieron los pacientes, las mujeres operadas mediante *VSG* presentan mayor porcentaje de masa grasa que las intervenidas de *RYGB* tanto a los 3, 6 como a los 12 meses de la cirugía; sin embargo, los hombres no muestran diferencias (Figura 24). Otros estudios indican que la disminución del porcentaje de masa grasa es estadísticamente significativa tras la cirugía (141, 144) y no encuentran diferencias en el porcentaje de masa grasa entre el *baipás* y la *gastrectomía* (141, 144, 149), aunque sin diferenciar entre hombres y mujeres. Hasta donde llega mi conocimiento, esta tesis es uno de los primeros trabajos que muestra los datos de masa grasa en relación al sexo, en todos los grupos de participantes y tiempos de seguimiento.

Masa Grasa

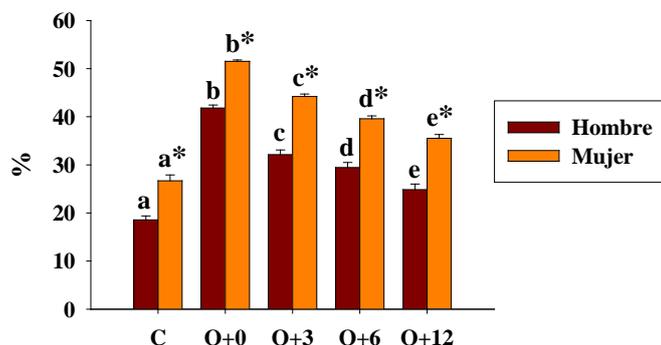


Figura 23. Diferencias entre sexos en el porcentaje de masa grasa de los sujetos control, de los pacientes con obesidad y de los pacientes operados, 3, 6 y 12 meses después de la cirugía bariátrica (media ± EEM). C, sujetos control; O+0, pacientes con obesidad antes de la cirugía bariátrica; O+3, pacientes 3 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+6, pacientes 6 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+12, pacientes 12 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica. $n_{C}=17;27$, $n_{O+0}=60;185$; $n_{O+3}=43;132$, $n_{O+6}=44;139$, $n_{O+12}=37;115$. Las diferencias se evaluaron mediante ANOVA de dos vías con pruebas *post hoc* de Holm-Sidak. $p < 0,05$ se considera estadísticamente significativo. Letras distintas sobre las barras indican diferencias significativas a lo largo del tiempo dentro de cada sexo; *, indica diferencias significativas entre sexos en cada uno de los tiempos de estudio.

Masa Grasa

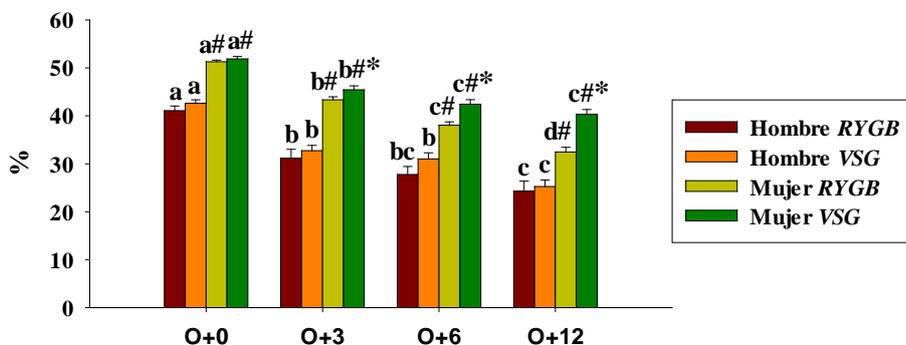


Figura 24. Evolución de la masa grasa en relación al tipo de cirugía bariátrica y al sexo (media ± EEM). Porcentaje de masa grasa de los hombres y mujeres con obesidad y operados, 3, 6 y 12 meses después de la cirugía bariátrica. Hombres/Mujeres RYGB, hombres o mujeres que va a ser o fue operado mediante baipás gástrico en Y de Roux; Hombres/Mujeres VSG, hombres o mujeres que va a ser o fue operado mediante gastrectomía vertical en manga; O+0, pacientes con obesidad antes de la cirugía bariátrica; O+3, pacientes 3 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+6, pacientes 6 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+12, pacientes 12 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica. $n_{O+0}=31;29/109;76$, $n_{O+3}=16;27/77;55$, $n_{O+6}=21;23/90;49$, $n_{O+12}=14;23/70;45$. Las diferencias se evaluaron mediante ANOVA de tres vías con pruebas *post hoc* de Holm-Sidak. $p < 0,05$ se considera estadísticamente significativo. Letras distintas sobre las barras indican diferencias significativas a lo largo del tiempo dentro de cada uno de los tipos de cirugía; #, indica diferencias significativas entre sexos en cada uno de los tiempos de estudio; *, indica diferencias significativas entre los tipos de cirugía bariátrica para cada sexo en cada uno de los tiempos de estudio.

Otras variaciones antropométricas interesantes para conocer la evolución postquirúrgica son el EPP y el EIMCP, que valoran la pérdida de peso, en relación al peso prequirúrgico y respecto

al peso ideal y dichas variaciones vinculadas al IMC, respectivamente. Los datos presentados en la Figura 25 muestran que ambos presentan diferencias estadísticamente significativas en la evolución de los resultados postquirúrgicos. Los cambios más drásticos tanto en el EPP como en el EIMCP se producen a los 3 meses de la cirugía. Algunos autores informan de un EPP, a los 12 meses de la cirugía bariátrica, del 63 – 76 % y de un EIMCP del 53 % a los 6 meses y del 68 % a los 12 meses (138-140, 150), resultados coincidentes con los datos obtenidos en este estudio (64 % de EPP a los 12 meses y, 61 % y 72 % de EIMCP a los 6 y 12 meses, respectivamente). Se debe de tener en cuenta que existen diferentes fórmulas para determinar el EPP y el EIMCP, y no siempre se indican explícitamente, por lo que las similitudes y diferencias entre los diferentes estudios pueden estar sesgadas.

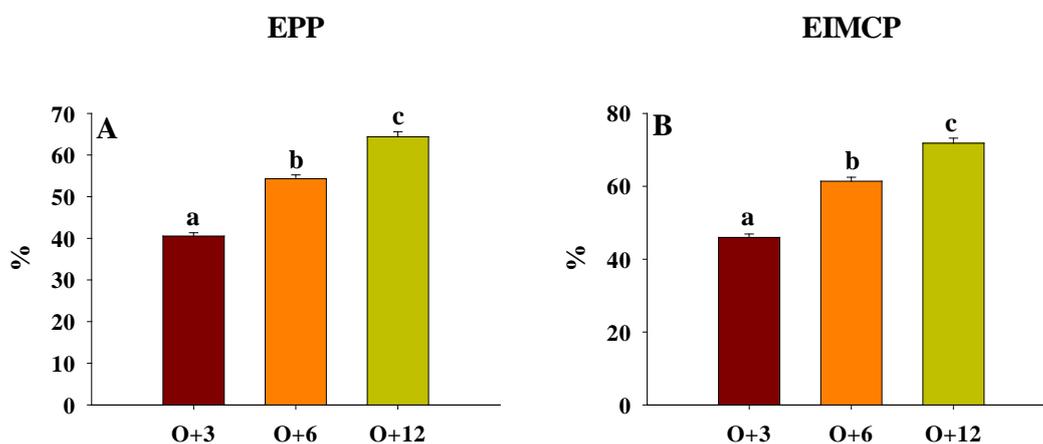


Figura 25. EPP y EIMCP de los pacientes tras la cirugía bariátrica (media \pm EEM). Porcentaje de (A) EPP y (B) EIMCP de los pacientes operados, 3, 6 y 12 meses después de la cirugía bariátrica. EIMCP, exceso de índice de masa corporal perdido; EPP, exceso de peso perdido; O+3, pacientes 3 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+6, pacientes 6 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+12, pacientes 12 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica. $n_{O+3} = 230$, $n_{O+6} = 232$, $n_{O+12} = 218$. Las diferencias se evaluaron mediante ANOVA de una vía con pruebas *post hoc* de Kruskal-Wallis (método de Dunn). $p < 0,05$ se considera estadísticamente significativo. Letras distintas sobre las barras indican diferencias significativas entre los grupos de estudio.

Como en los parámetros anteriores, se analizan el EPP y el EIMCP para comprobar si hay algún tipo de diferencia entre sexos o por el tipo de cirugía. Las mujeres presentan un EPP significativamente mayor que los hombres a los 6 y a los 12 meses de la cirugía bariátrica (Figura 26), diferencias presentes también en estudios previos (139, 146), aunque hay que tener en cuenta los diferentes tiempos de seguimiento. Sin embargo, este dimorfismo no aparece para el EIMCP (datos no mostrados), al igual que reportan en otro estudio (151). Como se mostrará en la siguiente sección (ver apartado 4.1.1.2. Comorbilidades de los Pacientes con Obesidad. Evolución tras la

Cirugía Bariátrica), que trata sobre las comorbilidades que padecen los pacientes con obesidad y su evolución tras la cirugía bariátrica, es posible que la diferencia en el EPP entre hombres y mujeres sea debido a la distribución del tejido adiposo o a que un mayor porcentaje de hombres padecen comorbilidades asociadas a la obesidad que puedan influir en la reducción de peso a medio plazo.

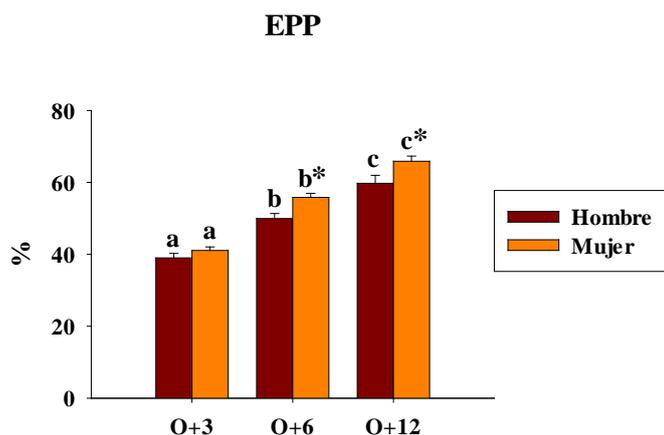


Figura 26. Diferencias entre sexos en el porcentaje del EPP de los pacientes operados, 3, 6 y 12 meses después de la cirugía bariátrica (media \pm EEM). EPP, exceso de peso perdido; O+3, pacientes 3 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+6, pacientes 6 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+12, pacientes 12 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica. $n_{O+3} = 58;172$, $n_{O+6} = 60;172$, $n_{O+12} = 53;165$. Las diferencias se evaluaron mediante ANOVA de dos vías con pruebas *post hoc* de Holm-Sidak. $p < 0,05$ se considera estadísticamente significativo. Letras distintas sobre las barras indican diferencias significativas a lo largo del tiempo dentro de cada sexo; *, indica diferencias significativas entre sexos en cada uno de los tiempos de estudio.

Tras el *RYGB*, el porcentaje de EPP y de EIMC es significativamente mayor que después de la *VSG*, tanto a los 6 como a los 12 meses de la cirugía (Figura 27A y Figura 27B, respectivamente). Resultados similares a los de la mayoría de los estudios publicados, en los que el EPP es mayor a los 12 meses del *RYGB* (139, 152, 153), y en oposición a los que difieren, que encuentran que es similar tanto a los 3, como a los 6 o a los 12 meses de la cirugía (122, 148, 152, 154). A diferencia de lo indicado por otros autores (140), los datos obtenidos en esta tesis muestran diferencias en el EIMCP entre ambos tipos de cirugías tanto 6 como 12 meses después de las mismas. Como en otras variables antropométricas analizadas, debe tenerse en cuenta las diferentes cirugías bariátricas estudiadas, las características de los pacientes y cálculos y análisis realizados en los diferentes estudios.

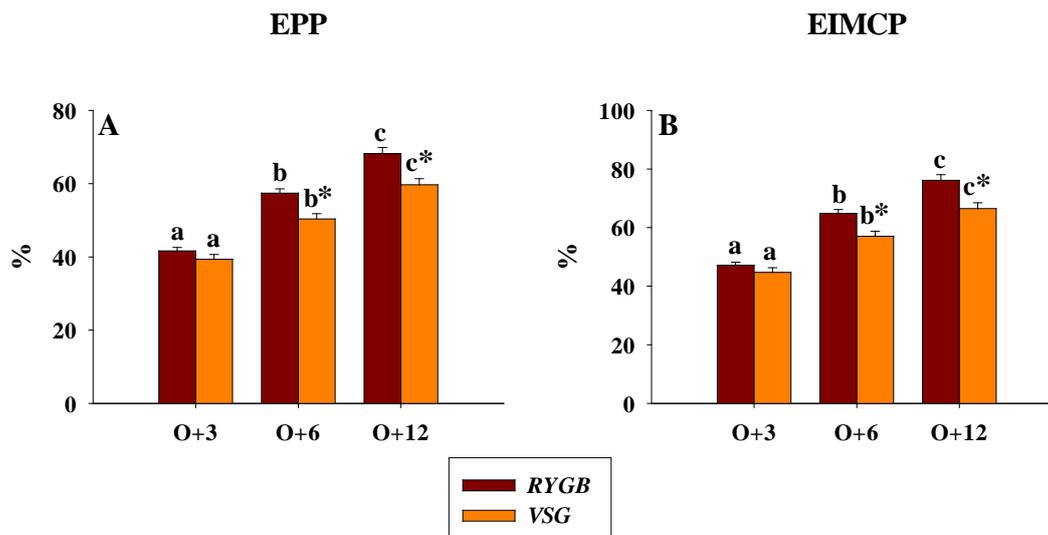


Figura 27. Evolución del (A) EPP y (B) EIMCP, según el tipo de cirugía bariátrica (media \pm EEM). Porcentaje de EPP de los pacientes operados, 3, 6 y 12 meses después de la cirugía bariátrica. EIMCP, exceso de índice de masa corporal perdido; EPP, exceso de peso perdido; *RYGB*, baipás gástrico en Y de Roux; *VSG*, gastrectomía vertical en manga; O+3, pacientes 3 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+6, pacientes 6 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+12, pacientes 12 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica. $n_{O+3} = 109 - 121$, $n_{O+6} = 102 - 130$, $n_{O+12} = 98 - 120$. Las diferencias se evaluaron mediante ANOVA de dos vías con pruebas *post hoc* de Holm-Sidak. $p < 0,05$ se considera estadísticamente significativo. Letras distintas sobre las barras indican diferencias significativas a lo largo del tiempo dentro de cada uno de los tipos de cirugía; *, indica diferencias significativas entre los tipos de cirugía bariátrica en cada uno de los tiempos de estudio.

Tras el análisis de los datos antropométricos en conjunto, se puede afirmar que ambas cirugías son efectivas para la pérdida de peso, pero el *RYGB* es superior a la *VSG* en la disminución de la cantidad de masa grasa, así como en el EPP y el EIMCP.

4.1.2. Comorbilidades de los Pacientes con Obesidad. Evolución tras la Cirugía Bariátrica

Entre las comorbilidades subyacentes con mayor prevalencia en los pacientes con obesidad incluidos en este estudio destacan la DM2, la dislipemia y el síndrome ansioso-depresivo. Por ello, se examinan las variaciones de los tratamientos prescritos relacionados con estas patologías, tanto a nivel global como en relación al sexo y al tipo de cirugía. En las siguientes secciones se presentan los resultados obtenidos.

4.1.2.1. Diabetes Mellitus tipo 2

Se considera que los pacientes del presente estudio padecen DM2 cuando está descrita en la HC, tienen prescrito tratamiento farmacológico antidiabético o 2 o más glucemias > 125 mg/dl. Asimismo, y aunque la SECO considera que la DM2 ha remitido si la *HbA1c* es inferior al 6 % y la glucemia basal se normaliza sin necesidad de tratamiento farmacológico, al menos durante un año (118, 155), a efectos prácticos y para una mejor valoración de los efectos de la cirugía bariátrica, se considera que el paciente deja de padecer DM2 cuando deja de tener prescritos fármacos antidiabéticos y los niveles de glucemia se encuentran en rango de normalidad.

Al analizar los datos de los pacientes con obesidad participantes en el estudio, se encuentra que el 37,46 % padecen DM2 y tienen prescritos tratamientos dietéticos y farmacológicos; además, se analiza si existen diferencias en cuanto al sexo y al tipo de cirugía bariátrica al que son sometidos y se observa que la prevalencia de la diabetes es mayor en hombres que en mujeres; sin embargo, no existen diferencias en función del tipo de cirugía seleccionada (Tabla 9). El tratamiento farmacológico para la DM2 incluye desde antidiabéticos orales clásicos y/o novedosos hasta insulina subcutánea rápida, lenta y/o mixta.

Todos los pacientes diagnosticados de DM2 tomaban tratamiento farmacológico para su enfermedad antes de la cirugía y, 3 meses después de la cirugía, el 77,61 % de estos pacientes dejan de tener mediación antidiabética prescrita, manteniéndose este porcentaje hasta los 6 meses, aumentando hasta el 81,58 % a la finalización del seguimiento. Además, el número de fármacos se redujo sustancialmente en aquellos pacientes que todavía necesitaban medicación (Figura 28). Por tanto, y teniendo en cuenta estos datos, se puede afirmar que durante los primeros meses tras la cirugía bariátrica disminuye considerablemente el número de pacientes diabéticos y aquellos que continúan padeciendo la enfermedad necesitan un menor número de medicamentos para mantener controlada su glucemia. Todo esto está en consonancia con los datos presentados en otros estudios, donde la cirugía disminuye la medicación antidiabética y mejora la DM2 en el 73 – 91 % de los pacientes operados (139, 153, 156). De acuerdo a los resultados revisados por otros autores (114, 122, 124), en el presente estudio la mayor remisión o mejora de la DM2 ocurre en los 3 primeros meses tras la cirugía; sin embargo, la remisión de la diabetes no es proporcional ni a la pérdida de peso ni de masa grasa provocada por la cirugía bariátrica ya que tanto al alta hospitalaria como en los primeros 10 – 30 días tras la cirugía, las necesidades farmacológicas para el tratamiento de la diabetes disminuyeron significativamente (datos no mostrados) y durante este

periodo los parámetros antropométricos no presentaron una disminución significativa. Además, a pesar de la pérdida de peso y de masa grasa a los 6 y 12 meses de la cirugía, la remisión o mejora de la DM2 se mantiene relativamente constante respecto a los primeros 3 meses de la cirugía. Por lo tanto, tal y como sugieren numerosos estudios (114), la mejoría de la DM2 tiene que ocurrir tanto por factores dependientes como independientes de la pérdida de peso y de masa grasa total.

Tabla 9. Características de los pacientes con obesidad sin DM2 vs. con DM2 en relación al sexo y al tipo de cirugía bariátrica a la que se van a someter.

	Pacientes con obesidad		p
	Sin DM2	Con DM2	
Sexo (n, %)			< 0,001**
Hombres	38 (44,71)	47 (55,29)	
Mujeres	164 (68,91)	74 (31,09)	
Tipo de cirugía (n, %)			0,988
<i>RYGB</i>	105 (62,50)	63 (37,50)	
<i>VSG</i>	97 (62,58)	58 (37,42)	

DM2, diabetes *mellitus* tipo 2; *RYGB*, baipás gástrico en Y de Roux; *VSG*, gastrectomía vertical en manga. Para las comparaciones categóricas se empleó el test de χ^2 . p < 0,05 se considera estadísticamente significativo. **, p < 0,001.

En España, según el Informe Anual del Sistema Nacional de Salud 2018, la prevalencia de la DM2 en la población española es mayor en mujeres que en hombres (157). Sin embargo, la prevalencia de la diabetes en los pacientes con obesidad de esta tesis fue superior en hombres. Posiblemente, la diferencia entre los pacientes y la población general sea debido a un peor estado de salud de los hombres respecto a las mujeres cuando deciden someterse a cirugía bariátrica. Por ello, se comprueba si hay variaciones en la mejoría de la DM2 dependientes del sexo (Figura 29) y se observa que, a los 3 meses de la cirugía bariátrica, se produjo un aumento considerable en el porcentaje tanto de hombres como de mujeres que dejan de tomar tratamiento antidiabético; tras 6 meses, el número de fármacos para ambos sexos es similar, y continúa así a los 12 meses de la cirugía. En resumen, se puede afirmar que en un mayor porcentaje de hombres que de mujeres mejora o remite la DM2. Es conocida la diferente distribución de la masa grasa en hombres y mujeres y, aunque no se puede afirmar en esta tesis, dado que se desconoce la distribución grasa de los participantes en el estudio, es posible que la mejora sea mayor en hombres debido a una mayor pérdida de grasa visceral; además, el cambio en el estilo de vida puede ser más beneficioso para los hombres, dado que parece que tienen un peor estado de salud cuando deciden operarse. Para poder confirmar esta hipótesis serían necesarios más estudios.

A continuación, se analiza si alguno de los tipos de cirugía bariátrica empleados es más eficiente en la mejora del control glucémico y, según los datos obtenidos, la evolución del tratamiento antidiabético tras la cirugía es similar entre el *RYGB* y la *VSG* (Figura 30). En consonancia con estos resultados, en la revisión de Arterburn *et al.* (116) resumen que ensayos aleatorizados no muestran diferencias en el control glucémico de los pacientes con DM2 entre el *RYGB* y la *VSG*; sin embargo, también indican que en estudios observacionales la mejora de la DM2 es mayor y más duradera tras el baipás.

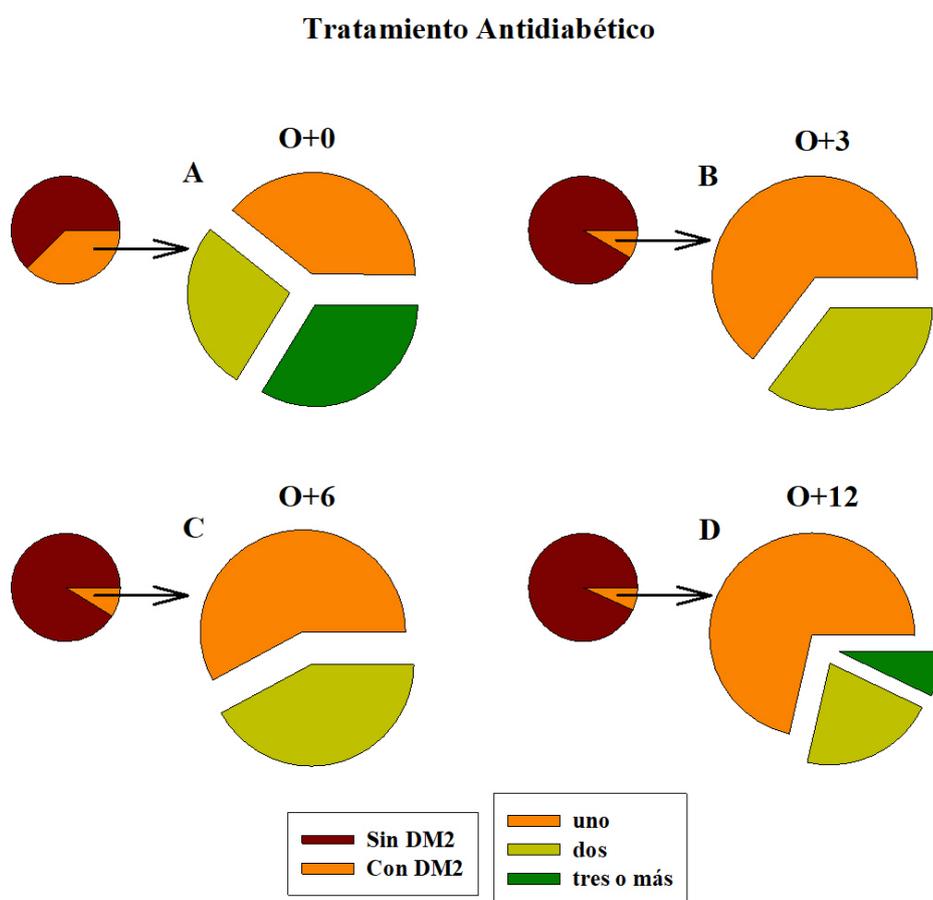


Figura 28. Tratamiento antidiabético de los pacientes con obesidad y de los pacientes operados con DM2. Número de fármacos prescritos: (A) antes y a los (B) 3 meses, (C) 6 meses y (D) 12 meses de la cirugía bariátrica. DM2, diabetes *mellitus* tipo 2; O+0, pacientes con obesidad antes de la cirugía bariátrica; O+3, pacientes 3 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+6, pacientes 6 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+12, pacientes 12 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica. Patología: $no_{+0} = 323$, $no_{+3} = 201$, $no_{+6} = 216$, $no_{+12} = 206$. Tratamiento: $no_{+0} = 121$, $no_{+3} = 17$, $no_{+6} = 19$, $no_{+12} = 14$.

Tratamiento Antidiabético

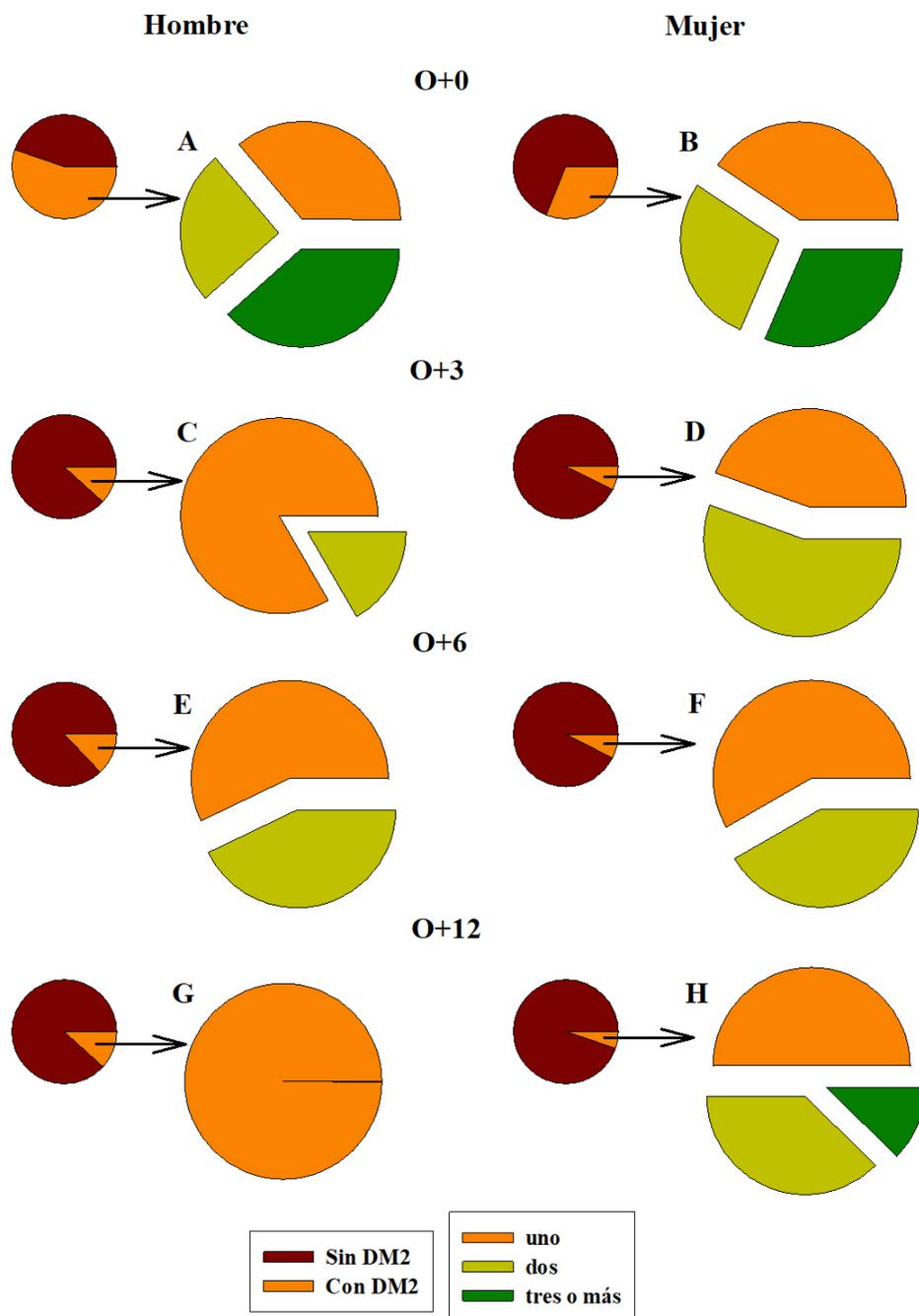


Figura 29. Tratamiento antidiabético de los pacientes con obesidad y de los pacientes operados con DM2, según el sexo. Número de fármacos prescritos en: (A) hombres y (B) mujeres con obesidad y en (C) hombres y (D) mujeres, 3 meses, (E) hombres y (F) mujeres, 6 meses, y (G) hombres y (H) mujeres, 12 meses después de la cirugía bariátrica. DM2, diabetes *mellitus* tipo 2; O+0, pacientes con obesidad antes de la cirugía bariátrica; O+3, pacientes 3 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+6, pacientes 6 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+12, pacientes 12 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica. Patología: $n_{O+0} = 85;238$, $n_{O+3} = 51;150$, $n_{O+6} = 55;161$, $n_{O+12} = 51;155$. Tratamiento: $n_{O+0} = 47;74$, $n_{O+3} = 6;11$, $n_{O+6} = 7;12$, $n_{O+12} = 6;8$.

Tratamiento Antidiabético

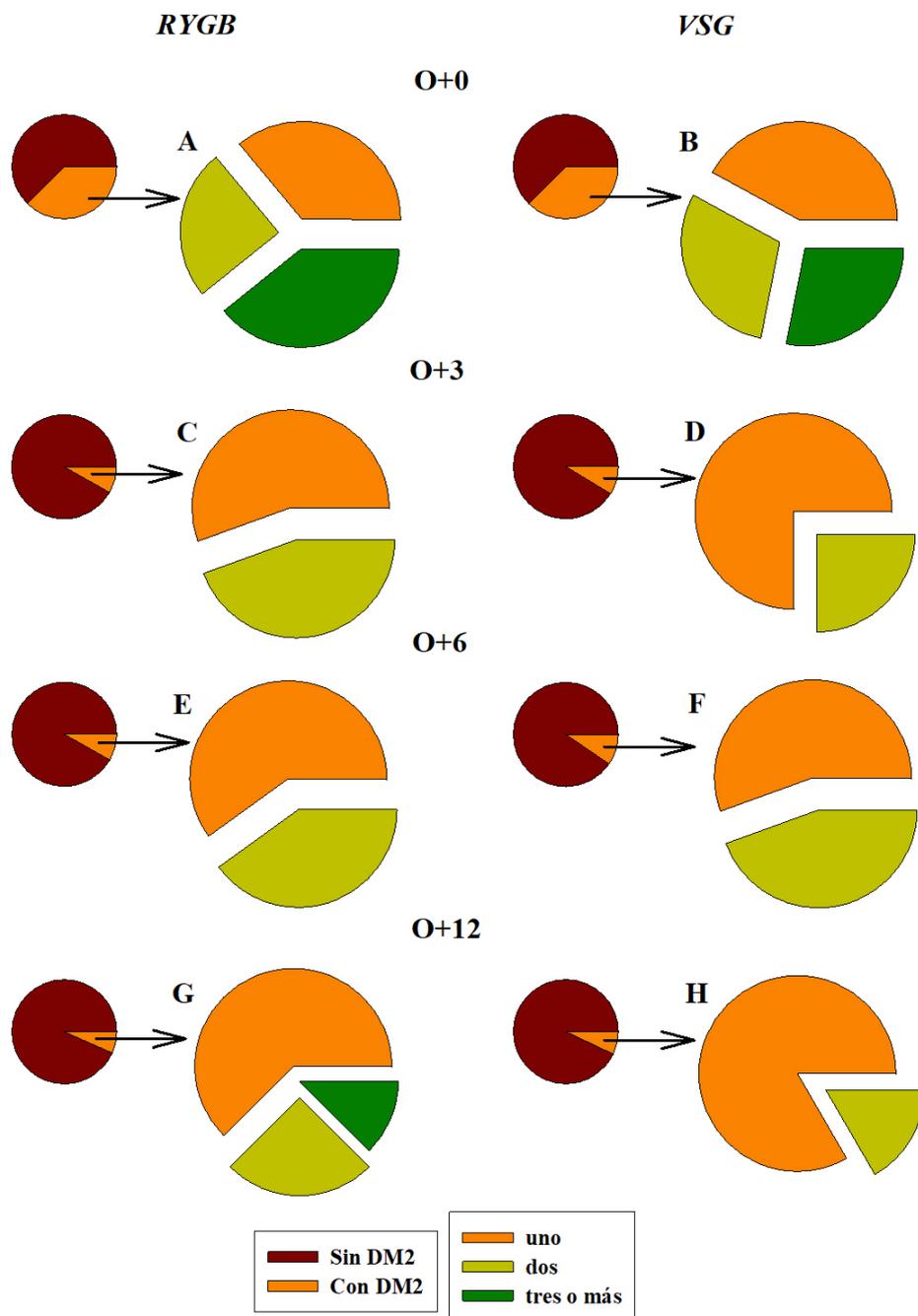


Figura 30. Tratamiento antidiabético de los pacientes con obesidad y de los pacientes operados con DM2, según el tipo de cirugía bariátrica a la que se sometieron. Número de fármacos prescritos en pacientes que serán sometidos a (A) *RYGB* y (B) *VSG*, y operados de (C) *RYGB* y (D) *VSG*, 3 meses, (E) *RYGB* y (F) *VSG*, 6 meses, y (G) *RYGB* y (H) *VSG*, 12 meses después de la cirugía bariátrica. DM2, diabetes *mellitus* tipo 2; *RYGB*, baipás gástrico en Y de Roux; *VSG*, gastrectomía vertical en manga; O+0, pacientes con obesidad antes de la cirugía bariátrica; O+3, pacientes 3 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+6, pacientes 6 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+12, pacientes 12 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica. Patología: $no_{+0} = 155;168$, $no_{+3} = 92;109$, $no_{+6} = 95;121$, $no_{+12} = 85;121$. Tratamiento: $no_{+0} = 63;58$, $no_{+3} = 9;8$, $no_{+6} = 10;9$, $no_{+12} = 8;6$.

La remisión temprana de la DM2, a la finalización del seguimiento de los pacientes sometidos a cirugía bariátrica, es independiente de la cirugía a la que se sometieron, pero no del sexo, ya que en un mayor porcentaje de hombres remite la enfermedad. Estos datos están en consonancia con los presentados en el metaanálisis de Buchwald *et al.* (153), aunque consideran seguimientos de menos de 2 años y de más de 2 años; sin embargo, están en discordancia con los mostrados en otros estudios en los que, a los 12 meses de la cirugía, continúan padeciendo DM2 un mayor porcentaje de pacientes sometidos tanto a baipás como a gastrectomía (144, 158). Estas diferencias pueden ser debidas a distintas técnicas quirúrgicas, determinaciones analíticas, definición de resolución de la DM2 y/o al tamaño muestral de los estudios.

4.1.2.2. Dislipemia

Otra de las patologías analizadas en esta tesis es la dislipemia. Se considera que los pacientes del presente estudio padecen dislipemia cuando así está reflejado en la HC o cuando tienen prescrito tratamiento farmacológico hipolipemiante. Se asume que la enfermedad remite cuando los pacientes dejan de tener prescritos dichos fármacos.

Los datos obtenidos en el presente estudio indican que, antes de la cirugía bariátrica, los hombres con obesidad toman tratamiento hipolipemiante en un mayor porcentaje que las mujeres obesas; sin embargo, no hay diferencia en la prevalencia de la dislipemia prequirúrgica de los pacientes obesos en función del tipo de cirugía bariátrica a la que se sometieron posteriormente (Tabla 10). Antes de someterse a cirugía bariátrica, el 34,37 % de los pacientes con obesidad padece dislipemia y todos ellos tienen prescrito tratamiento hipolipemiante; tras la cirugía, un elevado porcentaje de los pacientes con dislipemia prequirúrgica deja de tener prescrito tratamiento para seguir aumentando ligeramente hasta la finalización del seguimiento. Asimismo, tal y como ocurría con la DM2, el número de fármacos hipolipemiantes disminuye para los pacientes que continúan a tratamiento (Figura 31). En comparación con lo indicado por otros autores, y revisado por Arterburn *et al.* (116), el porcentaje de pacientes con obesidad y con dislipemia de esta tesis es mucho menor (64 % vs. 34,65 %) pero es mayor que lo indicado por otros autores, que informan que el 18 – 26 % de los pacientes obesos padecen dislipemia (159, 160) y, aunque indican que consideran dislipemia si el *cLDL* y/o los triglicéridos están elevados y/o el *cHDL* disminuido, no especifican los niveles de referencia, lo que puede ser un motivo que justifique las diferencias indicadas aunque también es posible que sea debido a las condiciones prequirúrgicas de los participantes en los diferentes estudios. Los datos de remisión o mejora de

la dislipemia coinciden con resultados previos obtenidos por otros autores, donde varios estudios demostraron que transcurrido un año desde la cirugía bariátrica, el 65 – 87 % de los pacientes no tienen prescrito o reducen el tratamiento hipolipemiante (139, 156). Estos datos indican una mejoría temprana del perfil lipídico tras la cirugía bariátrica no correlacionada con la pérdida de peso ni de masa grasa, ya que, como ocurría en la DM2 aunque no tan inmediato, la disminución del tratamiento de hipolipemiantes se produce durante los primeros 30 – 60 días tras la cirugía bariátrica (datos no mostrados); por lo que, al igual que en la remisión de la DM2, deben existir factores tanto dependientes como independientes de la pérdida de peso y de la masa grasa total en la mejora lipídica.

Tabla 10. Características de los pacientes con obesidad sin dislipemia vs. con dislipemia en relación al sexo y al tipo de cirugía bariátrica.

	Pacientes con obesidad		p
	Sin Dislipemia	Con Dislipemia	
Sexo (n, %)			0,002*
Hombres	44 (51,76)	41 (48,24)	
Mujeres	168 (70,59)	70 (29,41)	
Tipo de cirugía (n, %)			0,142
<i>RYGB</i>	104 (61,90)	64 (38,10)	
<i>VSG</i>	108 (69,68)	47 (30,32)	

RYGB, baipás gástrico en Y de Roux; *VSG*, gastrectomía vertical en manga. Para las comparaciones categóricas se empleó el test de χ^2 . $p < 0,05$ se considera estadísticamente significativo. *, $p < 0,05$.

Además de analizar como varía la dislipemia o el tratamiento hipolipemiante tras la cirugía bariátrica en general, se comprueba si existen diferencias prequirúrgicas entre sexos o según el tipo de cirugía bariátrica a la que posteriormente se sometieron los pacientes obesos. En España, según el Informe Anual del Sistema Nacional de Salud 2018, la prevalencia de la dislipemia en general, en el conjunto de la población es similar en hombres y mujeres (157). Sin embargo, como ya se ha mencionado, en los pacientes del presente estudio la prevalencia prequirúrgica de dislipemia es superior en hombres; esto probablemente sea debido, al igual que ocurría en la DM2, a que los hombres no aceptan someterse a la cirugía bariátrica hasta que su estado de salud se encuentra muy deteriorado. El tratamiento hipolipemiante prequirúrgico presenta ligeras diferencias entre hombres y mujeres, ya que el porcentaje de hombres con uno o dos fármacos prescritos es un 10 % mayor que el de mujeres. En la evolución tras la cirugía, aumentan los pacientes sin medicación o con reducción del número de fármacos, pero de forma desigual respecto

al sexo. A los 3 meses de la cirugía solo la mitad de los hombres con dislipemia prequirúrgica deja de tomar la mediación, mientras que el porcentaje de mujeres aumenta a más del 66 %; tras 6 meses, este porcentaje se mantiene en hombres, pero continúa aumentando en mujeres; y, a la finalización del seguimiento, el porcentaje de mujeres sin medicación se mantiene y aumenta el de hombres (Figura 32). En resumen, se puede apreciar que la resolución de la dislipemia es más rápida en mujeres que en hombres, aunque a la finalización del seguimiento los datos son similares en ambos sexos.

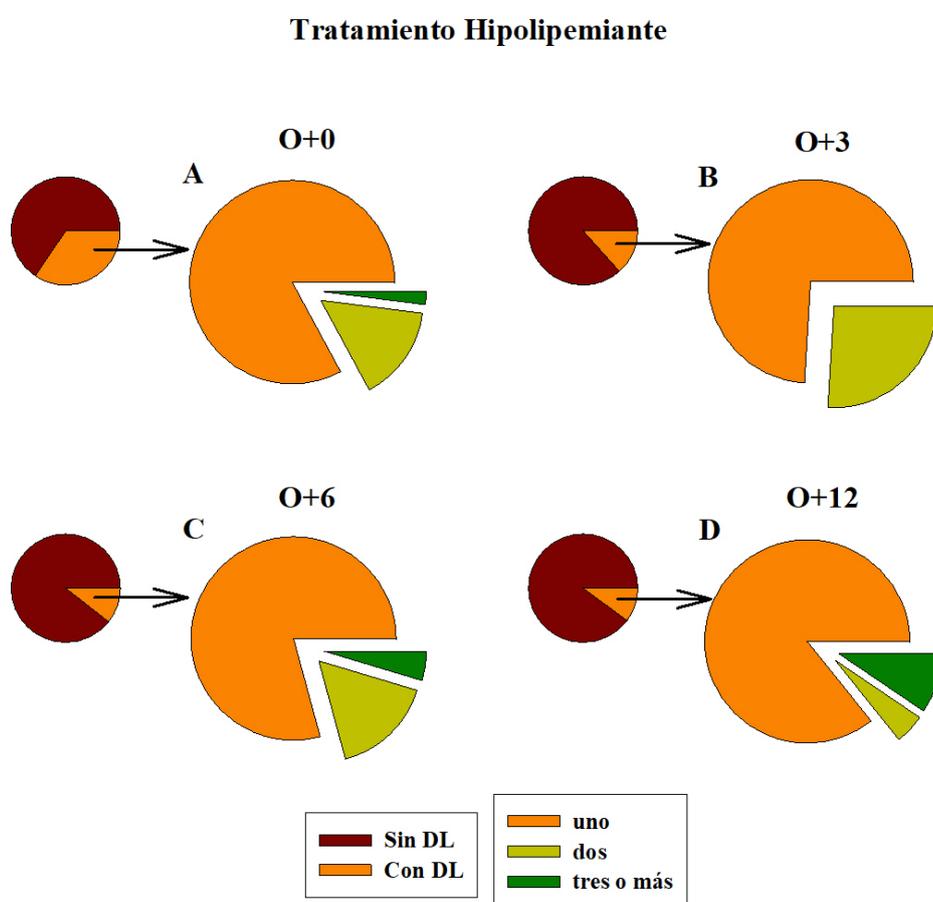


Figura 31. Tratamiento hipolipemiante de los pacientes con obesidad y de los pacientes operados con dislipemia. Número de fármacos prescritos: (A) antes y a los (B) 3 meses, (C) 6 meses y (D) 12 meses de la cirugía bariátrica. DL, dislipemia; O+0, pacientes con obesidad antes de la cirugía bariátrica; O+3, pacientes 3 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+6, pacientes 6 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+12, pacientes 12 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica. Patología: $n_{O+0} = 323$, $n_{O+3} = 201$, $n_{O+6} = 216$, $n_{O+12} = 206$. Tratamiento: $n_{O+0} = 111$, $n_{O+3} = 27$, $n_{O+6} = 23$, $n_{O+12} = 21$.

Asimismo, se analiza cómo afectan el baipás y la gastrectomía a la evolución de la dislipemia, comprobándose que tanto el porcentaje prequirúrgico como durante todo el seguimiento de los pacientes con dislipemia que se sometieron a *RYGB* y *VSG* es similar; sin embargo, un porcentaje

ligeramente superior de los pacientes que se sometieron a baipás necesitan un mayor número de fármacos (Figura 33). Según estudios previos, la dislipemia remite de forma similar tras ambas cirugías, siendo significativa a los 12 meses del *RYGB* y a los 6 meses de la *VSG* (144). Resultados acordes parcialmente a los del presente estudio, ya que se observa que la remisión y/o mejora de la dislipemia es significativa ya a los 3 meses de los dos tipos de cirugías.

Tratamiento Hipolipemiante

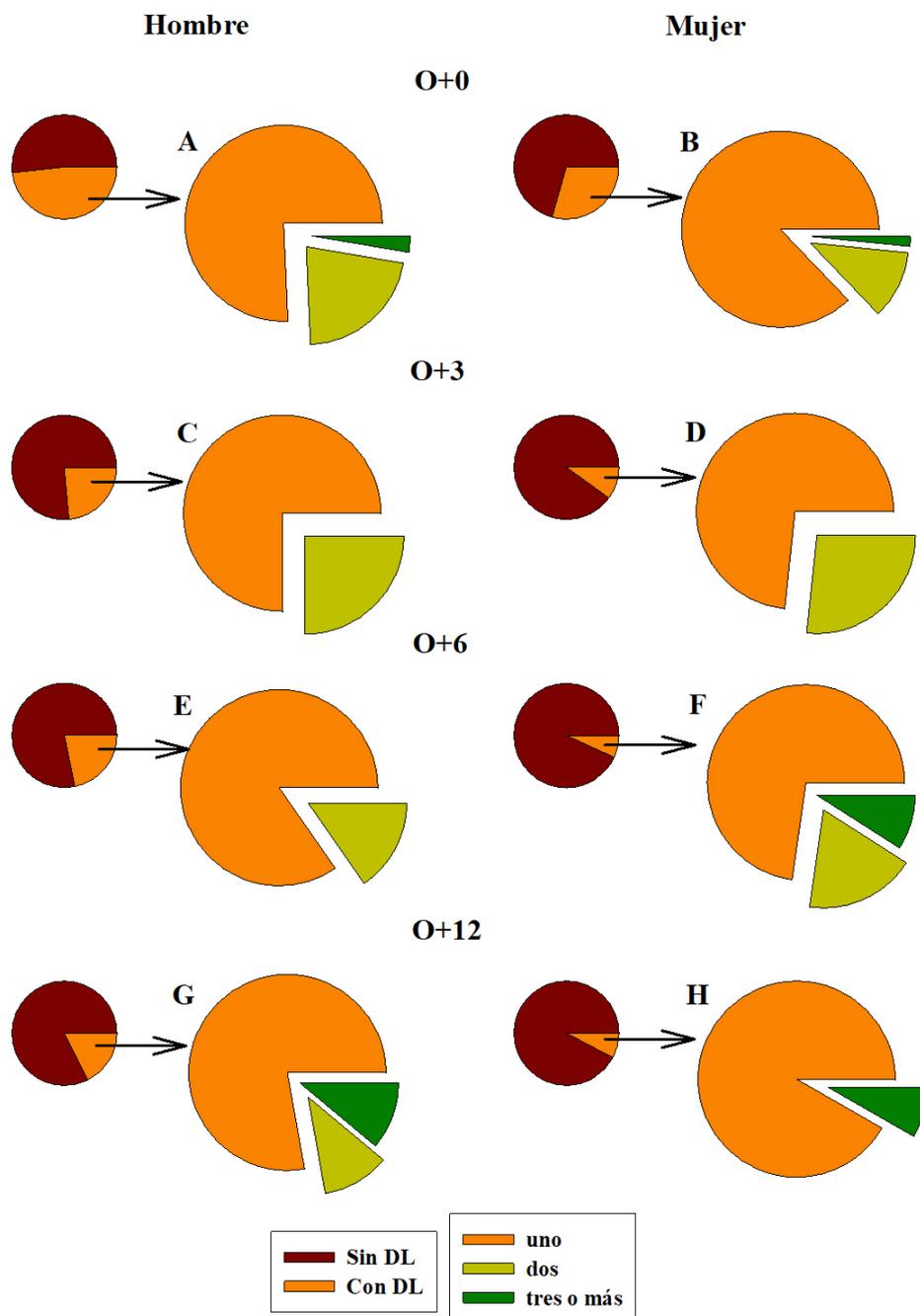


Figura 32. Tratamiento hipolipemiante de los pacientes con obesidad y de los pacientes operados con dislipemia, según el sexo. Número de fármacos prescritos en: (A) hombres y (B) mujeres con obesidad, y (C) hombres y (D) mujeres, 3 meses, (E) hombres y (F) mujeres, 6 meses, y (G) hombres y (H) mujeres, 12 meses después de la cirugía bariátrica. DL, dislipemia; O+0, pacientes con obesidad antes de la cirugía bariátrica; O+3, pacientes 3 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+6, pacientes 6 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+12, pacientes 12 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica. Patología: $no+0 = 85;238$, $no+3 = 51;150$, $no+6 = 55;161$, $no+12 = 51;155$. Tratamiento: $no+0 = 41;70$, $no+3 = 12;15$, $no+6 = 12;11$, $no+12 = 9;12$.

Tratamiento Hipolipemiante

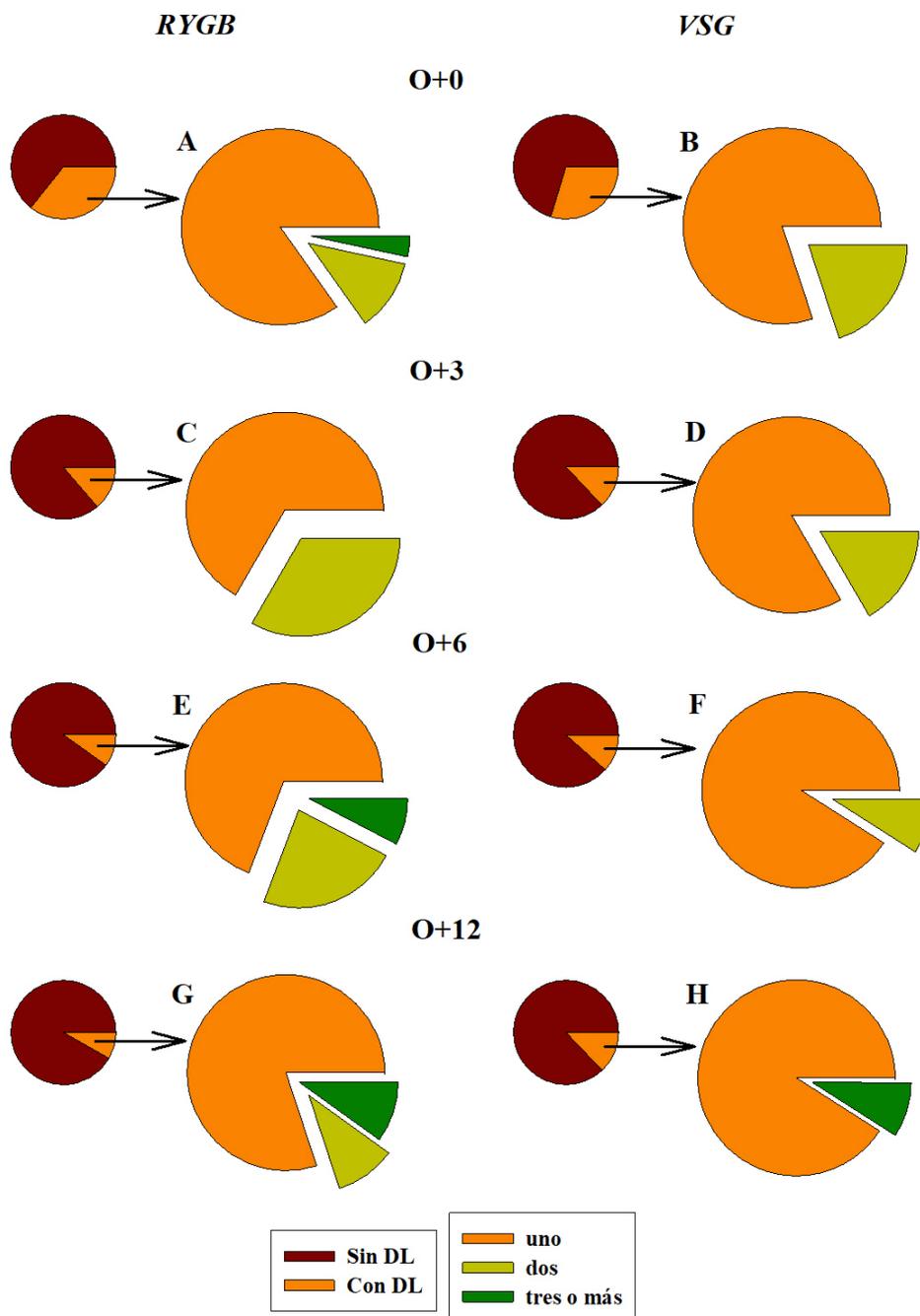


Figura 33. Tratamiento hipolipemiante de los pacientes con obesidad y de los pacientes operados con dislipemia, según el tipo de cirugía bariátrica a la que se sometieron. Número de fármacos prescritos en pacientes que serán sometidos a (A) RYGB y (B) VSG, y operados de (C) RYGB y (D) VSG, 3 meses, (E) RYGB y (F) VSG, 6 meses, y (G) RYGB y (H) VSG 12 meses después de la cirugía bariátrica. DL, dislipemia; RYGB, baipás gástrico en Y de Roux; VSG, gastrectomía vertical en manga; O+0, pacientes con obesidad antes de la cirugía bariátrica; O+3, pacientes 3 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+6, pacientes 6 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+12, pacientes 12 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica. Patología: $n_{O+0} = 155;168$, $n_{O+3} = 92;109$, $n_{O+6} = 95;121$, $n_{O+12} = 85;121$. Tratamiento: $n_{O+0} = 64;47$, $n_{O+3} = 15;12$, $n_{O+6} = 12;11$, $n_{O+12} = 10;11$.

4.1.2.3. Síndrome Ansioso-Depresivo

Una patología preocupante por su alta prevalencia y relacionada con las complicaciones psicosociales de la obesidad es el síndrome ansioso-depresivo (125). Según los datos prequirúrgicos obtenidos en esta tesis, el 40,56 % de la cohorte objeto de estudio padece síndrome ansioso-depresivo y todos ellos tienen fármacos prescritos para ello. Estos resultados coinciden con los descritos previamente por Mingrone *et al.* (125) que indican que la prevalencia de la depresión en personas con obesidad es del 22 – 45 %. Antes de la cirugía bariátrica, las mujeres sufren síndrome ansioso-depresivo en un mayor porcentaje que los hombres, aunque estas diferencias no llegan a ser estadísticamente significativas (Tabla 11). Estos datos no concuerdan con los presentados en el Informe Anual del Sistema Nacional de Salud 2018 en el que, en España, más del doble de mujeres que de hombres padece depresión (9,2 % vs. 4 %, respectivamente) a diferencia de la proporción que muestran los datos obtenidos en esta tesis; sin embargo, es de destacar que un menor porcentaje de la población general padece esta patología (157) respecto a los pacientes con obesidad incluidos en este estudio. Posiblemente, y como indican artículos publicados previamente, el mayor porcentaje de ansiedad y depresión de los pacientes con obesidad se deba a la baja autoestima, a la desesperanza y a la insatisfacción corporal (161, 162). Asimismo, la relación entre los porcentajes de hombres y mujeres con depresión se altera con la obesidad, ya que el porcentaje de hombres aumenta drásticamente respecto al de mujeres. Es posible que este efecto sea debido, al menos en parte, a la alteración de la función sexual, aunque para poder confirmar esta hipótesis se necesitan estudios fisiológicos y psicológicos para conocer el motivo por el que los pacientes deciden operarse y por qué no se operan antes de llegar a una situación extrema, aunque algunos estudios apuntan al abatimiento por su situación (161).

Valorando los datos sobre el tratamiento con ansiolíticos y/o antidepresivos, se encuentra que la enfermedad remite o mejora a los tres meses de la cirugía, manteniéndose hasta la finalización del seguimiento (Figura 34). Aunque hay que tener en cuenta que los antidepresivos y ansiolíticos deben retirarse gradualmente, debido al efecto de abstinencia que puede generarse con la interrupción abrupta (124), en el presente estudio, al igual que ocurría en las patologías anteriormente analizadas, el número de antidepresivos y/o ansiolíticos disminuye gradualmente tras la intervención, pero la mayor reducción se produce rápidamente tras la cirugía.

Tabla 11. Características de los pacientes con obesidad sin síndrome ansioso-depresivo vs. con síndrome ansioso-depresivo en relación al sexo y al tipo de cirugía bariátrica.

Pacientes con obesidad			
	Sin Síndrome ansioso-depresivo	Con Síndrome ansioso-depresivo	p
Sexo (n, %)			0,054
Hombres	58 (68,24)	27 (31,76)	
Mujeres	134 (56,30)	104 (43,70)	
Tipo de cirugía (n, %)			0,477
RYGB	103 (61,31)	65 (38,69)	
VSG	89 (57,42)	66 (42,58)	

RYGB, baipás gástrico en Y de Roux; VSG, gastrectomía vertical en manga. Para las comparaciones categóricas se empleó el test de χ^2 . $p < 0,05$ se considera estadísticamente significativo.

Tratamiento Ansiolítico/Antidepresivo

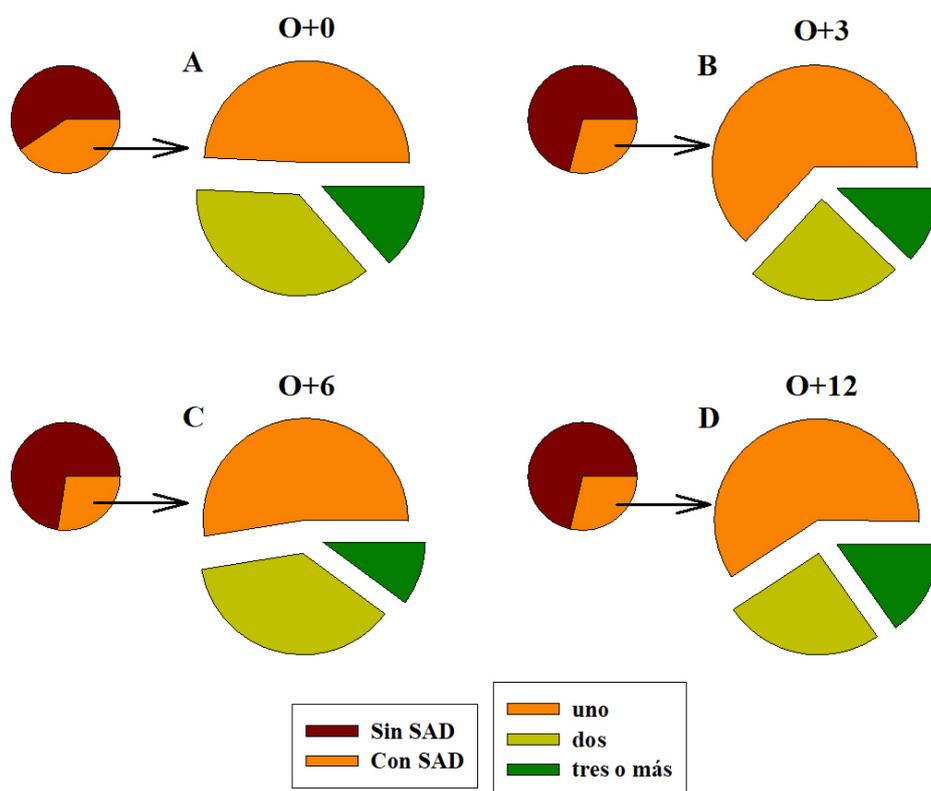


Figura 34. Tratamiento con ansiolíticos y/o antidepresivos de los pacientes con obesidad y de los pacientes operados con síndrome ansioso-depresivo. Número de fármacos: (A) antes y a los (B) 3 meses, (C) 6 meses, y (D) 12 meses de la cirugía bariátrica. SAD, síndrome ansioso-depresivo; O+0, pacientes con obesidad antes de la cirugía bariátrica; O+3, pacientes 3 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+6, pacientes 6 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+12, pacientes 12 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica. Patología: $n_{O+0} = 323$, $n_{O+3} = 201$, $n_{O+6} = 216$, $n_{O+12} = 206$. Tratamiento: $n_{O+0} = 132$, $n_{O+3} = 58$, $n_{O+6} = 59$, $n_{O+12} = 59$.

Algunos autores indican que la cirugía bariátrica es más efectiva que el tratamiento psicofarmacológico y que aumenta en mayor medida la calidad de vida de los pacientes con obesidad y depresión; aunque la cirugía también se relaciona con un aumento de la incidencia de suicidios a medio y/o largo plazo (125), posiblemente debido a expectativas inalcanzables de pérdida de peso (161, 163), combinadas con baja autoestima y pesimismo (161), complicaciones quirúrgicas que requirieron cirugía adicional (164) o cambios en las hormonas gastrointestinales y en la microbiota, teniendo en cuenta además la afección psiquiátrica previa a la cirugía (164). Según los datos obtenidos, ninguno de los participantes en el presente estudio ha sufrido lesiones autolíticas durante el periodo de seguimiento, posiblemente debido a que los pacientes obesos de nuestra área sanitaria son ampliamente informados tanto de la repercusión como de las complicaciones de la cirugía que pueden surgir, así como de los objetivos personalizados que pueden conseguir, y se cree que considerarlo y asumirlo hace que la frustración se minimice.

También se analiza la evolución de la patología psiquiátrica tras la cirugía bariátrica según el sexo y el tipo de cirugía. A los 3 meses de la intervención, la mejora es similar para hombres y mujeres y, en los siguientes meses, la remisión de la enfermedad se estanca en mujeres, pero aumenta en hombres; además, el número de psicofármacos prescritos es ligeramente mayor en mujeres; asimismo, a los 12 meses de la cirugía, la diferencia en el porcentaje de pacientes que sufren esta patología se mantiene según el sexo, un 10 % más de mujeres padece esta enfermedad (Figura 35). En relación al tipo de cirugía bariátrica, tanto los datos prequirúrgicos como los postquirúrgicos sobre el tratamiento con psicofármacos son similares, aunque con ligeras diferencias en el número de fármacos desde los 6 a los 12 meses de la cirugía (Figura 36).

Tratamiento Ansiolítico/Antidepresivo

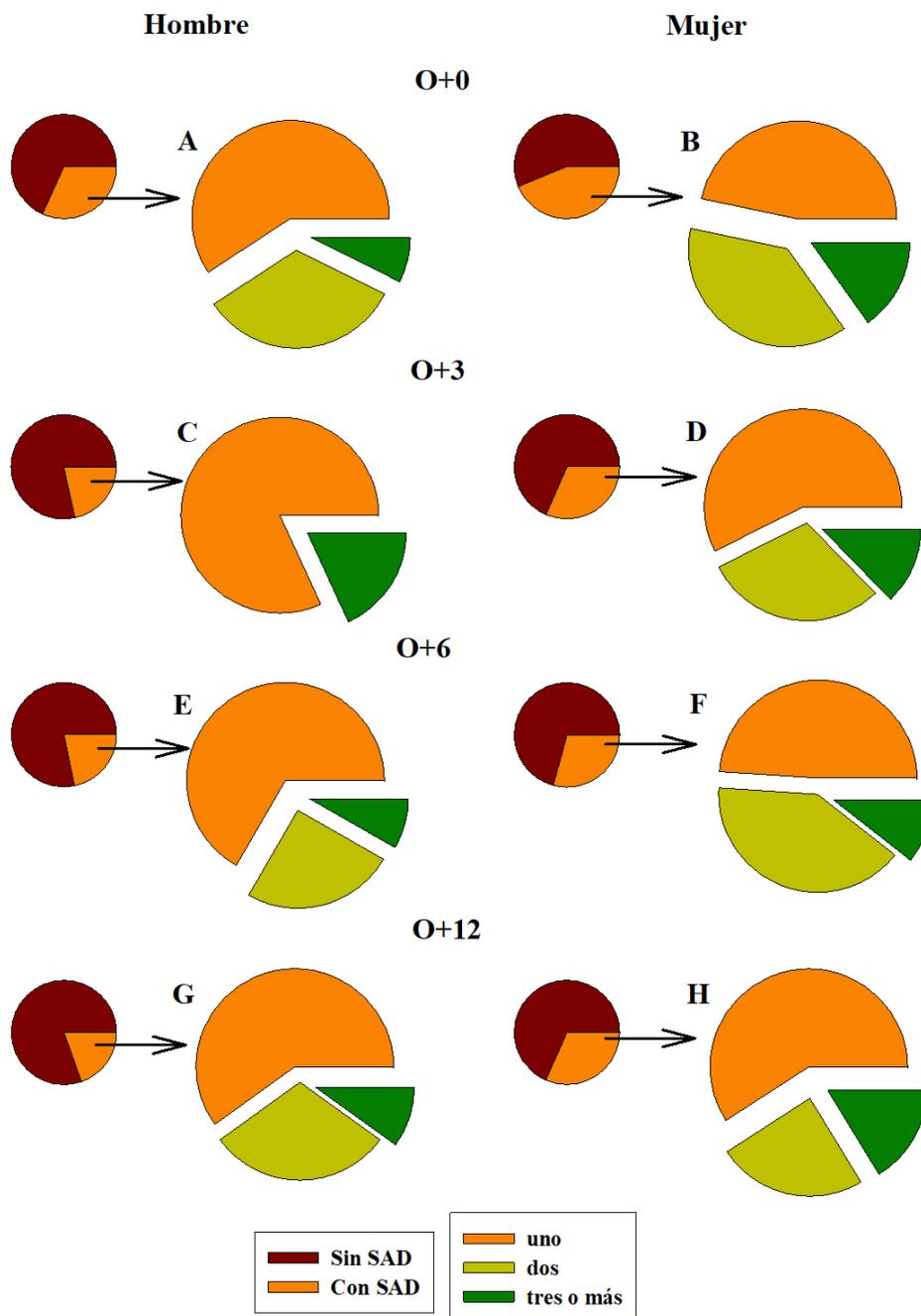


Figura 35. Tratamiento con ansiolíticos y/o antidepresivos de los pacientes con obesidad y de los pacientes operados con síndrome ansioso-depresivo, según el sexo. Número de fármacos prescritos en: (A) hombres y (B) mujeres, antes, (C) hombres y (D) mujeres, 3 meses, (E) hombres y (F) mujeres, 6 meses, y (G) hombres y (H) mujeres 12 meses después de la cirugía bariátrica. SAD, síndrome ansioso-depresivo; O+0, pacientes con obesidad antes de la cirugía bariátrica; O+3, pacientes 3 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+6, pacientes 6 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+12, pacientes 12 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica. Patología: $no_{+0} = 85;238$, $no_{+3} = 51;150$, $no_{+6} = 55;161$, $no_{+12} = 51;155$. Tratamiento: $no_{+0} = 27;104$, $no_{+3} = 11;47$, $no_{+6} = 12;47$, $no_{+12} = 10;49$.

Tratamiento Ansiolítico/Antidepresivo

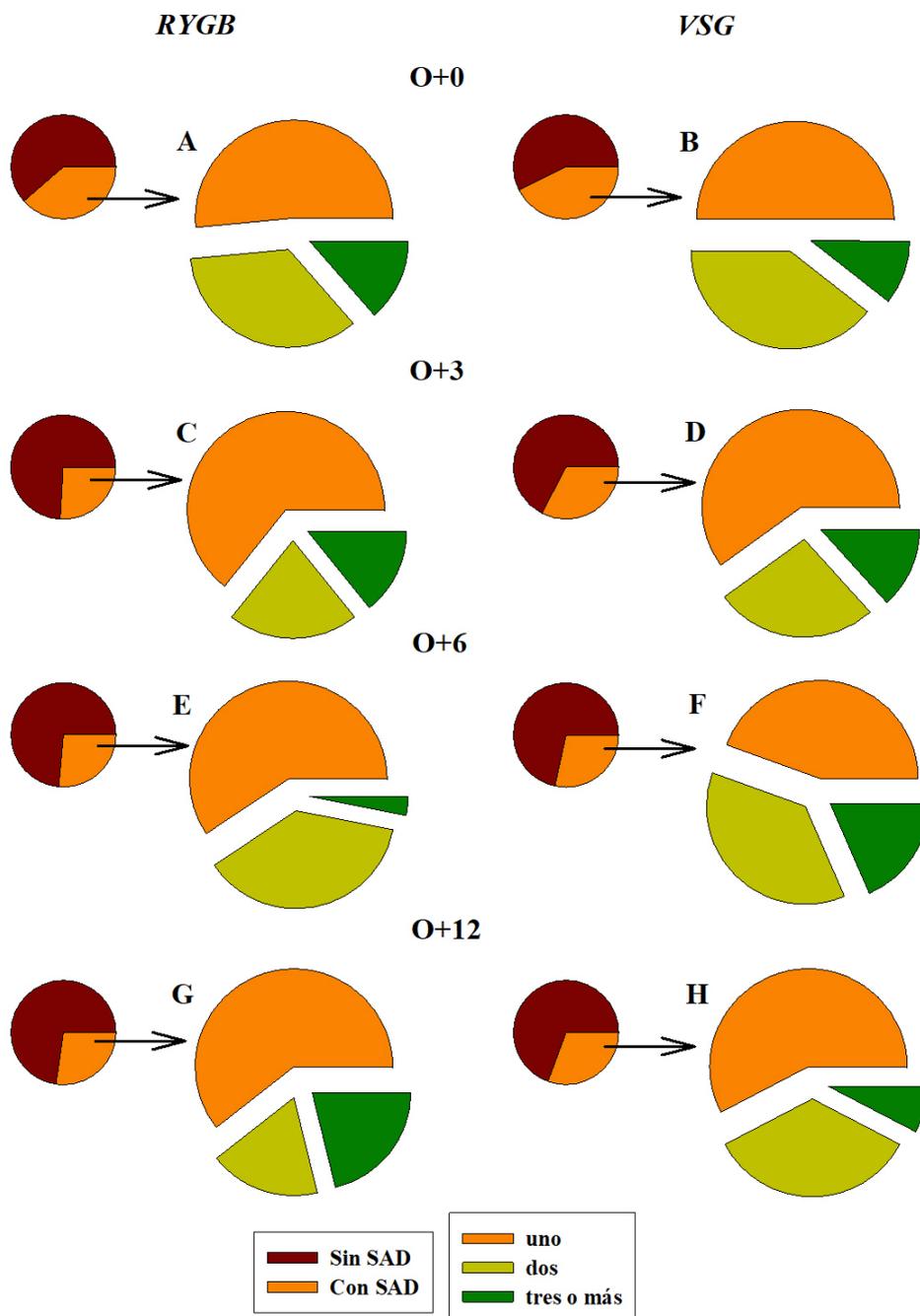


Figura 36. Tratamiento con ansiolíticos y/o antidepresivos de los pacientes con obesidad y de los pacientes operados con síndrome ansioso-depresivo, según el tipo de cirugía bariátrica. Número de fármacos prescritos en pacientes que serán sometidos a (A) RYGB y (B) VSG, y operados de (C) RYGB y (D) VSG, 3 meses, (E) RYGB y (F) VSG, 6 meses, y (G) RYGB y (H) VSG, 12 meses después de la cirugía bariátrica. RYGB, baipás gástrico en Y de Roux; SAD, síndrome ansioso-depresivo; VSG, gastrectomía vertical en manga; O+0, pacientes con obesidad antes de la cirugía bariátrica; O+3, pacientes 3 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+6, pacientes 6 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+12, pacientes 12 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica. Patología: no+0 = 155;168, no+3 = 92;109, no+6 = 95;121, no+12 = 85;121. Tratamiento: no+0 = 65;66, no+3 = 28;30, no+6 = 32;27, no+12 = 33;26.

4.2. Análisis Sanguíneos

Debido a la idiosincrasia de los distintos tipos de cirugía bariátrica, es necesario un seguimiento completo y periódico de los pacientes después de la cirugía para evitar déficits nutritivos o vitamínicos, ajustar o retirar la medicación de patologías asociadas a la obesidad o de tratamientos dosis-peso y comprobar si existen complicaciones postquirúrgicas, entre otros problemas. Para una correcta evaluación de las modificaciones provocadas por la cirugía bariátrica, se debe conocer el estado de salud inicial de los pacientes obesos y comprobar si la cirugía normaliza los parámetros alterados por la obesidad a valores similares a los de personas sanas y normopeso. Por ello, se analizan distintos parámetros de biometría hemática y bioquímica durante la obesidad y tras la cirugía bariátrica en contraposición a pacientes sanos normopeso. Los datos obtenidos se muestran a continuación.

4.2.1. Metabolismo de los Glúcidos

El exceso de peso se relaciona con alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono, por ello entre los parámetros analizados se incluyen la glucemia, la hemoglobina glicosilada, así como los niveles séricos de insulina y péptido C; además de calcular determinados índices relacionados. Los resultados obtenidos se detallan a continuación.

La glucemia de los pacientes con obesidad es significativamente superior a los niveles de los controles. Tres meses después de la cirugía, la glucemia se reduce, alcanzándose valores similares a los de los controles (Figura 37A). La *HbA1c* también es mayor en la obesidad en comparación al grupo control, y aunque sus niveles ya se reducen 3 meses después de la cirugía, las diferencias no dejan de ser estadísticamente significativas con respecto a los controles hasta 12 meses después (Figura 37B). En la Figura 37C, se observa como la insulinemia está significativamente elevada en los pacientes con obesidad, aumentando aún más a los 3 meses de la cirugía y normalizándose a los 12 meses. El índice *HOMA-IR* de resistencia a la insulina aumenta significativamente con la obesidad y va disminuyendo gradualmente tras la cirugía bariátrica, significativamente 12 meses después, pero sin alcanzar los valores de los sujetos control (Figura 37D).

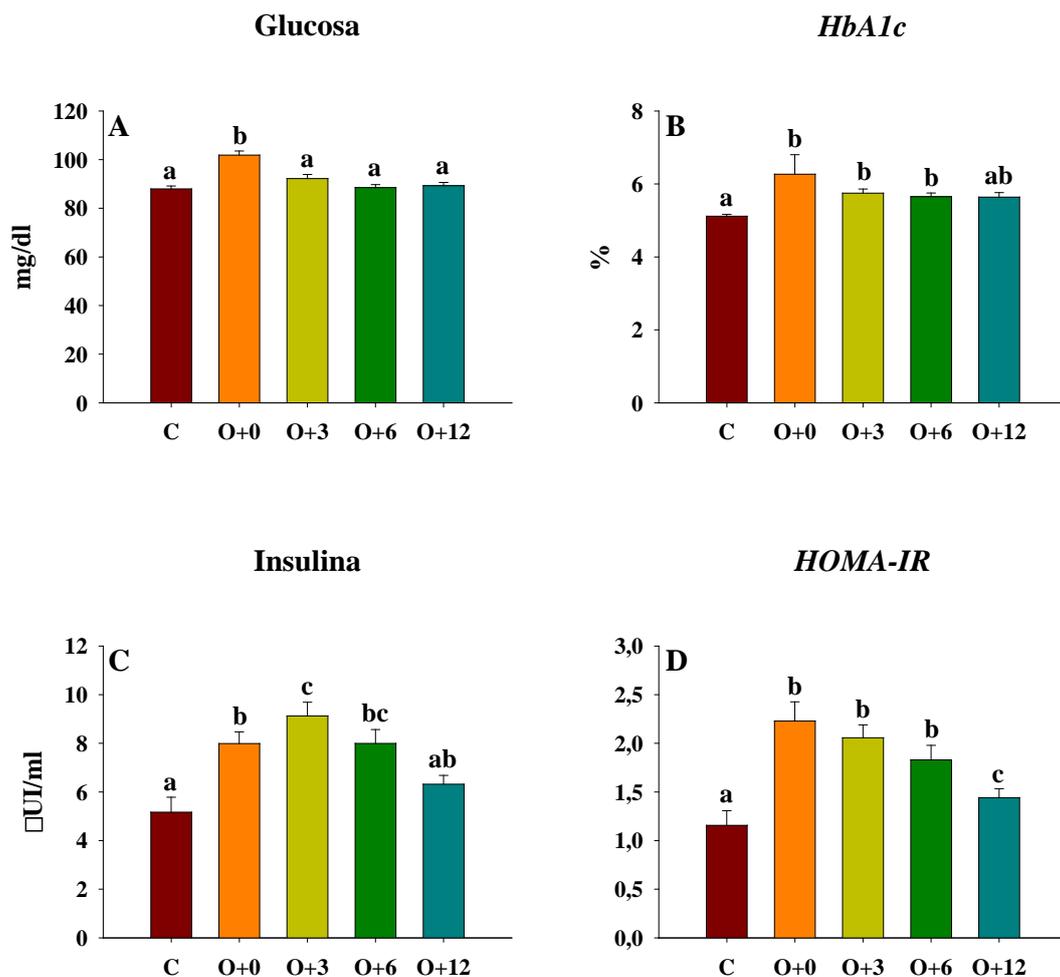


Figura 37. Metabolismo de los glúcidos de los participantes en este estudio. (A) Glucemia basal, (B) hemoglobina glicosilada, (C) insulina basal e (D) índice de resistencia a la insulina de los sujetos control, de los pacientes con obesidad y de los pacientes operados, 3, 6 y 12 meses después de la cirugía bariátrica (media \pm EEM). *HbA1c*, hemoglobina glicosilada; *HOMA-IR*, índice de resistencia a la insulina; C, sujetos control; O+0, pacientes con obesidad antes de la cirugía bariátrica; O+3, pacientes 3 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+6, pacientes 6 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+12, pacientes 12 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica. $n_C = 27 - 51$, $n_{O+0} = 191 - 290$, $n_{O+3} = 76 - 205$, $n_{O+6} = 81 - 240$, $n_{O+12} = 75 - 227$. Las diferencias se evaluaron mediante ANOVA de una vía con pruebas *post hoc* de Kruskal-Wallis (método de Dunn). $p < 0,05$ se considera estadísticamente significativo. Letras distintas sobre las barras indican diferencias significativas entre los grupos de estudio.

Los resultados obtenidos muestran la misma tendencia a los obtenidos en otros estudios, donde los niveles de glucemia, *HbA1c*, insulina y *HOMA-IR* (139, 143, 145, 150, 153, 159, 160, 165, 166) disminuyen significativamente tras la cirugía bariátrica; sin embargo, la reducción obtenida en este estudio es menos marcada. La diferencia entre los resultados aquí mostrados y los descritos en otros estudios puede estar relacionada con las características prequirúrgicas de los pacientes, la duración del seguimiento tras la cirugía bariátrica, las diferencias socio-económicas de los participantes en los diferentes estudios y la disparidad en los protocolos o en la metodología de las investigaciones. Por ejemplo, se sabe que un menor nivel cultural y/o educativo, como bajos

ingresos o inferior posición laboral están directamente relacionados con la obesidad y la DM2 (167), sin embargo, en este trabajo no se dispone de datos sobre el estatus socioeconómico de los pacientes. Considerando el tratamiento antidiabético prequirúrgico, la reducción de número de fármacos postquirúrgicos prescritos, la remisión de la DM2 y las determinaciones analíticas aquí mostradas, se puede afirmar que la cirugía bariátrica, tal y como se esperaba, normaliza o mejora la homeostasis de la glucosa aumentando la sensibilidad a la insulina.

En general, se puede afirmar que en los 6 primeros meses tras la cirugía bariátrica cuanto mayor sea la variación de los parámetros antropométricos analizados menor será la glucemia, la insulinemia y la *HbA1c*. El metaanálisis de Buchwald *et al.* (153) y la revisión de Batterham *et al.* (114) indican que la resolución o mejoría de la DM2 está relacionada con la pérdida de peso; sin embargo, también plantean la hipótesis de que estos parámetros no estén estrechamente relacionados, ya que las manifestaciones clínicas de la DM2 pueden desaparecer totalmente pocos días después de la cirugía bariátrica, antes de que haya una pérdida de peso significativa, y después del efecto del ayuno durante las horas previas y posteriores a la cirugía en el nivel sérico de glucosa. Estos resultados concuerdan con esta última hipótesis, a corto plazo no existe relación entre la pérdida de peso, de IMC, ni de masa grasa con los niveles séricos de glucosa, insulina y *HbA1c*; además, teniendo en cuenta los resultados presentados en apartados anteriores (ver apartado 4.1.1.2.1. Diabetes *Mellitus* tipo 2), en que se muestra que la reducción de la medicación antidiabética se produce de forma temprana, la normalización parcial o total del perfil glucémico tampoco es debida únicamente al tratamiento farmacológico.

Al igual que ocurre en otros estudios sobre las diferencias entre sexos (143) y la revisión de Wolfe *et al.* (168) sobre los distintos tipos de cirugías bariátricas no se encuentran diferencias en la glucemia, insulinemia ni en el *HOMA-IR* entre hombres y mujeres, ni entre el *RYGB* y la *VSG* en la variación de la glucemia y la *HbA1c*. Sin embargo, en esta tesis, los niveles de insulina están significativamente aumentados tras la gastrectomía respecto al baipás (datos no mostrados); este efecto podría ser debido a un mayor beneficio del baipás, a pesar de que no existen diferencias entre ambas cirugías en la resolución o mejora de la DM2, como se indicó anteriormente.

El péptido C es un producto de la proinsulina y se libera en cantidades equimolares junto a la insulina, siendo, además, fundamental para su correcto plegamiento (169-171). Además, se cree que posee un efecto hipoglucemiante independiente de la insulina (169, 170) y es un biomarcador de la actividad de las células β -pancreáticas (171). En el presente estudio, el péptido C está aumentado en los pacientes obesos. Tras la cirugía bariátrica, sus niveles descienden

significativamente un año después de la cirugía, pero no recuperan los valores de los controles (Figura 38). La disminución de los niveles circulantes de péptido C a los 12 meses de la cirugía bariátrica posiblemente nos indica una reducción de la sobreactividad de las células β -pancreáticas que ocurre durante la obesidad como respuesta al desequilibrio del metabolismo hidrocarbonado. A pesar de lo indicado anteriormente, no sigue exactamente la misma tendencia que la insulina sérica en el seguimiento tras la cirugía bariátrica, aunque sí muestra un patrón similar tras los 6 meses de la cirugía y hasta la finalización del estudio. Probablemente, estas discrepancias sean debidas a la técnica analítica y/o a que la vida media de la insulina es menor que la del péptido C (eliminación hepática vs. renal, respectivamente).

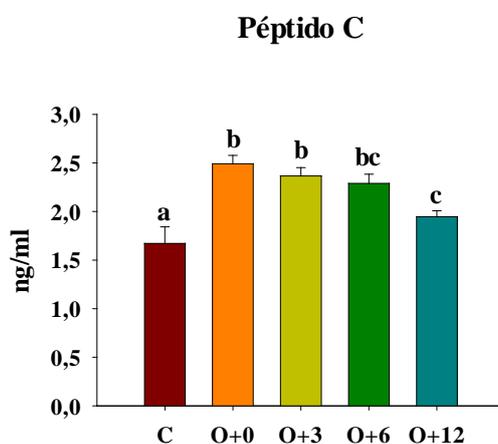


Figura 38. Valores del péptido C de los sujetos control, de los pacientes con obesidad y de los pacientes operados, 3, 6 y 12 meses después de la cirugía bariátrica (media \pm EEM). C, sujetos control; O+0, pacientes con obesidad antes de la cirugía bariátrica; O+3, pacientes 3 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+6, pacientes 6 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+12, pacientes 12 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica. $n_C = 51$, $n_{O+0} = 267$, $n_{O+3} = 110$, $n_{O+6} = 132$, $n_{O+12} = 132$. Las diferencias se evaluaron mediante ANOVA de una vía con pruebas *post hoc* de Kruskal-Wallis (método de Dunn). $p < 0,05$ se considera estadísticamente significativo. Letras distintas sobre las barras indican diferencias significativas entre los grupos de estudio.

La relación del péptido C con las variables antropométricas, tanto antes como después de la cirugía bariátrica, se desglosa en la Tabla 12 A diferencia de lo que ocurre con otros parámetros como la glucemia o la insulinemia, en los que no existe relación con los parámetros antropométricos (datos no mostrados), el péptido C está relacionado positivamente con el peso y el IMC, tanto antes de la cirugía como durante todo el seguimiento tras la misma.

Tabla 12. Correlaciones entre los niveles circulantes de péptido C y las variables antropométricas de los pacientes con obesidad y operados, 3, 6 y 12 meses después de la cirugía bariátrica.

	Péptido C							
	O+0		O+3		O+6		O+12	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Peso	0,249	< 0,001**	0,327	< 0,001**	0,348	< 0,001**	0,361	< 0,001**
IMC	0,237	< 0,001**	0,242	0,011*	0,335	< 0,001**	0,334	< 0,001**
Masa grasa	-0,058	0,417	0,119	0,257	0,195	0,044*	0,132	0,186

EIMCP, exceso de índice de masa corporal perdido; EPP, exceso de peso perdido; IMC, índice de masa corporal; O+0, pacientes con obesidad antes de la cirugía bariátrica; O+3, pacientes 3 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+6, pacientes 6 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+12, pacientes 12 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; r, coeficiente de correlación. n_{O+0} = 200 – 267, n_{O+3} = 93 – 108, n_{O+6} = 10 – 125, n_{O+12} = 102 – 124. Péptido C en ng/ml; Peso en kg; IMC en kg/m²; Masa grasa en %. Para analizar las relaciones se ha empleado la correlación de Spearman. p < 0,05 se considera estadísticamente significativo. *, p < 0,05; **, p < 0,001.

4.2.2. Perfil Lipídico

La dislipemia, relacionada con la obesidad a través de la resistencia a la insulina (168, 172) debido al exceso de masa grasa (168), se traduce en bajos niveles de *cHDL* (7, 160, 168, 172, 173), niveles elevados de triglicéridos (7, 168, 173) y aumento de la apolipoproteína B; aunque no es determinante, debido a la heterogeneidad de los estudios, los valores de *cLDL* pueden estar aumentados (168, 172). El perfil lipídico incluye la medición de las concentraciones séricas de diversos tipos de lípidos como triglicéridos, colesterol, *cHDL* y *cLDL* (7); además, para completar el estudio de los lípidos circulantes, se incluyen la apolipoproteína A y la apolipoproteína B, ya que están íntimamente relacionadas con el perfil lipídico y son, asimismo, marcadores de dislipemia (174-178). La apolipoproteína A es el principal componente proteico de las lipoproteínas de alta densidad (*HDL*) (174, 175). Además de ser un marcador de los niveles de *cHDL*, está fuertemente correlacionada con la disminución del riesgo cardiovascular (174). Por su parte, la apolipoproteína B es el componente proteico principal de las lipoproteínas de muy baja densidad (*VLDL*), lipoproteínas de densidad intermedia y *cLDL* (177). La apolipoproteína B es esencial en la unión del *cLDL* con su receptor (177, 178) para su absorción celular y degradación (178). Además, se cree que la apolipoproteína B es mejor marcador de riesgo cardiovascular que el colesterol total o los triglicéridos, debido a la variabilidad lipídica de las lipoproteínas de la apolipoproteína B (176, 177). A continuación, se analizan los resultados obtenidos en este estudio para estos parámetros sanguíneos.

Los niveles de triglicéridos están significativamente aumentados en los pacientes con obesidad antes de la cirugía bariátrica; 6 meses después de la cirugía, descienden significativamente normalizándose a los 12 meses (Figura 39). Resultados que coinciden con los mostrados en

estudios previos (139, 142, 145, 150, 159, 179, 180). Asimismo, al igual que en esta tesis (datos no mostrados), datos previos indican que no existen diferencias en la evolución de la trigliceridemia en función del tipo de cirugía bariátrica (122, 181).

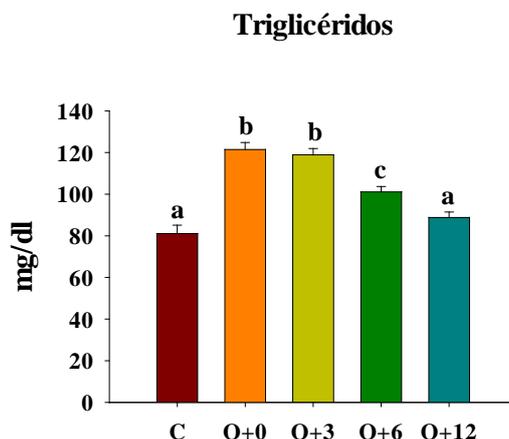


Figura 39. Niveles de triglicéridos de los sujetos control, de los pacientes con obesidad y de los pacientes operados, 3, 6 y 12 meses después de la cirugía bariátrica (media \pm EEM). C, sujetos control; O+0, pacientes con obesidad antes de la cirugía bariátrica; O+3, pacientes 3 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+6, pacientes 6 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+12, pacientes 12 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica. $n_C = 51$, $n_{O+0} = 283$, $n_{O+3} = 199$, $n_{O+6} = 224$, $n_{O+12} = 210$. Las diferencias se evaluaron mediante ANOVA de una vía con pruebas *post hoc* de Kruskal-Wallis (método de Dunn). $p < 0,05$ se considera estadísticamente significativo. Letras distintas sobre las barras indican diferencias significativas entre los grupos de estudio.

En este estudio, se encuentra que tanto valores de colesterol total en sangre (Figura 40A), como de *cHDL* (Figura 40B) y de *cLDL* (Figura 40C) son estadísticamente inferiores en los obesos y, tras la cirugía bariátrica, se elevan significativamente. Los niveles de *cLDL* y *cHDL* se normalizan a los 6 y 12 meses de la cirugía, respectivamente. El perfil lipídico, especialmente el *cLDL* y la apolipoproteína B, está muy influenciado por el tratamiento hipolipemiante; de hecho, se considera que tanto el *cLDL* como la apolipoproteína B y el colesterol no *HDL* son los mejores marcadores de la eficacia del tratamiento farmacológico (176, 177), por lo que para poder analizar correctamente el perfil lipídico y su evolución debe tenerse en cuenta que más del 34 % de los pacientes de este estudio toma medicación hipolipemiante antes de la cirugía bariátrica y que los requerimientos farmacológicos disminuyen de forma drástica a corto plazo tras la cirugía. Sin embargo, estudios previos sí observaron una disminución significativa de los niveles de colesterol circulantes tras la cirugía bariátrica (145, 150, 159), a diferencia de los resultados obtenidos en el presente estudio; sin embargo, otros estudios muestran resultados similares (142). Posiblemente, en los pacientes del presente estudio, el aumento del colesterol total y del *cLDL* tras la cirugía

bariátrica sea debido a la drástica reducción del tratamiento farmacológico para la dislipemia. También se ha observado que la cirugía bariátrica puede reducir la hiperlipidemia, incrementando los niveles de *cHDL* y reduciendo los de *cLDL* (156, 160, 165, 179, 180). El *cHDL* puede disminuir tras la cirugía bariátrica, sobre todo durante los 6 primeros meses (145, 156), para aumentar finalmente por encima del valor inicial (156, 160); esta potencial reducción es un fenómeno bien conocido tanto en cirugía bariátrica como en la pérdida de peso farmacológica y dietética, especialmente en restricción de la ingesta de grasa, que puede ser debido a un cambio cualitativo del *cHDL* que durante la obesidad está formado preferentemente por apolipoproteína E y durante la pérdida de peso pasa a componerse principalmente de apolipoproteína A que es más funcional (156, 179). Sin embargo, en esta tesis, tras la cirugía bariátrica los niveles séricos de *cHDL* aumentan en todos los tiempos de seguimiento, hasta normalizarse totalmente a la finalización del mismo.

Al año de la cirugía bariátrica, la evolución de los niveles circulantes de *cHDL* en varios estudios (139, 142, 145, 150, 159, 173) es similar a la obtenida en el presente trabajo. Además, cabe destacar que, al año de la cirugía bariátrica, el *cHDL* de los pacientes operados se normaliza totalmente. Este aumento en los niveles circulantes de *cHDL* puede relacionarse con la disminución de la trigliceridemia tras la cirugía; esta conclusión se respalda en la relación inversamente significativa entre los niveles circulantes de triglicéridos y el *cHDL* tras la cirugía bariátrica (Tabla 13).

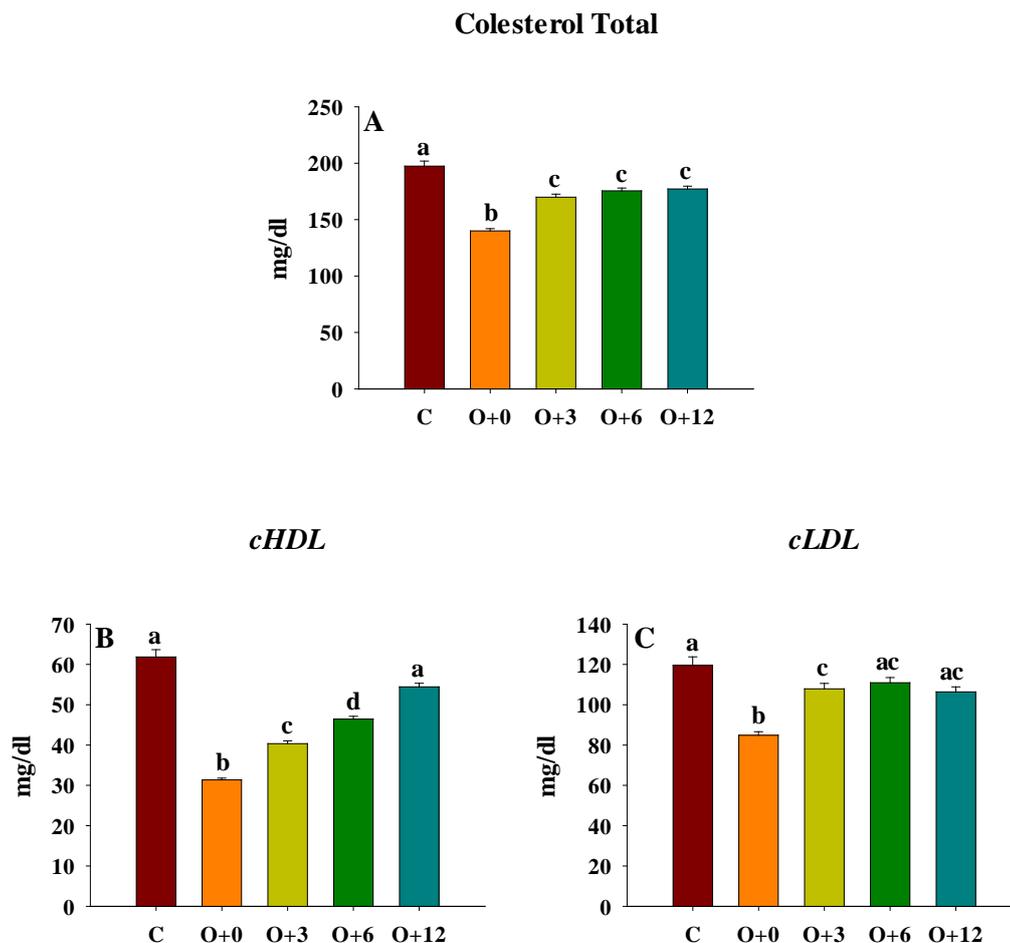


Figura 40. Niveles de lípidos séricos de los participantes en este estudio. (A) Colesterol total, (B) *cHDL* y (C) *cLDL* de los sujetos control, de los pacientes con obesidad y de los pacientes operados, 3, 6 y 12 meses después de la cirugía bariátrica (media \pm EEM). *cHDL*, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; *cLDL*, colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad. C, sujetos control; O+0, pacientes con obesidad antes de la cirugía bariátrica; O+3, pacientes 3 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+6, pacientes 6 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+12, pacientes 12 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica. $n_C = 50 - 51$, $n_{O+0} = 280 - 282$, $n_{O+3} = 156 - 197$, $n_{O+6} = 179 - 227$, $n_{O+12} = 171 - 213$. Las diferencias se evaluaron mediante ANOVA de una vía con pruebas *post hoc* de Kruskal-Wallis (método de Dunn). $p < 0,05$ se considera estadísticamente significativo. Letras distintas sobre las barras indican diferencias significativas entre los grupos de estudio.

Tabla 13. Correlación entre los niveles circulantes de triglicéridos y *cHDL* de los pacientes con obesidad y operados, 3, 6 y 12 meses después de la cirugía bariátrica.

	<i>cHDL</i>							
	O+0		O+3		O+6		O+12	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Triglicéridos	-0,055	0,385	-0,163	0,036*	-0,150	0,040*	-0,189	0,012*

cHDL, lipoproteínas de alta densidad; O+0, pacientes con obesidad antes de la cirugía bariátrica; O+3, pacientes 3 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+6, pacientes 6 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+12, pacientes 12 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; r, coeficiente de correlación. $n_{O+0} = 280$, $n_{O+3} = 165$, $n_{O+6} = 188$, $n_{O+12} = 176$. *cHDL* y Triglicéridos en mg/dl. Para analizar las relaciones se ha empleado la correlación de Spearman. $p < 0,05$ se considera estadísticamente significativo. *, $p < 0,05$.

Se analiza el perfil lipídico según el sexo, y se observa que entre los hombres y mujeres del grupo control no existen diferencias en el colesterol total; sin embargo, las mujeres con obesidad presentan niveles significativamente mayores que los hombres, manteniéndose estas diferencias hasta seis meses después de la cirugía (Figura 41). El estudio detallado de las diferencias según el sexo en el grupo de obesos debe tener en cuenta el tratamiento hipolipemiante y su evolución en hombres y mujeres, es decir, a mayor porcentaje de pacientes con tratamiento, menor colesterolemia. Se recuerda que la proporción de hombres a tratamiento para la dislipemia es mayor que la de mujeres, tanto antes como después de la cirugía bariátrica, lo que puede traducirse en diferencias entre sexos.

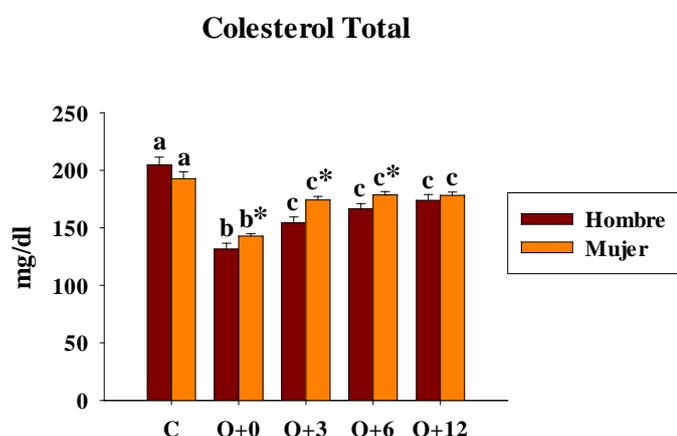


Figura 41. Colesterol total, según el sexo. Niveles séricos de colesterol total de los hombres y mujeres del grupo control, de los pacientes con obesidad y de los pacientes operados, 3, 6 y 12 meses después de la cirugía (media \pm EEM). C, sujetos control; O+0, pacientes con obesidad antes de la cirugía bariátrica; O+3, pacientes 3 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+6, pacientes 6 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+12, pacientes 12 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica. $n_C = 20; 31, n_{O+0} = 71; 211, n_{O+3} = 43; 154, n_{O+6} = 57; 170, n_{O+12} = 53; 160$. Las diferencias se evaluaron mediante ANOVA de dos vías con pruebas *post hoc* de Holm-Sidak. $p < 0,05$ se considera estadísticamente significativo. Letras distintas sobre las barras indican diferencias significativas a lo largo del tiempo dentro de cada sexo; *, indica diferencias significativas entre sexos en cada uno de los tiempos de estudio.

En la Figura 42 se observan las diferencias en la evolución de los niveles de colesterol total y de *cLDL* según el tipo de cirugía bariátrica; ambos parámetros muestran la misma tendencia. Antes de la cirugía bariátrica, sus valores son similares; sin embargo, 3 meses después de la misma, los pacientes sometidos a *RYGB* presentan valores tanto de colesterol total como de *cLDL* significativamente inferiores a los operados mediante *VSG*, manteniéndose estas diferencias a la finalización del estudio. Aunque estudios previos observaron que los niveles de colesterol total y de *cLDL* disminuyen tras la cirugía bariátrica, también presentaron valores superiores tras la *VSG*

en comparación con el *RYGB* (139, 145, 181) y, dado que, la cirugía bariátrica puede afectar a la absorción intestinal del colesterol, aumentando la actividad del receptor de lipoproteínas de baja densidad (*LDL*) hepático, los procedimientos malabsortivos pueden aumentar la actividad de este receptor más que las técnicas restrictivas y, por lo tanto, pueden tener mayor potencial para reducir los niveles de *cLDL* (111, 179). Además, en este trabajo no se observan diferencias en el nivel de *cHDL* entre el baipás y la gastrectomía (datos no mostrados), al igual que en lo publicado por otros autores (181). Varios estudios indican que los niveles circulantes de *cLDL* son menores tras el baipás que después de la gastrectomía (139, 145, 181), resultados coincidentes con los mostrados. Por todo ello, según los datos obtenidos, se puede afirmar que el *RYGB* es la técnica que normaliza en mayor medida el perfil lipídico; además, teniendo en cuenta que la disminución del tratamiento hipolipemiante es similar en ambas cirugías, la mejora se debe a la cirugía y no al tratamiento.

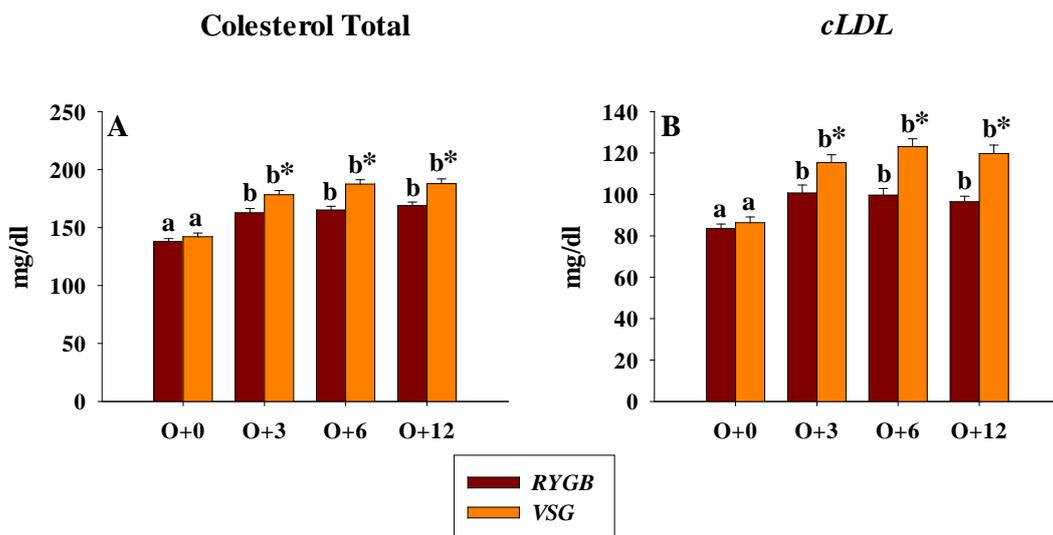


Figura 42. Niveles de colesterol total y *cLDL*, según el tipo de cirugía bariátrica. (A) Colesterol total y (B) *cLDL* de los pacientes con obesidad y de los pacientes operados, 3, 6 y 12 meses después del *RYGB* y de la *VSG* (media \pm EEM). *cLDL*, colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; *RYGB*, baipás gástrico en Y de Roux; *VSG*, gastrectomía vertical en manga; O+0, pacientes con obesidad antes de la cirugía bariátrica; O+3, pacientes 3 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+6, pacientes 6 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+12, pacientes 12 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica. $n_{O+0} = 135 - 145$, $n_{O+3} = 76 - 107$, $n_{O+6} = 86 - 122$, $n_{O+12} = 73 - 122$. Las diferencias se evaluaron mediante ANOVA de dos vías con pruebas *post hoc* de Holm-Sidak. $p < 0,05$ se considera estadísticamente significativo. Letras distintas sobre las barras indican diferencias significativas a lo largo del tiempo dentro de cada uno de los tipos de cirugía; *, indica diferencias significativas entre los tipos de cirugía bariátrica en cada uno de los tiempos de estudio.

Los niveles de apolipoproteína A están significativamente reducidos durante la obesidad; tras la cirugía bariátrica se elevan progresivamente hasta normalizarse 6 meses después (Figura 43A). La apolipoproteína B también presenta valores significativamente inferiores en obesos; sin

embargo, a los 3 meses de la cirugía bariátrica los niveles ya están normalizados, manteniéndose en rango hasta la finalización del estudio, pero mostrando una ligera tendencia a la disminución (Figura 43B).

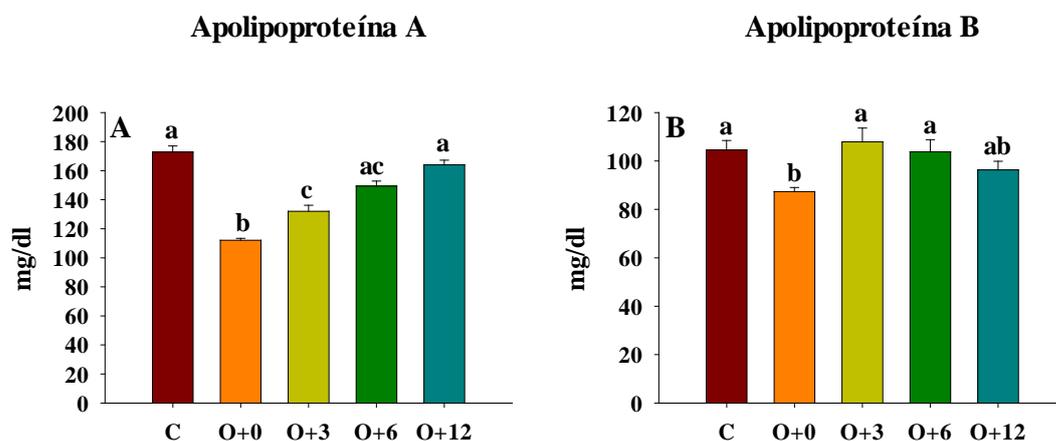


Figura 43. Valores basales de las apolipoproteínas. (A) Apolipoproteína A y (B) apolipoproteína B de los sujetos control, de los pacientes con obesidad y de los pacientes operados, 3, 6 y 12 meses después de la cirugía bariátrica (media \pm EEM). C, sujetos control; O+0, pacientes con obesidad antes de la cirugía bariátrica; O+3, pacientes 3 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+6, pacientes 6 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+12, pacientes 12 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica. $n_C = 50$, $n_{O+0} = 278$, $n_{O+3} = 36$, $n_{O+6} = 54$, $n_{O+12} = 77$. Las diferencias se evaluaron mediante ANOVA de una vía con pruebas *post hoc* de Kruskal-Wallis (método de Dunn). $p < 0,05$ se considera estadísticamente significativo. Letras distintas sobre las barras indican diferencias significativas entre los grupos de estudio.

Estudios previos indican que los niveles de apolipoproteína A disminuyen durante la obesidad (145, 174, 180) y que tras la cirugía bariátrica aumentan (150, 179, 182, 183), al igual que ocurre en el presente estudio. Es conocido que ni el tratamiento farmacológico ni las dietas hipocalóricas y/o bajas en colesterol modifican los niveles circulantes de *cHDL* ni de la apolipoproteína A, solo con ejercicio físico se consiguen aumentar dichos niveles (174). Según los datos obtenidos en esta tesis, tanto el aumento de *cHDL* como el de apolipoproteína A son significativos a los 3 meses de la cirugía bariátrica. A diferencia de lo que ocurre con la apolipoproteína A, algunos estudios indican que los niveles de la apolipoproteína B aumentan durante la obesidad (180) y disminuyen tras la cirugía bariátrica (179, 181-183), resultados opuestos a los obtenidos en este análisis.

También se decidió analizar si el tipo de cirugía bariátrica provoca diferencias en los niveles circulantes de las apolipoproteínas A y B. Según los datos obtenidos, no existen diferencias para la apolipoproteína A entre los dos tipos de cirugía en ninguno de los tiempos analizados (Figura 44A), resultados que tanto discrepan como coinciden con trabajos previos de otros grupos de investigación (145, 181, 182), lo que demuestra la heterogeneidad que existe a este respecto en los

estudios publicados; estas diferencias pueden ser debidas a la exclusión de dichos estudios de los pacientes con medicación hipolipemiante y/o a las características basales de los pacientes. Con respecto a los niveles séricos de la apolipoproteína B, aumentan tras la gastrectomía al cabo de 6 y 12 meses, mientras que no se observan cambios en los pacientes sometidos a baipás, a partir de los 6 meses de la cirugía (Figura 44B). Los niveles de apolipoproteína B se mantienen estables tras el baipás, resultados similares a los mostrados en otros estudios y divergentes con otros (150, 182, 183). Sin embargo, después de la gastrectomía, la apolipoproteína B aumenta significativamente, resultados opuestos a los mostrados en otros estudios en los que disminuye (181, 182). Además, según los datos obtenidos en esta tesis, el menor aumento de la apolipoproteína B tras el baipás respecto a la gastrectomía puede explicar la diferencia en los niveles de *cLDL* séricos tras el *RYGB* y la *VSG*.

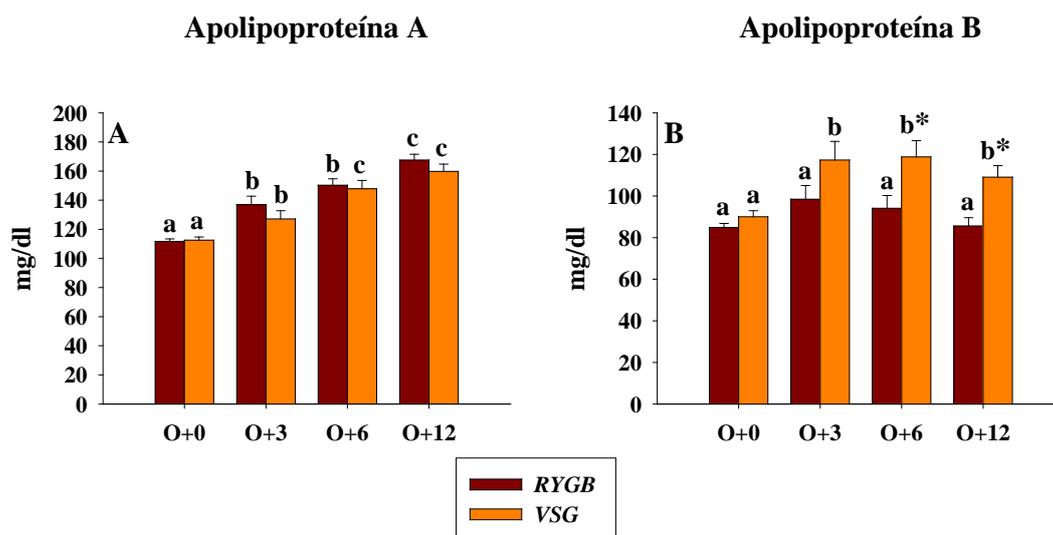


Figura 44. Apolipoproteína A y B, según el tipo de cirugía bariátrica. Niveles de (A) apolipoproteína A y (B) apolipoproteína B de los pacientes con obesidad y de los pacientes operados, 3, 6 y 12 meses después del *RYGB* y de la *VSG* (media \pm EEM). *RYGB*, baipás gástrico en Y de Roux; *VSG*, gastrectomía vertical en manga; O+0, pacientes con obesidad antes de la cirugía bariátrica; O+3, pacientes 3 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+6, pacientes 6 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+12, pacientes 12 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica. $n_{O+0} = 133 - 145$, $n_{O+3} = 18$, $n_{O+6} = 21 - 33$, $n_{O+12} = 35 - 42$. Las diferencias se evaluaron mediante ANOVA de dos vías con pruebas *post hoc* de Holm-Sidak. $p < 0,05$ se considera estadísticamente significativo. Letras distintas sobre las barras indican diferencias significativas a lo largo del tiempo dentro de cada uno de los tipos de cirugía; *, indica diferencias significativas entre los tipos de cirugía bariátrica en cada uno de los tiempos de estudio.

Además de los análisis ya mostrados, se quiso comprobar si existe relación entre las apolipoproteínas A y B, y los parámetros antropométricos y/o bioquímicos, y entre ellas. Según el análisis de los datos obtenidos, no existe relación entre la apolipoproteína A y los parámetros

antropométricos en ninguno de los tiempos de seguimiento (datos no mostrados), a diferencia de lo indicado por Carlsson *et al.* (183) que encuentran que está inversamente y directamente correlacionada con el peso y la pérdida de peso, respectivamente. Asimismo, la apolipoproteína B no está relacionada con los parámetros antropométricos prequirúrgicos ni con los postquirúrgicos hasta los 6 meses (datos no mostrados); sin embargo, a la finalización del seguimiento se relaciona directamente con el peso, el IMC y el porcentaje de masa grasa, e inversamente con el EPP y el EIMCP (Tabla 14).

Tabla 14. Correlaciones entre la apolipoproteína B y parámetros antropométricos de los pacientes operados, a los 12 meses de la cirugía bariátrica.

	Apolipoproteína B	
	r	p
Peso	0,262	0,026*
IMC	0,348	0,003*
Masa grasa	0,248	0,025*
EPP	-0,309	0,008*
EIMCP	-0,331	0,005*

EIMCP, exceso de IMC perdido; EPP, exceso de perdido; IMC, índice de masa corporal; r, coeficiente de correlación. n = 62 – 72. Apolipoproteína en mg/dl, Peso en kg, IMC en kg/m², Masa grasa, EPP y EIMCP en %. Para analizar las relaciones se ha empleado la correlación de Spearman. p < 0,05 se considera estadísticamente significativo. *, p < 0,05.

En la Tabla 15 se muestran las correlaciones de la apolipoproteína A y parámetros del perfil lipídico durante la duración del estudio. Antes de la cirugía bariátrica, la apolipoproteína A se relaciona con el colesterol total, el *cHDL* y los triglicéridos, y después de la cirugía bariátrica, se relaciona con los niveles circulantes de colesterol y de *cHDL*, a excepción de los 3 meses donde solo se relaciona con el *cHDL*. Resultados concordantes con la función de la apolipoproteína A. Asimismo, la apolipoproteína B se correlaciona con el colesterol y el *cLDL*, antes de la cirugía bariátrica y, tras la cirugía, con el colesterol, el *cLDL* y los triglicéridos, resultados lógicos teniendo en cuenta su función (Tabla 16). Maraninchi *et al.* (181) y la revisión de Sniderman *et al.* (176) muestran datos similares a los obtenidos en este estudio en relación a las correlaciones de las apolipoproteínas estudiadas con otros parámetros del perfil lipídico.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Tabla 15. Correlación entre el perfil lipídico y la apolipoproteína A de los pacientes con obesidad y de los pacientes operados, 3, 6 y 12 meses después de la cirugía bariátrica.

	Apolipoproteína A							
	O+0		O+3		O+6		O+12	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Colesterol total	0,268	< 0,001**	0,138	0,422	0,275	0,046*	0,230	0,046*
cLDL	0,064	0,290	-0,011	0,950	0,058	0,688	0,040	0,732
cHDL	0,773	< 0,001**	0,704	< 0,001**	0,767	< 0,001**	0,608	< 0,001**
Triglicéridos	0,154	< 0,010**	-0,118	0,494	0,168	0,228	0,083	0,477

cHDL, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; *cLDL*, colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; O+0, pacientes con obesidad antes de la cirugía bariátrica; O+3, pacientes 3 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+6, pacientes 6 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+12, pacientes 12 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; r, coeficiente de correlación. $n_{O+0} = 205 - 278$, $n_{O+3} = 27 - 33$, $n_{O+6} = 39 - 48$, $n_{O+12} = 62 - 72$. Apolipoproteína A; Colesterol total; *cHDL*, *cLDL* y Triglicéridos en mg/dl. Para analizar las relaciones se ha empleado la correlación de Spearman. $p < 0,05$ se considera estadísticamente significativo. *, $p < 0,05$; **, $p < 0,001$.

Tabla 16. Correlación entre el perfil lipídico y la apolipoproteína B de los pacientes con obesidad y de los pacientes operados, a los 3, 6 y 12 meses de la cirugía bariátrica.

	Apolipoproteína B							
	O+0		O+3		O+6		O+12	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Colesterol total	0,782	< 0,001**	0,628	< 0,001**	0,871	< 0,001**	0,856	< 0,001**
cLDL	0,735	< 0,001**	0,693	< 0,001**	0,883	< 0,001**	0,856	< 0,001**
cHDL	0,081	0,181	-0,058	0,739	0,085	0,554	0,021	0,856
Triglicéridos	0,381	< 0,001	0,447	0,006*	0,439	0,001*	0,478	< 0,001**

cHDL, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; *cLDL*, colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; O+0, pacientes con obesidad antes de la cirugía bariátrica; O+3, pacientes 3 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+6, pacientes 6 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+12, pacientes 12 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; r, coeficiente de correlación. $n_{O+0} = 205 - 278$, $n_{O+3} = 27 - 33$, $n_{O+6} = 39 - 48$, $n_{O+12} = 62 - 72$. Apolipoproteína B, Colesterol total, *cHDL*, *cLDL* y Triglicéridos en mg/dl. Para analizar las relaciones se ha empleado la correlación de Spearman. $p < 0,05$ se considera estadísticamente significativo. *, $p < 0,05$; **, $p < 0,001$.

Como ya se ha indicado, en varios de los parámetros lipídicos, como en el colesterol total, el *cLDL* o la apolipoproteína B, existen diferencias con otros estudios. Se cree que estas divergencias pueden ser debidas a la medicación hipolipemiente, ya que un significativo porcentaje de pacientes con obesidad están a tratamiento para la dislipemia, según los datos aportados, en comparación con lo indicado por otros autores. Un ejemplo de esto se puede observar en el estudio de Coupaye *et al.* (159), donde solo el 18 % de los pacientes obesos toma medicación hipolipemiente frente a más del 34 % de los pacientes del presente estudio, sin embargo, al año de la cirugía, está a tratamiento el 5 % vs 10 %, respectivamente; así como en el estudio en mujeres de Heffron *et al.* (145), en el que las participantes no toman tratamiento hipolipemiente.

4.2.3. Perfil Hepático

La función hepática es compleja ya que el hígado es el responsable de numerosas funciones como la absorción, metabolismo, conjugación y excreción de diversas sustancias endógenas y exógenas; además, de desempeñar funciones inmunológicas (184). Las transaminasas (*GOT* (aspartato aminotransferasa), *GPT* (alaninoamino transferasa) y *GGT* (glutamil transpeptidasa) (185), la bilirrubina (184) y la fosfatasa alcalina (186) facilitan información sobre la función del hígado y mediante su análisis se puede detectar, diagnosticar y estimar la gravedad de la enfermedad hepática (184-186). La *GOT* (186) y la *GPT* son marcadores de necrosis hepatocelular, siendo la *GPT* más específica que la *GOT* ya que está confinada en el hígado (185, 186), mientras que la *GOT* se encuentra en hígado, músculo esquelético, músculo cardíaco, riñones y células sanguíneas. La *GGT* y la fosfatasa alcalina son marcadores de colestasis (186); además, la fosfatasa también es un marcador de formación ósea (187). Mientras que la bilirrubina proporciona información sobre la función de captación, conjugación y excreción hepática (184). El perfil hepático de los pacientes con obesidad, de los pacientes operados y controles participantes en el presente estudio se especifica a continuación.

El perfil de las transaminasas del grupo control y de los pacientes con obesidad es similar para *GOT*, *GPT* y *GGT*; así como su evolución tras la cirugía bariátrica. Los niveles prequirúrgicos están significativamente elevados respecto a los del grupo control y se normalizan ya 3 meses después de la cirugía (Figura 45A, Figura 45B y Figura 45C). Al igual que indican algunos autores y a diferencia de lo que muestran otros (140, 188), las transaminasas de los pacientes obesos del presente estudio están elevadas y, en consonancia con estos resultados, presentan una mejora significativa tras la cirugía, aunque en algunos no obtienen dicha mejora hasta 12 meses después (140, 142, 156, 188-190). Por ello, se cree que los pacientes con obesidad tienen alterada la función hepática y, al igual que el metabolismo de los carbohidratos, parece que tres meses después de la cirugía bariátrica se normaliza.

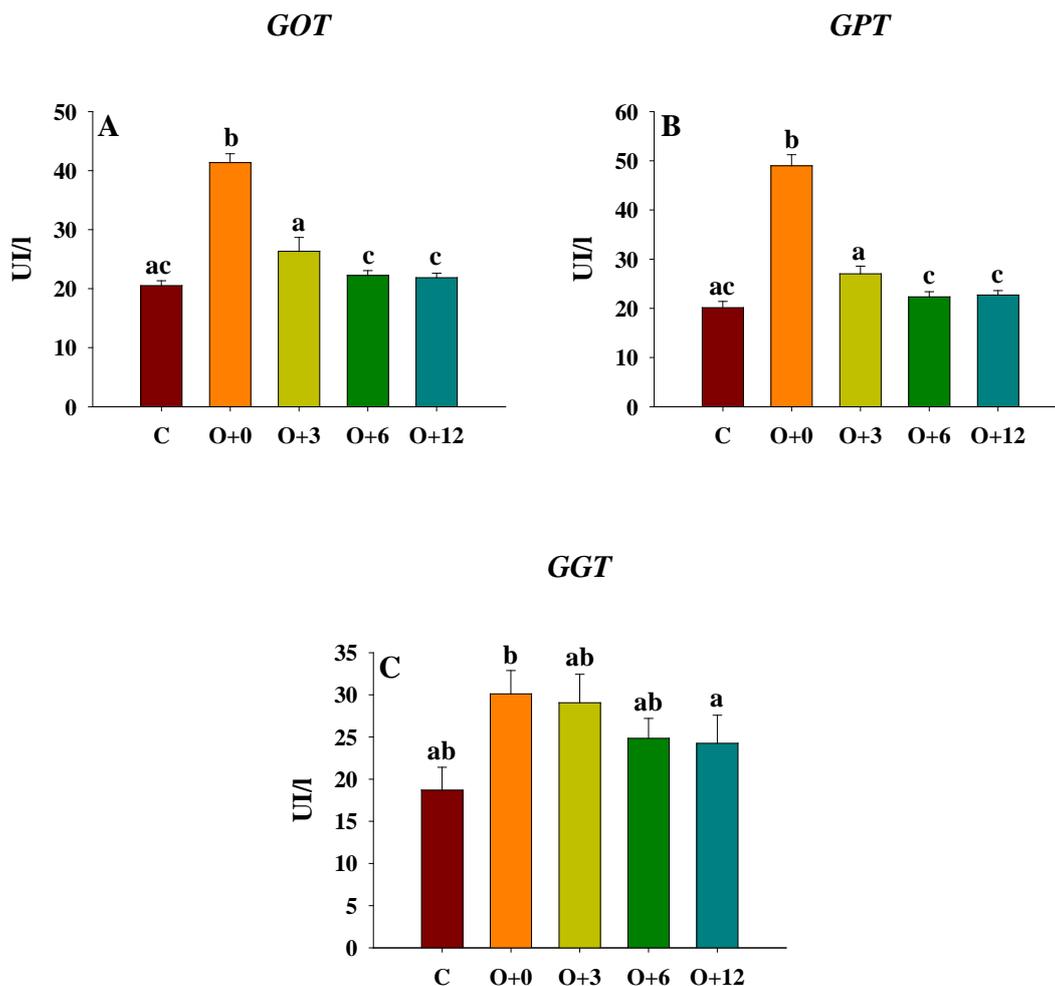


Figura 45. Niveles séricos de las transaminasas hepáticas. (A) *GOT* (B) *GPT* y (C) *GGT* de los sujetos control, de los pacientes con obesidad y de los pacientes operados, 3, 6 y 12 meses después de la cirugía bariátrica (media \pm EEM). *GGT*, glutamil transpeptidasa; *GOT*, aspartato aminotransferasa; *GPT*, alaninoamino transferasa; C, sujetos control; O+0, pacientes con obesidad antes de la cirugía bariátrica; O+3, pacientes 3 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+6, pacientes 6 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+12, pacientes 12 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica. $n_C = 28 - 46$, $n_{O+0} = 279 - 281$, $n_{O+3} = 170 - 203$, $n_{O+6} = 200 - 231$, $n_{O+12} = 186 - 216$. Las diferencias se evaluaron mediante ANOVA de una vía con pruebas *post hoc* de Kruskal-Wallis (método de Dunn). $p < 0,05$ se considera estadísticamente significativo. Letras distintas sobre las barras indican diferencias significativas entre los grupos de estudio.

Según algunos autores, antes de la cirugía, el IMC se correlaciona con *GOT*, *GPT* y *GGT* (188) y, además, los niveles elevados de *GPT* durante la obesidad se reducen con la pérdida de peso por intervenciones en el estilo de vida, pero no *GOT* ni *GGT* (185), por lo que sería de esperar que, con la pérdida de peso quirúrgico, los niveles de *GPT* se normalicen. En esta tesis, a los 3 meses de la cirugía no solo se normalizan los niveles de *GPT* sino también los de *GOT* y siguiendo, además, un patrón similar en toda la duración del estudio y se mantienen en valores normales hasta el final del seguimiento, relacionando dicha reducción con la mayor pérdida de peso que se produce en los primeros tres meses tras la cirugía y, además, siguen descendiendo con la pérdida

de peso que tiene lugar en los meses siguientes; y, si bien *GGT* también tiende a disminuir tras la cirugía, los cambios son mucho menos pronunciados y tardan más tiempo en ser significativos. A pesar de ello, no se encuentra relación entre las transaminasas y los parámetros antropométricos ni antes ni después de la cirugía (datos no mostrados), por lo que, probablemente, la mejora en *GOT* y *GPT* se deba a la mejora metabólica que existe a los 3 meses de la cirugía al igual que ocurría con la DM2.

Además, se comprueba si existe dimorfismo sexual en los niveles circulantes de las transaminasas. Según algunos autores, los hombres presentan niveles de transaminasas prequirúrgicas mayores que las mujeres (188); sin embargo, otros indican que los niveles de *GPT* en hombres con obesidad son superiores a los de mujeres con obesidad pero no encuentran diferencias en *GOT* y *GGT* (185). En este estudio, los niveles séricos de *GPT* y *GGT* prequirúrgicos de los hombres son significativamente mayores ($p < 0,05$), pero no ocurre así con *GOT* ($p = 0,302$); sin embargo, estas diferencias desaparecen a los 3 meses de la cirugía, manteniéndose así hasta la finalización del seguimiento (datos no mostrados). Estos datos apoyan la hipótesis de que los hombres se decantan por operarse cuando su estado de salud es peor que el de las mujeres.

Guan *et al.* (188) observaron que la prevalencia de los niveles elevados de transaminasas es mayor tras *RYGB*, mientras que en el presente estudio no existen diferencias estadísticamente significativas en los valores séricos de *GOT* y *GPT* entre los dos tipos de cirugía; sin embargo, *GGT* presenta niveles significativamente mayores en los pacientes sometidos a *VSG*, a los 3 y a los 12 meses de la cirugía (Figura 46). Aunque no existe diferencia en la pérdida de peso entre ambas cirugías, es posible que las diferencias de *GGT* sean debidas a que los pacientes sometidos a gastrectomía pierden menos masa grasa que los pacientes operados de baipás.

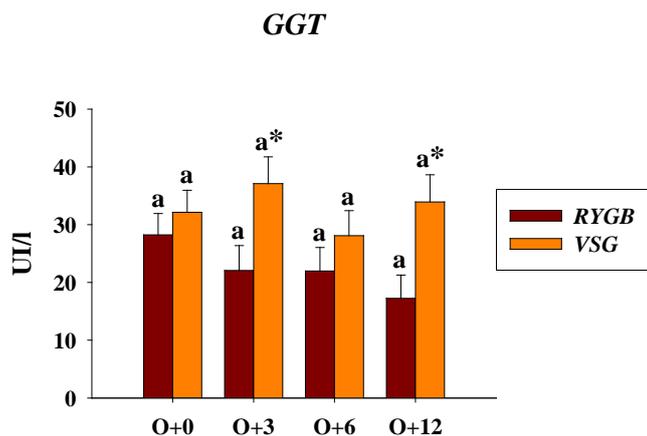


Figura 46. Niveles circulantes de la *GGT*, según el tipo de cirugía bariátrica. Niveles circulantes de *GGT* de los pacientes con obesidad y de los pacientes operados, 3, 6 y 12 meses después de la cirugía bariátrica (media \pm EEM). *GGT*, glutamil transpeptidasa; *RYGB*, baipás gástrico en Y de Roux; *VSG*, gastrectomía vertical en manga; O+0, pacientes con obesidad antes de la cirugía bariátrica; O+3, pacientes 3 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+6, pacientes 6 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+12, pacientes 12 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica. $n_{O+0} = 144;135$, $n_{O+3} = 106;92$, $n_{O+6} = 119;105$, $n_{O+12} = 121;88$. Las diferencias se evaluaron mediante *ANOVA* de dos vías con pruebas *post hoc* de Holm-Sidak. $p < 0,05$ se considera estadísticamente significativo. Letras distintas sobre las barras indican diferencias significativas entre los grupos de estudio. *, indica diferencias significativas entre los tipos de cirugía bariátrica en cada uno de los tiempos de estudio.

En pacientes con obesidad mórbida o con un elevado porcentaje de masa grasa abdominal los ultrasonidos no son especialmente sensibles ni fiables como técnica diagnóstica para el hígado graso debido a las propiedades intrínsecas de la técnica (191, 192). Antes de someterse a cirugía bariátrica, a los pacientes del presente estudio se les explora mediante ecografía abdominal pudiendo ser diagnosticados de diversas patologías como la esteatosis, pero debido a las dificultades de la técnica no es posible confirmar la correlación entre los niveles sistémicos de las transaminasas y la *NAFLD*.

Al igual que en la remisión de la DM2 y de la dislipemia, el daño hepático se resuelve mayoritariamente a los 3 meses de la cirugía. Por todo ello se puede afirmar que las comorbilidades metabólicas asociadas a la obesidad, como la DM2, la dislipemia y/o el daño hepático o potencial *NAFLD*, se solucionan en los primeros meses tras la cirugía bariátrica.

Otro marcador hepático, la fosfatasa alcalina está ligeramente aumentada durante la obesidad y sus niveles se incrementan todavía más 3 meses después de la cirugía bariátrica, manteniéndose en estos valores hasta el final del seguimiento (Figura 47). Resultados contrapuestos a los mostrados en otros estudios, en los que los niveles circulantes de fosfatasa alcalina tienden a disminuir tras la cirugía (140). Según la revisión de Lewis y Mohanty (191), un elevado porcentaje de pacientes con obesidad presentan daño hepático; esto explicaría parcialmente que los valores

de la fosfatasa alcalina fuesen mayores en los obesos, aunque el aumento también puede estar motivado por el déficit de vitamina D prequirúrgico y, tras la cirugía, posiblemente se deba al aumento del metabolismo óseo que provoca la pérdida de peso y al déficit de vitamina D, entre otros, ya que la fosfatasa es un subproducto de la degradación ósea y el incremento de dicha degradación está en relación con la ingesta inadecuada de calcio y de vitamina D y con la absorción del calcio para la normalización de sus niveles circulantes.

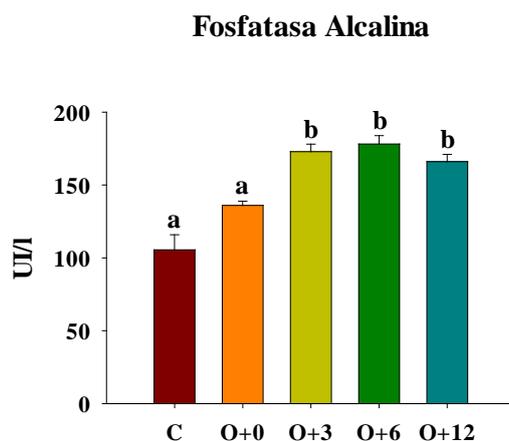


Figura 47. Fosfatasa alcalina sérica de los sujetos control, de los pacientes con obesidad y de los pacientes operados, 3, 6 y 12 meses después de la cirugía bariátrica (media \pm EEM). C, sujetos control; O+0, pacientes con obesidad antes de la cirugía bariátrica; O+3, pacientes 3 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+6, pacientes 6 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+12, pacientes 12 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica. $n_C = 17$, $n_{O+0} = 257$, $n_{O+3} = 180$, $n_{O+6} = 200$, $n_{O+12} = 184$. Las diferencias se evaluaron mediante ANOVA de una vía con pruebas *post hoc* de Kruskal-Wallis (método de Dunn). $p < 0,05$ se considera estadísticamente significativo. Letras distintas sobre las barras indican diferencias significativas entre los grupos de estudio.

Tras analizar la fosfatasa alcalina según el tipo de cirugía, se observa que a los 3 meses aumenta significativamente para ambas cirugías, pero al finalizar el seguimiento, tras el baipás continúa aumentada significativamente y sin significación tras la gastrectomía (Figura 48). Sin embargo, en el estudio prospectivo de Kalinowski *et al.* (193), la fosfatasa alcalina sérica a los 12 meses de la cirugía bariátrica aumenta tras el baipás y tiende a disminuir con la gastrectomía.

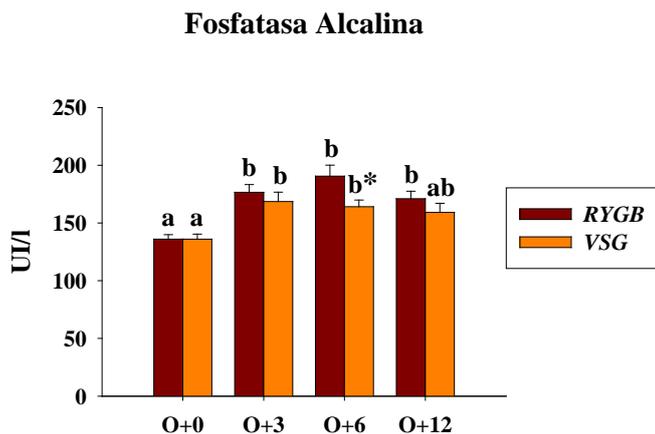


Figura 48. Niveles de fosfatasa alcalina, según el tipo de cirugía bariátrica, de los pacientes con obesidad y de los pacientes operados, 3, 6 y 12 meses después de la cirugía (media \pm EEM). *RYGB*, baipás gástrico en Y de Roux; *VSG*, gastrectomía vertical en manga; O+0, pacientes con obesidad antes de la cirugía bariátrica; O+3, pacientes 3 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+6, pacientes 6 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+12, pacientes 12 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica. $n_{O+0} = 129;128$, $n_{O+3} = 97;83$, $n_{O+6} = 106;94$, $n_{O+12} = 106;78$. Las diferencias se evaluaron mediante ANOVA de dos vías con pruebas *post hoc* de Holm-Sidak. $p < 0,05$ se considera estadísticamente significativo. Letras distintas sobre las barras indican diferencias significativas a lo largo del tiempo dentro de cada uno de los tipos de cirugía; *, indica diferencias significativas entre los tipos de cirugía bariátrica en cada uno de los tiempos de estudio.

Los niveles séricos de bilirrubina total no muestran diferencias significativas entre ninguno de los grupos objeto de estudio (Figura 49). Las modificaciones de la bilirrubina sérica tras la cirugía bariátrica es controvertida, mientras que algunos autores indican que aumenta significativamente a los 12 meses de la cirugía, otros autores, al igual que nosotros, no encuentran variaciones entre los niveles pre y postoperatorios (140, 189). Es posible que las diferencias entre resultados se deban a las características de los pacientes, al número de participantes en el estudio y/o a la técnica/calibración empleadas en los laboratorios que llevaron a cabo los análisis.

Se comprueba también si existen diferencias en la bilirrubina total, según el tipo de cirugía bariátrica, y se encuentra que, a los 12 meses de la cirugía, los pacientes sometidos a *VSG* presentan niveles de bilirrubina total significativamente elevados respecto a los niveles de los pacientes operados de *RYGB* (Figura 50). Resultados similares a los mostrados en el estudio de Kalinowski *et al.* (193) en el que la bilirrubinemia tiende a descender más tras el *RYGB*, a los 6 y 12 meses de la cirugía.

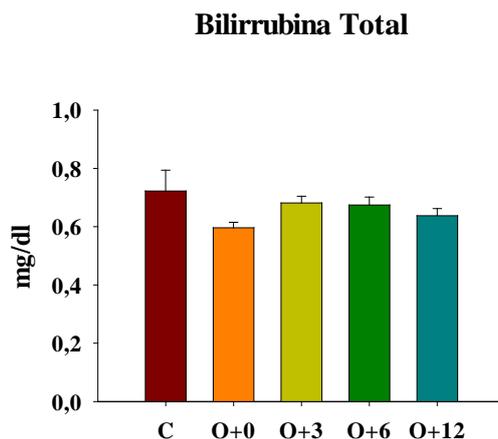


Figura 49. Valores basales de bilirrubina total de los sujetos control, de los pacientes con obesidad y de los pacientes operados, 3, 6 y 12 meses después de la cirugía bariátrica (media ± EEM). C, sujetos control; O+0, pacientes con obesidad antes de la cirugía bariátrica; O+3, pacientes 3 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+6, pacientes 6 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+12, pacientes 12 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica. $n_C = 23$, $n_{O+0} = 253$, $n_{O+3} = 142$, $n_{O+6} = 165$, $n_{O+12} = 167$. Las diferencias se evaluaron mediante ANOVA de una vía con pruebas *post hoc* de Kruskal-Wallis (método de Dunn). $p < 0,05$ se considera estadísticamente significativo. Letras distintas sobre las barras indican diferencias significativas entre los grupos de estudio.

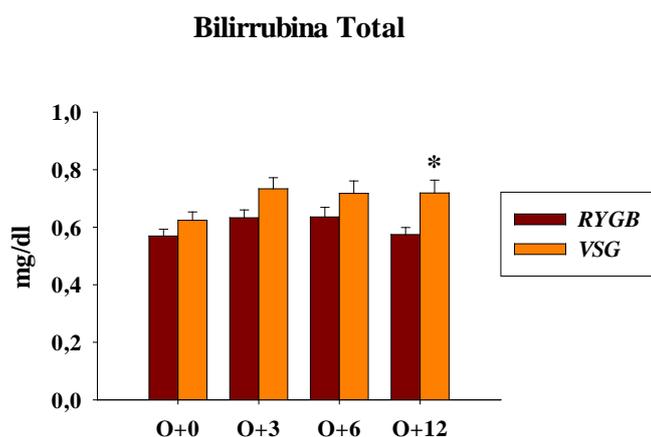


Figura 50. Niveles de bilirrubina total, según el tipo de cirugía bariátrica, de los pacientes con obesidad y de los pacientes operados, 3, 6 y 12 meses después de la cirugía (media ± EEM). RYGB, baipás gástrico en Y de Roux; VSG, gastrectomía vertical en manga; O+0, pacientes con obesidad antes de la cirugía bariátrica; O+3, pacientes 3 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+6, pacientes 6 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+12, pacientes 12 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica. $n_{O+0} = 129;124$, $n_{O+3} = 74;68$, $n_{O+6} = 87;78$, $n_{O+12} = 94;73$. Las diferencias se evaluaron mediante ANOVA de dos vías con pruebas *post hoc* de Holm-Sidak. $p < 0,05$ se considera estadísticamente significativo. *, indica diferencias significativas entre los tipos de cirugía bariátrica en cada uno de los tiempos de estudio.

4.2.4. Perfil Renal

Los niveles de urea (194), creatinina y el filtrado glomerular (195) son marcadores de la función renal (194, 195). La urea sérica y el filtrado glomerular se asocian con la ingesta de proteínas (194). La creatinina, generada por la masa muscular y la ingesta de proteínas, se utiliza

como estimación de la función renal y está inversamente relacionada con la tasa de filtrado glomerular (195, 196). En esta sección se exponen los resultados obtenidos para las variables del perfil renal.

Los niveles de urea en pacientes con obesidad presentan valores inferiores no significativos; a los 3 meses de la cirugía bariátrica, estos valores tienden a disminuir, incrementándose y normalizándose un año después de la cirugía (Figura 51A). Por su parte, los niveles de creatinina están significativamente disminuidos en los pacientes con obesidad y sus valores no se recuperan durante el año posterior a la cirugía bariátrica (Figura 51B), al igual que indican otros autores (142). Sin embargo, Navarro-Díaz *et al.* (197) no observaron diferencias en los niveles séricos de urea ni de creatinina entre sujetos con peso normal y con obesidad, pero al igual que en este estudio, los niveles de urea aumentaron 12 meses después de la cirugía bariátrica.

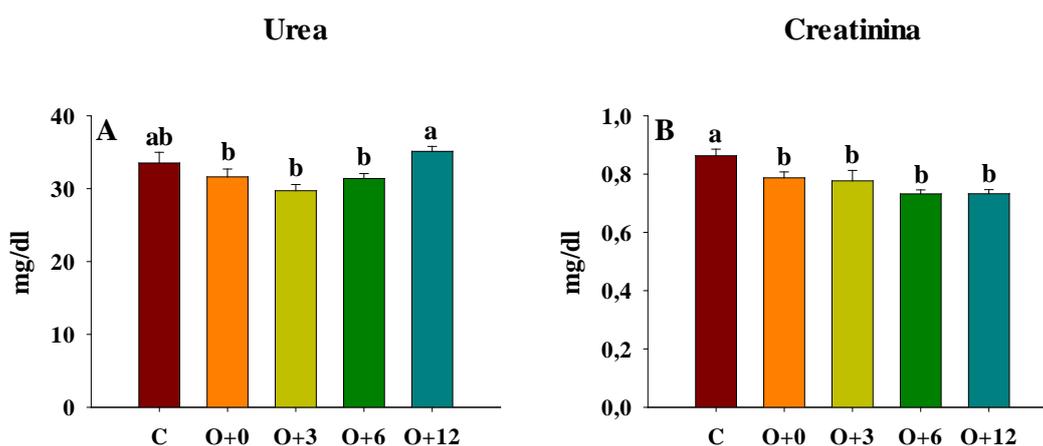


Figura 51. Niveles de urea y creatinina en sangre. (A) Urea y (B) creatinina sérica basal de los sujetos control, de los pacientes con obesidad y de los pacientes operados, 3, 6 y 12 meses después de la cirugía bariátrica (media \pm EEM). C, sujetos control; O+0, pacientes con obesidad antes de la cirugía bariátrica; O+3, pacientes 3 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+6, pacientes 6 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+12, pacientes 12 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; EEM, error estándar de la media. $n_C = 49 - 50$, $n_{O+0} = 281 - 282$, $n_{O+3} = 199 - 205$, $n_{O+6} = 233 - 236$, $n_{O+12} = 223 - 227$. Las diferencias se evaluaron mediante ANOVA de una vía con pruebas *post hoc* de Kruskal-Wallis (método de Dunn). $p < 0,05$ se considera estadísticamente significativo. Letras distintas sobre las barras indican diferencias significativas entre los grupos de estudio.

Los niveles séricos de creatinina son dependientes de la masa muscular (195, 198, 199) y se producen a un ritmo constante (198, 199), además también están influenciados por la ingesta de carne (194, 198, 199). Se sabe que durante la obesidad se produce un desajuste entre la masa grasa y la masa muscular, siendo mayor el exceso de masa grasa que el de masa magra (200, 201); además, algunos autores sugirieron un vínculo entre la pérdida de masa magra y la obesidad (200).

Investigaciones previas muestran una disminución significativa de la creatinina tras la cirugía bariátrica (159, 197, 202, 203) y, teniendo en cuenta que una de las principales deficiencias de macronutrientes tras la cirugía bariátrica es la malnutrición proteica (124), la tendencia descendente observada en los niveles de creatinina sérica tras la cirugía podría deberse, por una parte, a los cambios en la masa muscular y a la proporción entre la masa muscular y la masa grasa, y, por otra, a la disminución de la ingesta de proteínas, además de a la mejora de la función renal.

Se analiza como varían estos parámetros según el tipo de cirugía, y se comprueba que los niveles de creatinina a los 12 meses de la *VSG* son significativamente mayores que tras *RYGB* (Figura 52). Estos resultados pueden ser debidos, como ya se indicó anteriormente, a que el baipás es una técnica más malabsortiva que la gastrectomía, por lo que la asimilación de los nutrientes es menor; y aunque, tras someterse a baipás los pacientes operados presentan mayor EPP y EIMCP y menor porcentaje de masa grasa que tras la gastrectomía, se debería comprobar el equilibrio entre la masa muscular y la masa grasa.

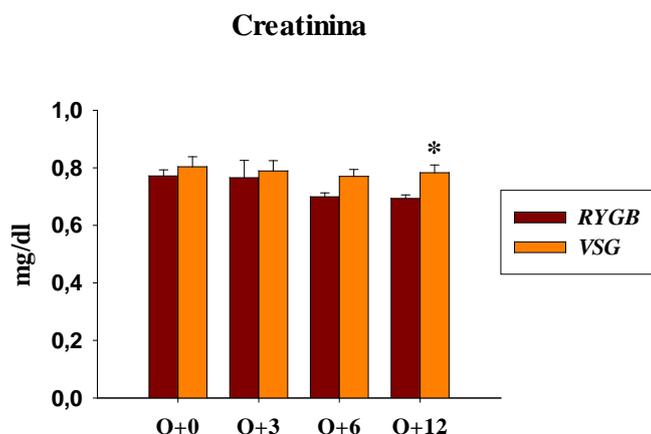


Figura 52. Creatinina sérica, según el tipo de cirugía bariátrica. Niveles séricos de creatinina de los pacientes con obesidad y de los pacientes operados, 3, 6 y 12 meses después del *RYGB* y de la *VSG* (media \pm EEM). *RYGB*, baipás gástrico en Y de Roux; *VSG*, gastrectomía vertical en manga; O+0, pacientes con obesidad antes de la cirugía bariátrica; O+3, pacientes 3 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+6, pacientes 6 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+12, pacientes 12 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica. $n_{O+0} = 144;137$, $n_{O+3} = 109;96$, $n_{O+6} = 127;109$, $n_{O+12} = 127;100$. Las diferencias se evaluaron mediante *ANOVA* de dos vías con pruebas *post hoc* de Holm-Sidak. $p < 0,05$ se considera estadísticamente significativo. *, indica diferencias significativas entre los tipos de cirugía bariátrica en cada uno de los tiempos de estudio.

Si se analizan los resultados del filtrado glomerular, se puede comprobar que es normal en todos los participantes del grupo control, sin embargo, un 8 % de los pacientes obesos presentan disminución en la filtración glomerular y este porcentaje va disminuyendo paulatinamente tras la cirugía bariátrica hasta llegar al 0,9 % un año después (Figura 53). Estos datos están en

consonancia con estudios previos que indican que la función renal mejora tras la cirugía bariátrica (159, 204), además, tras analizar los resultados obtenidos en esta tesis, se puede afirmar que la mejora de la función renal no varía según el tipo de cirugía bariátrica (datos no mostrados). Posiblemente, las comorbilidades relacionadas con la obesidad, como la DM2 y la HTA, y su resolución o mejora tras la cirugía bariátrica, están relacionadas con la mejora del filtrado glomerular de los pacientes, puesto que es conocido que la DM2 y la HTA provocan cambios estructurales y dinámicos en el sistema renal que provocan un descenso del filtrado glomerular (205-208).

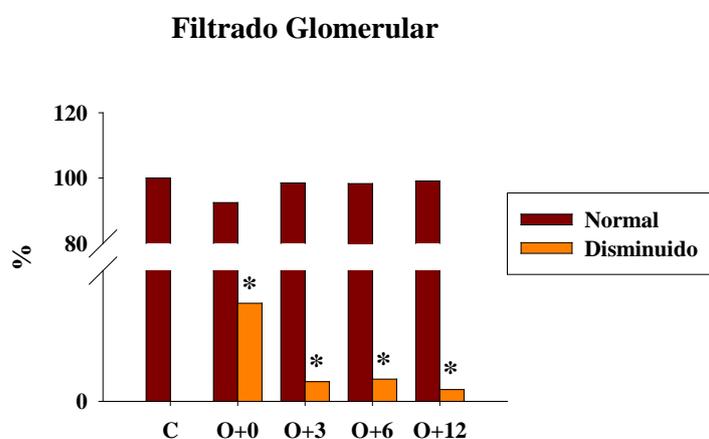


Figura 53. Filtrado glomerular de los sujetos control, de los pacientes con obesidad y de los pacientes operados, 3, 6 y 12 meses después de la cirugía bariátrica (media \pm EEM). C, sujetos control; O+0, pacientes con obesidad antes de la cirugía bariátrica; O+3, pacientes 3 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+6, pacientes 6 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+12, pacientes 12 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica. $n_C = 50$, $n_{O+0} = 280$, $n_{O+3} = 199$, $n_{O+6} = 234$, $n_{O+12} = 223$. Las diferencias se evaluaron mediante ANOVA de una vía con pruebas *post hoc* de Kruskal-Wallis (método de Dunn). $p < 0,05$ se considera estadísticamente significativo. *, indica diferencias significativas entre filtrado glomerular normal y disminuido en cada uno de los tiempos de estudio.

Tanto la tendencia a la reducción de los niveles circulantes de creatinina como la mejoría de la función renal podrían estar relacionadas con la reducción de la masa grasa y el aumento de la ratio entre la masa grasa y la masa magra, la disminución de la presión a nivel renal y la mejora o remisión de determinadas patologías como la DM2, la HTA y la dislipemia.

4.2.5. Perfil Proteico

Después de la cirugía bariátrica, la desnutrición proteica es una complicación potencialmente grave (124, 187) que puede promover el desarrollo de resistencia a la insulina. En el peripostoperatorio, niveles reducidos de proteínas se relacionan con el aumento del riesgo de infección y con la cicatrización deficiente de las heridas (209). La albúmina, proteína sintetizada en el hígado (210), se relaciona con numerosos procesos como enfermedades inflamatorias (187, 210) y hepáticas (184, 187), desnutrición proteica (186) o sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado (187). La albúmina sérica transporta muchas sustancias endógenas y exógenas como iones inorgánicos, ácidos grasos, bilirrubina, vitaminas, hormonas y fármacos, además de contribuir a la homeostasis de los líquidos (210). Teniendo en cuenta todo lo anterior se decidió analizar los niveles séricos de proteínas totales y de albúmina en los participantes de este estudio para comprobar la repercusión de la obesidad y de la cirugía bariátrica.

Los niveles de proteínas totales en suero aumentan rápidamente tras la cirugía bariátrica (Figura 54). Sin embargo, no es posible comparar dichos niveles con los de los sujetos normopeso ya que no se pudieron analizar, por lo que no se dispone de datos para poder concluir que ocurre en obesidad y tras la cirugía en relación al grupo control. Si se analizan los valores de la albúmina sérica se observa que están significativamente disminuidos en la obesidad y, aunque aumentan tras la cirugía bariátrica, sus niveles no se normalizan respecto a los controles (Figura 55). Tras la cirugía, estos resultados difieren de los obtenidos en otros estudios, en los que los niveles circulantes de proteínas disminuyen, o tienden a disminuir, o se mantienen y coinciden con otros, en los que los niveles de albúmina circulantes aumentan (125, 144, 159, 166, 187, 211). Lo que demuestra que a lo largo de la bibliografía existen muchas discrepancias que pueden ser debidas, entre otras cosas, a las diferencias basales de los participantes en los diferentes estudios, el tipo y la técnica quirúrgica, la técnica analítica y los rangos de referencia, la dieta tras la cirugía bariátrica e, incluso, a los suplementos. En el presente estudio, los pacientes operados no tienen prescritos suplementos proteicos.

Proteínas Totales

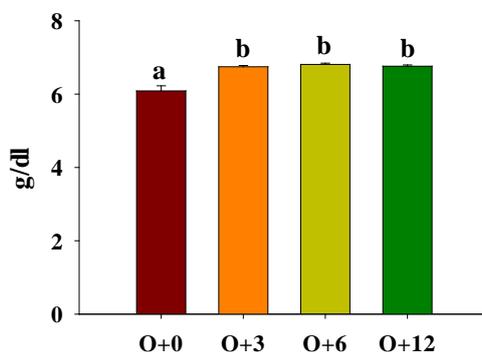


Figura 54. Niveles circulantes de proteínas totales de los pacientes con obesidad y de los pacientes operados, 3, 6 y 12 meses después de la cirugía bariátrica (media \pm EEM). O+0, pacientes con obesidad antes de la cirugía bariátrica; O+3, pacientes 3 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+6, pacientes 6 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+12, pacientes 12 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica. $n_{O+0} = 31$, $n_{O+3} = 152$, $n_{O+6} = 180$, $n_{O+12} = 148$. Las diferencias se evaluaron mediante ANOVA de una vía con pruebas *post hoc* de Kruskal-Wallis (método de Dunn). $p < 0,05$ se considera estadísticamente significativo. Letras distintas sobre las barras indican diferencias significativas entre los grupos de estudio.

Albúmina

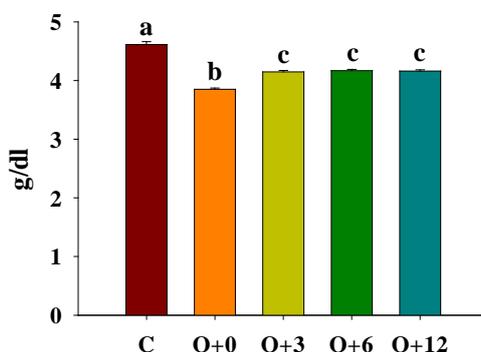


Figura 55. Valores séricos de albúmina de los sujetos control, de los pacientes con obesidad y de los pacientes operados, 3, 6 y 12 meses después de la cirugía bariátrica (media \pm EEM). C, sujetos control; O+0, pacientes con obesidad antes de la cirugía bariátrica; O+3, pacientes 3 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+6, pacientes 6 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+12, pacientes 12 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica. $n_C = 25$, $n_{O+0} = 257$, $n_{O+3} = 156$, $n_{O+6} = 203$, $n_{O+12} = 187$. Las diferencias se evaluaron mediante ANOVA de una vía con pruebas *post hoc* de Kruskal-Wallis (método de Dunn). $p < 0,05$ se considera estadísticamente significativo. Letras distintas sobre las barras indican diferencias significativas entre los grupos de estudio.

Son factores de riesgo de la hipoproteinemia postoperatoria la ingesta energética y proteica reducida, enfermedades intercurrentes y pérdida de peso extrema. La sintomatología de la deficiencia de proteínas se presenta como debilidad, disminución de la masa muscular, edema generalizado (115, 124, 126, 187), cabello quebradizo (115, 187), pérdida auditiva (126), úlceras por decúbito, depresión, fatiga e, incluso, en casos graves, sarcopenia y demencia (124). El

porcentaje de pacientes con obesidad de este estudio con hipoalbuminemia es del 16,73 %, cifra similar a la indicada en estudios previos (115, 212). Sin embargo, estudios anteriores de otros autores indican que el déficit prequirúrgico de proteínas en pacientes con obesidad aumenta significativamente tras la cirugía bariátrica (115, 209) y que la hipoalbuminemia es habitual en los pacientes sometidos a cirugía bariátrica (115, 126, 187), en contraposición con los datos obtenidos en esta tesis.

También se analizan los niveles circulantes de proteínas totales y de albúmina en relación al sexo y al tipo de cirugía bariátrica. Aunque algunos autores observaron diferencias en los niveles séricos de albúmina, según el sexo (210, 212, 213), en el presente estudio este efecto no está presente (datos no mostrados) y, al igual que los datos obtenidos en esta tesis (datos no mostrados), distintos estudios mostraron que independientemente del tipo de cirugía bariátrica, los niveles de albúmina son similares durante el seguimiento tras la cirugía bariátrica, al igual que el porcentaje de pacientes que presentan hipoalbuminemia (144, 193, 214).

La ratio albúmina/creatinina disminuida se asocia con un filtrado glomerular disminuido, además de con peor pronóstico en enfermedades cardiovasculares (215), por lo que se decidió evaluarla y los resultados obtenidos se muestran en la Figura 56. En los pacientes con obesidad dicha ratio está significativamente disminuida, valor que se corrige y se mantiene constante a partir de los 3 meses de la cirugía.

Asimismo, se comprueba si existen diferencias respecto al sexo observando que tanto en el grupo control como en obesidad y en los pacientes operados en todos los tiempos de seguimiento la ratio es significativamente mayor en mujeres; además, tras la cirugía bariátrica, en mujeres la ratio aumenta a los 3 meses para mantenerse durante todo el tiempo de estudio mientras que en hombres no se altera (Figura 57). Se analiza, también, que ocurre teniendo en cuenta el tipo de cirugía y se observa que solo aumenta dicha ratio tras el baipás, siendo, además, significativamente mayor a los 6 y a los 12 meses de la cirugía (Figura 58). Es decir, la recuperación de la ratio es mayor tras el *RYGB*.

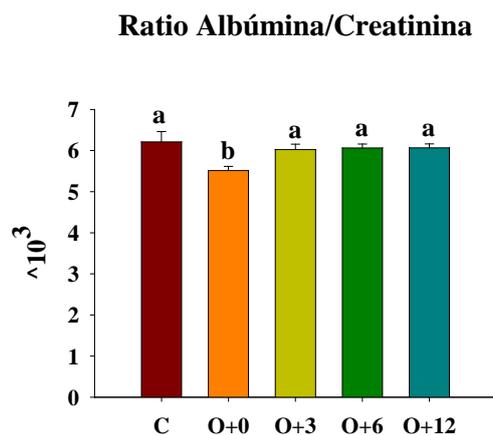


Figura 56. Ratio de la albúmina y la creatina séricas de los sujetos control, de los pacientes con obesidad y de los pacientes operados, 3, 6 y 12 meses después de la cirugía bariátrica (media \pm EEM). C, sujetos control; O+0, pacientes con obesidad antes de la cirugía bariátrica; O+3, pacientes 3 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+6, pacientes 6 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+12, pacientes 12 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica. $n_C = 24$, $n_{O+0} = 256$, $n_{O+3} = 155$, $n_{O+6} = 202$, $n_{O+12} = 186$. Las diferencias se evaluaron mediante ANOVA de una vía con pruebas *post hoc* de Kruskal-Wallis (método de Dunn). $p < 0,05$ se considera estadísticamente significativo. Letras distintas sobre las barras indican diferencias significativas entre los grupos de estudio.

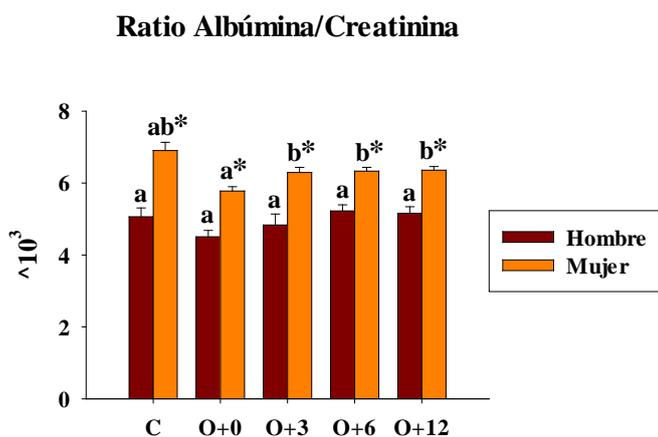


Figura 57. Ratio de la albúmina y la creatina séricas, según el sexo. Ratio albúmina/creatinina de los hombres y mujeres con obesidad y operados, 3, 6 y 12 meses después de la cirugía (media \pm EEM). C, sujetos control; O+0, pacientes con obesidad antes de la cirugía bariátrica; O+3, pacientes 3 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+6, pacientes 6 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+12, pacientes 12 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica. $n_C = 9;15$; $n_{O+0} = 58;199$, $n_{O+3} = 33;123$, $n_{O+6} = 49;153$, $n_{O+12} = 45;191$. Las diferencias se evaluaron mediante ANOVA de dos vías con pruebas *post hoc* de Holm-Sidak. $p < 0,05$ se considera estadísticamente significativo. Letras distintas sobre las barras indican diferencias significativas entre los grupos de estudio. *, indica diferencias significativas entre los tipos de cirugía bariátrica en cada uno de los tiempos de estudio.

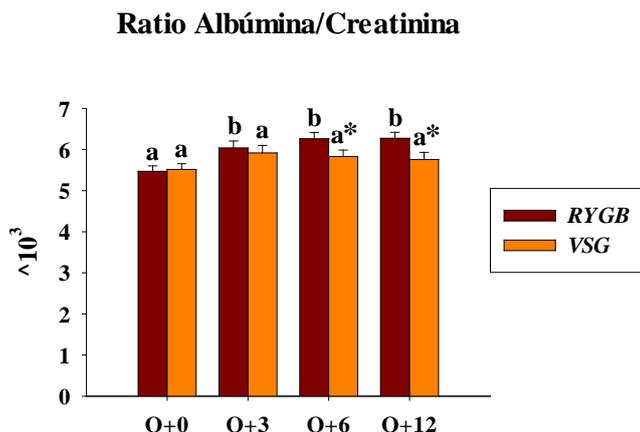


Figura 58. Ratio de la albúmina y la creatina séricas, según el tipo de cirugía bariátrica, de los pacientes con obesidad y de los pacientes operados, 3, 6 y 12 meses después de la cirugía (media \pm EEM). *RYGB*, baipás gástrico en Y de Roux; *VSG*, gastrectomía vertical en manga; O+0, pacientes con obesidad antes de la cirugía bariátrica; O+3, pacientes 3 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+6, pacientes 6 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+12, pacientes 12 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica. $n_{O+0} = 136;121$, $n_{O+3} = 83;73$, $n_{O+6} = 108;94$, $n_{O+12} = 111;75$. Las diferencias se evaluaron mediante ANOVA de dos vías con pruebas *post hoc* de Holm-Sidak. $p < 0,05$ se considera estadísticamente significativo. Letras distintas sobre las barras indican diferencias significativas entre los grupos de estudio. *, indica diferencias significativas entre los tipos de cirugía bariátrica en cada uno de los tiempos de estudio.

Como ya se ha indicado, el porcentaje de pacientes con filtrado glomerular disminuido aumenta con la obesidad y se reduce a los 3 meses de la cirugía bariátrica coincidiendo con el descenso y aumento de la ratio albúmina/creatinina, respectivamente, corroborando la mejora del perfil renal de los pacientes tras la cirugía bariátrica.

4.2.6. Ácido úrico

El ácido úrico, producido principalmente en el hígado (216), es el producto final del metabolismo de las purinas endógenas y de la dieta (194, 216). Niveles de ácido úrico séricos elevados y sostenidos en el tiempo conducen a la deposición de cristales de monosodio de urato en articulaciones, tendones y otros tejidos, desencadenando episodios recurrentes de inflamación aguda; esta deposición provoca la forma más común de artritis inflamatoria: la gota (216, 217). Además, la hiperuricemia se asocia con enfermedades renales (194, 216-218), hepáticas (219, 220) y cardiovasculares (194, 216), HTA (216-218), resistencia a la insulina (219-221), dislipemia (97, 217, 219, 220), marcadores proinflamatorios (219, 220), *NAFLD* y *SMet* (218). A continuación, se analiza la uricemia tanto en general como en relación al sexo y al tipo de la cirugía bariátrica.

Los pacientes con obesidad padecen hiperuricemia; tras la cirugía, los niveles de ácido úrico disminuyen, hasta normalizarse totalmente a los 6 meses (Figura 59). Otros autores muestran una evolución de la uricemia similar a la obtenida en esta tesis al año de la cirugía (142, 222).

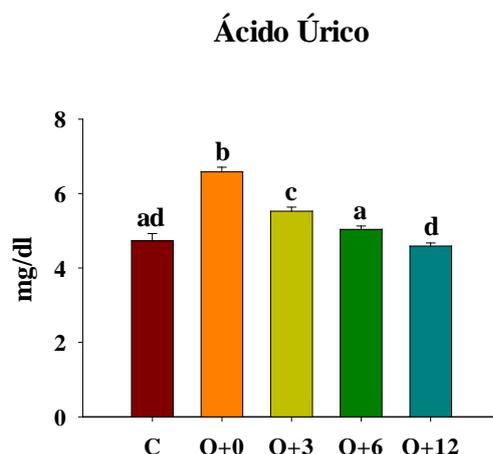


Figura 59. Valores séricos basales de ácido úrico de los sujetos control, de los pacientes con obesidad y de los pacientes operados, 3, 6 y 12 meses después de la cirugía bariátrica (media \pm EEM). C, sujetos control; O+0, pacientes con obesidad antes de la cirugía bariátrica; O+3, pacientes 3 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+6, pacientes 6 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+12, pacientes 12 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica. $n_C = 50$, $n_{O+0} = 282$, $n_{O+3} = 187$, $n_{O+6} = 216$, $n_{O+12} = 210$. Las diferencias se evaluaron mediante ANOVA de una vía con pruebas *post hoc* de Kruskal-Wallis (método de Dunn). $p < 0,05$ se considera estadísticamente significativo. Letras distintas sobre las barras indican diferencias significativas entre los grupos de estudio.

La obesidad es uno de los principales factores de riesgo de la hiperuricemia (217, 223), ya que el tejido adiposo secreta ácido úrico (224) y se reduce su incidencia tras la cirugía bariátrica (217), relacionándose además con el IMC (221, 225, 226). En el presente estudio los valores prequirúrgicos de ácido úrico no están correlacionados con la masa grasa y, tras la cirugía, siguen sin mostrar relación en ninguno de los tiempos del seguimiento; sin embargo, sí están relacionados con otros parámetros antropométricos pre y postquirúrgicos (Tabla 17).

En la Figura 60 se muestran los niveles de ácido úrico circulantes, según el sexo; tanto para los sujetos del grupo control como para los pacientes con obesidad y los pacientes operados existen diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres, siendo estos niveles inferiores en mujeres. Estos datos son coincidentes con estudios previos de otros investigadores que señalan que los niveles circulantes de ácido úrico son inferiores en mujeres tanto en controles como en obesos (220, 225, 226), y lo mismo ocurre en el porcentaje de pacientes que padecen hiperuricemia (220), al igual que ocurre en esta tesis en la que el porcentaje de hombres que padecen

hiperuricemia es significativamente mayor que el de mujeres tanto antes de la cirugía bariátrica como durante el seguimiento.

Tabla 17. Correlación de los niveles séricos de ácido úrico y los parámetros antropométricos de los pacientes con obesidad y operados, a los 3, 6 y 12 meses de la cirugía bariátrica.

	Ácido úrico							
	O+0		O+3		O+6		O+12	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Peso	0,298	< 0,001**	0,457	< 0,001**	0,475	< 0,001**	0,346	< 0,001**
IMC	0,240	< 0,001**	0,254	< 0,001**	0,349	< 0,001**	0,222	0,002*
Masa grasa	0,034	0,628	-0,051	0,551	-0,025	0,760	-0,062	0,469
EPP			-0,242	< 0,001**	-0,327	< 0,001**	-0,267	< 0,001**
EIMCP			-0,185	0,014*	-0,281	< 0,001**	-0,236	< 0,001**

EIMCP, exceso de índice de masa corporal perdido; EPP, exceso de peso perdido; IMC, índice de masa corporal; O+0, pacientes con obesidad antes de la cirugía bariátrica; O+3, pacientes 3 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+6, pacientes 6 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+12, pacientes 12 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; r, coeficiente de correlación. $n_{O+0} = 208 - 282$, $n_{O+3} = 139 - 175$, $n_{O+6} = 154 - 197$, $n_{O+12} = 141 - 197$. Ácido úrico en mg/dl; Peso en kg; IMC en kg/m^2 ; Masa grasa, EPP y EIMCP en %. Para analizar las relaciones se ha empleado la correlación de Spearman. $p < 0,05$ se considera estadísticamente significativo. *, $p < 0,05$; **, $p < 0,001$.

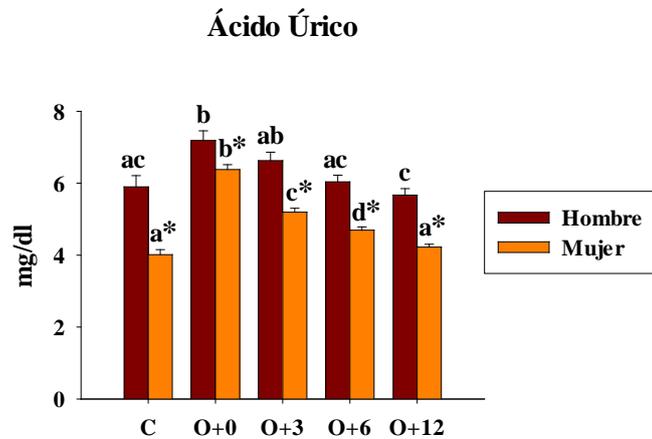


Figura 60. Ácido úrico, según el sexo. Niveles séricos de ácido úrico de los hombres y mujeres del grupo control, con obesidad y de los pacientes operados, 3, 6 y 12 meses después de la cirugía bariátrica (media \pm EEM). C, sujetos control; O+0, pacientes con obesidad antes de la cirugía bariátrica; O+3, pacientes 3 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+6, pacientes 6 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+12, pacientes 12 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica. $n_C = 19;31$, $n_{O+0} = 71;211$, $n_{O+3} = 43;144$, $n_{O+6} = 55;161$, $n_{O+12} = 53;157$. Las diferencias se evaluaron mediante ANOVA de dos vías con pruebas *post hoc* de Holm-Sidak. $p < 0,05$ se considera estadísticamente significativo. Letras distintas sobre las barras indican diferencias significativas a lo largo del tiempo dentro de cada sexo; *, indica diferencias significativas entre sexos para cada uno de los tiempos de estudio.

Como ocurría con otras determinaciones, la mejoría tanto de la uricemia como del porcentaje de pacientes con hiperglucemia se produce en los primeros meses tras la cirugía bariátrica. Han *et al.* (221) encontraron cierta relación entre los niveles circulantes de ácido úrico y la DM2, dicha

relación estaría solo mediada parcialmente por la obesidad sugiriendo la existencia de otros factores independientes que deberán ser estudiados más ampliamente, lo que apoyaría la mejora de este parámetro en relación a la remisión y/o normalización de la glucemia mostrado en esta tesis. Asimismo, Anagnostis *et al.* (223) indican que las estatinas, especialmente la atorvastatina, reducen los niveles séricos de ácido úrico. Sin embargo, en los pacientes del presente estudio, dada la reducción de dicha medicación tras la cirugía, la mejora de la uricemia observada se debería a la cirugía bariátrica y no a la mediación hipolipemiante. Posiblemente, este efecto se deba a la mejora de la función hepática que se produce después de la cirugía bariátrica, aunque, debido al desconocimiento de los mecanismos implicados en la mejora de la uricemia, son necesarios más estudios para comprenderlos y conocerlos.

4.2.7. Hormonas Tiroideas

Las hormonas tiroideas afectan a numerosos procesos metabólicos (227, 228), como el gasto energético y la regulación del apetito (228-231). El gasto de energía aumenta en hipertiroidismo y disminuye en hipotiroidismo (228, 230). Pero, incluso en la función tiroidea normal, ligeras diferencias en los resultados de las pruebas tiroideas en el rango de referencia pueden asociarse con variaciones de varios kilogramos de peso al año (228, 229). La función tiroidea se ha asociado con patologías como la HTA y la dislipemia (227), además de con marcadores proinflamatorios (229, 232) mediados por el estrés oxidativo. Las hormonas tiroideas tienen una función protectora modulando los niveles de antioxidantes y el hipotiroidismo puede empeorar el estrés oxidativo (232). Asimismo, diversos estudios consideran que la disfunción tiroidea se relaciona con cambios en el peso y la composición corporal y el gasto energético (229); sin embargo, otros sugieren que el aumento de la *TSH* es una respuesta adaptativa al aumento de peso (231). Asimismo, otros autores consideran que la relación es bidireccional (230). Para comprobar los niveles de las hormonas tiroideas y su evolución tras la cirugía bariátrica se analizan los datos disponibles en esta tesis tanto a nivel general como por sexo y tipo de cirugía bariátrica.

Como se puede comprobar en la Figura 61A, la obesidad provoca un incremento en la *TSH*; tras la cirugía, los niveles descienden rápidamente, normalizándose a los 3 meses de esta. Estudios publicados por otros grupos de investigación muestran una disminución de la *TSH* estadísticamente significativa tras la cirugía bariátrica (229, 231, 233), datos concordantes con los obtenidos en este trabajo. Resultados previos de nuestro grupo muestran este mismo efecto en

pacientes eutiroides (234), aunque en esta tesis no se diferencia entre pacientes eutiroides, hipotiroideos e hipertiroides, para obtener una visión global de los participantes. Sin embargo, las alteraciones de la T4 libre tras la cirugía bariátrica son controvertidos, ya que en algunos estudios los niveles disminuyen, mientras que en otros se mantienen estables o aumentan (235-237). Según los datos obtenidos en el presente trabajo, la T4 libre presenta niveles prequirúrgicos significativamente mayores que se normalizan a los 3 meses de la cirugía bariátrica y se mantienen en el tiempo de estudio (Figura 61B).

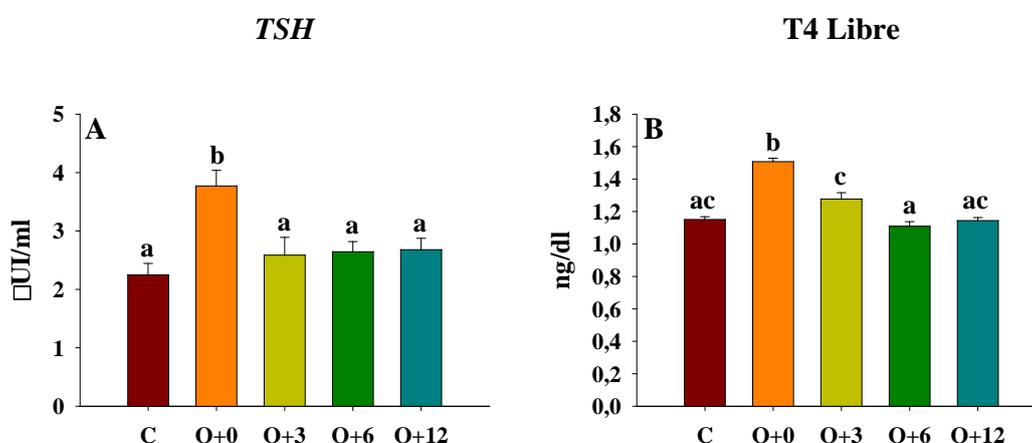


Figura 61. Perfil tiroideo de los participantes en este estudio. (A) *TSH* y (B) T4 libre de los sujetos control, de los pacientes con obesidad y de los pacientes operados, 3, 6 y 12 meses después de la cirugía bariátrica (media \pm EEM). T4, tiroxina; *TSH*, hormona estimulante de la tiroides; C, sujetos control; O+0, pacientes con obesidad antes de la cirugía bariátrica; O+3, pacientes 3 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+6, pacientes 6 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+12, pacientes 12 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica. $n_C = 47 - 51$, $n_{O+0} = 280 - 282$, $n_{O+3} = 70 - 101$, $n_{O+6} = 72 - 108$, $n_{O+12} = 97 - 136$. Las diferencias se evaluaron mediante ANOVA de una vía con pruebas *post hoc* de Kruskal-Wallis (método de Dunn). $p < 0,05$ se considera estadísticamente significativo. Letras distintas sobre las barras indican diferencias significativas entre los grupos de estudio.

Entre otras muchas funciones, la *TSH* estimula la diferenciación de adipocitos induciendo la adipogénesis (227-229, 231) y regulando la lipólisis (228, 231). Los receptores de *TSH* se expresan menos en los adipocitos de sujetos obesos que de sujetos normopeso (229, 230) y aumentan tras la cirugía bariátrica (230). Esta expresión reducida del receptor de *TSH* podría inducir una infrarregulación de los receptores de la hormona tiroidea y de su acción, aumentando aún más las concentraciones de *TSH* y conformando un estado de resistencia periférica a la hormona tiroidea (229). El hipotiroidismo se ha relacionado en algunos estudios con un aumento del peso corporal (227-229) y de la masa grasa (227, 229); sin embargo, en este estudio no existe relación entre los niveles circulantes de las hormonas tiroideas y ninguno de los parámetros antropométricos

analizados (datos no mostrados). Del mismo modo, y al igual que indican otros autores (233), no se han encontrado diferencias en los niveles de las hormonas tiroideas respecto al sexo ni al tipo de cirugía bariátrica a la que se sometieron los pacientes en ninguno de los tiempos de seguimiento (datos no mostrados).

4.2.8. Eje Somatotropo

El eje somatotropo desempeña un importante papel en la composición corporal (238-243) y en el gasto energético (241, 243). La producción del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (*IGF-1*) está regulada principalmente por la *GH* (243, 244), que a su vez está regulada a largo plazo por un sistema de retroalimentación negativo mediado por *IGF-1* (245). La *GH* y el *IGF-1* participan en el metabolismo óseo (243, 246) y del músculo esquelético (243, 247); además, los niveles de *IGF-1* se correlacionan con la densidad mineral ósea (246). Asimismo, se produce un ciclo de retroalimentación en el que la disminución de la masa muscular y el aumento de la adiposidad reduce la *GH* (238-242) y el *IGF-1* total (238, 239). El eje somatotropo también participa en la homeostasis glucídica (240, 244-247) y lipídica (240, 241, 243-246, 248). Se sabe que la *GH* posee efectos hiperglicemiantes (245, 246) mientras que el *IGF-1* es hipoglicemiante (244-247). Asimismo, la insulina regula a *IGF-1* (248). Es conocido que la obesidad se asocia con anomalías en la secreción de la *GH* y del *IGF-1* (241, 244, 248, 249) y la deficiencia de estas hormonas a su vez se relaciona con comorbilidades asociadas con la obesidad así como con su gravedad (241-245, 248). A continuación, se analizan y se comparan los niveles circulantes de *GH* y de *IGF-1* total tanto en los sujetos del grupo control como en los pacientes con obesidad y en los pacientes operados.

Antes de la cirugía bariátrica, los niveles circulantes de la *GH* en los pacientes con obesidad tienden a ser inferiores a los controles, si bien las diferencias no son estadísticamente significativas. Tras la cirugía, aumentan progresivamente, y tras 6 meses son significativamente superiores que los del grupo control y los prequirúrgicos, manteniéndose estas diferencias al final del seguimiento (Figura 62A). Por su parte, el *IGF-1* muestra niveles significativamente menores en los pacientes obesos; tras la cirugía, estos valores aumentan ligeramente, presentando diferencias estadísticamente significativas con los prequirúrgicos a los 6 y 12 meses, pero sin normalizarse (Figura 62B). Los resultados previos sobre la alteración de los niveles circulantes de *IGF-1* en obesidad son controvertidos, ya que dependiendo del estudio son normales, están

aumentados o disminuidos (142, 240, 242, 245), como ocurre en el presente estudio en el que los valores de *IGF-1* son significativamente menores en sujetos obesos. En la revisión de Cornejo-Pareja *et al.* (242) se indica que el éxito de la cirugía bariátrica se relaciona con la recuperación del eje somatotropo. En el presente estudio, al año de la cirugía bariátrica se produce una restauración parcial de dicho eje.

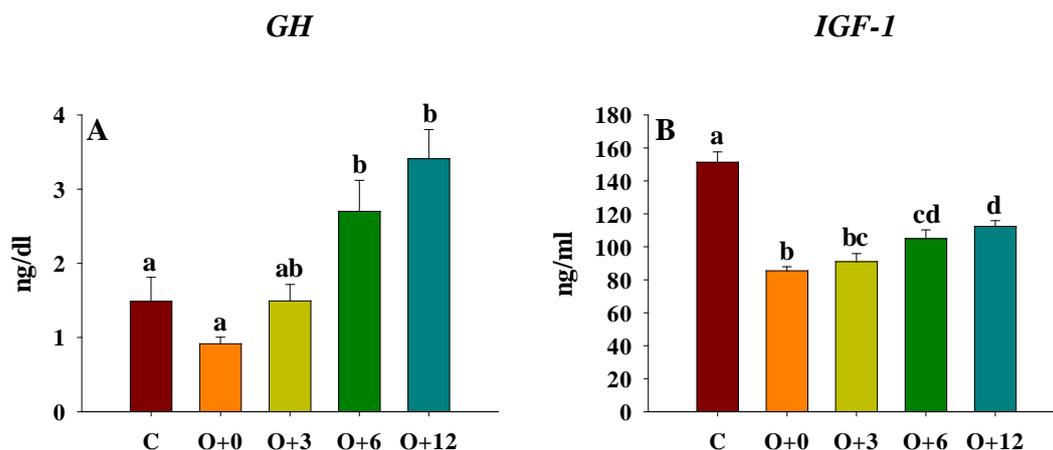


Figura 62 Eje *GH-IGF-1* de los participantes en este estudio. Valores séricos de (A) *GH* e (B) *IGF-1* de los sujetos control, de los pacientes con obesidad y de los pacientes operados, 3, 6 y 12 meses después de la cirugía bariátrica (media \pm EEM). *GH*, hormona de crecimiento; *IGF-1*, factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1; C, sujetos control; O+0, pacientes con obesidad antes de la cirugía bariátrica; O+3, pacientes 3 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+6, pacientes 6 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+12, pacientes 12 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica. $n_C = 51$, $n_{O+0} = 270$, $n_{O+3} = 50 - 72$, $n_{O+6} = 72 - 83$, $n_{O+12} = 88 - 101$. Las diferencias se evaluaron mediante ANOVA de una vía con pruebas *post hoc* de Kruskal-Wallis (método de Dunn). $p < 0,05$ se considera estadísticamente significativo. Letras distintas sobre las barras indican diferencias significativas entre los grupos de estudio.

Estudios previos encontraron que el *IGF-1* total está inversamente relacionado con el IMC, la medida de la cintura (241, 248, 250), el porcentaje de la pérdida de peso, el EPP y el EIMCP (142), datos parcialmente coincidentes con los obtenidos en este análisis, en el que se observa que *IGF-1* está inversamente relacionado con el IMC (Tabla 18), y que la reducción de la *GH* observada en la obesidad se revierte tras la pérdida de peso (240, 242, 248) y, en sujetos obesos, su déficit se relaciona con la obesidad abdominal (241, 248). Aunque no se tienen datos sobre el tipo de obesidad de cada uno de los pacientes, se analiza si la *GH* está relacionada con alguno de los parámetros antropométricos, observándose que la *GH* circulante no se relaciona con la masa grasa ni con la pérdida de peso, pero sí está inversamente correlacionada con el peso y el IMC antes de la cirugía bariátrica y, tras esta, solo se mantiene la relación con el peso (Tabla 19).

Tabla 18. Correlación entre los niveles circulantes de *IGF-1* y los parámetros antropométricos de los pacientes con obesidad y de los pacientes operados, 3, 6 y 12 meses después de la cirugía bariátrica.

	<i>IGF-1</i>							
	O+0		O+3		O+6		O+12	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Peso	-0,077	0,209	0,094	0,443	-0,021	0,859	-0,126	0,220
IMC	-0,240	< 0,001**	-0,288	0,016*	-0,143	0,214	-0,254	0,013*
Masa grasa	-0,388	< 0,001**	-0,373	0,003*	-0,410	< 0,001**	-0,248	0,027*
EPP			0,099	0,419	0,015	0,900	0,193	0,059
EIMCP			0,223	0,066	0,072	0,533	0,213	0,024*

IGF-1, factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1; IMC, índice de masa corporal; EIMCP, exceso de índice de masa corporal perdido; EPP, exceso de peso perdido; O+0, pacientes con obesidad antes de la cirugía bariátrica; O+3, pacientes 3 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+6, pacientes 6 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+12, pacientes 12 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; r, coeficiente de correlación. $n_{O+0} = 201 - 270$; $n_{O+3} = 60 - 69$, $n_{O+6} = 64 - 77$, $n_{O+12} = 80 - 96$. *IGF-1* en ng/ml; Peso en kg; IMC en kg/m²; Masa grasa, EPP y EIMCP en %. Para analizar las relaciones se ha empleado la correlación de Spearman. $p < 0,05$ se considera estadísticamente significativo. *, $p < 0,05$; **, $p < 0,001$.

Tabla 19. Correlación entre los niveles circulantes de *GH* y los parámetros antropométricos de los pacientes con obesidad y operados, a los 3, 6 y 12 meses de la cirugía bariátrica.

	<i>GH</i>							
	O+0		O+3		O+6		O+12	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Peso	-0,148	0,015*	-0,310	0,034*	-0,182	0,143	-0,425	< 0,001**
IMC	-0,135	0,027*	-0,197	0,183	-0,178	0,152	-0,260	0,018*
Masa grasa	-0,074	0,294	-0,252	0,133	-0,004	0,976	-0,087	0,463
EPP			0,236	0,110	0,172	0,166	0,324	0,003*
EIMCP			0,200	0,177	0,137	0,271	0,274	0,012*

EIMCP, exceso de índice de masa corporal perdido; EPP, exceso de peso perdido; *GH*, hormona de crecimiento; IMC, índice de masa corporal; O+0, pacientes con obesidad antes de la cirugía bariátrica; O+3, pacientes 3 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+6, pacientes 6 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+12, pacientes 12 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; r, coeficiente de correlación. $n_{O+0} = 200 - 270$; $n_{O+3} = 37 - 47$, $n_{O+6} = 56 - 66$, $n_{O+12} = 74 - 83$. *GH* en ng/dl; Peso en kg; IMC en kg/m²; Masa grasa, EPP y EIMCP en %. Para analizar las relaciones se ha empleado la correlación de Spearman. $p < 0,05$ se considera estadísticamente significativo. *, $p < 0,05$; **, $p < 0,001$.

Como en otros parámetros, también se analizan las posibles diferencias en la recuperación del eje somatotrofo respecto al sexo y al tipo de cirugía bariátrica. En la revisión de Cirillo *et al.* (251) se indica que la inflamación reduce la *GH* e induce resistencia hepática a esta hormona y provoca la disminución del *IGF-1* circulante. Wang *et al.* (250) muestran que, en mujeres con obesidad pero no en hombres, los niveles sistémicos de proteína C reactiva están inversamente relacionados con el *IGF-1* total, datos acordes a los resultados obtenidos en esta tesis (Tabla 20).

Tabla 20. Correlación de *IGF-1* y la proteína C reactiva de los hombres y mujeres con obesidad y operados, a los 3, 6 y 12 meses de la cirugía bariátrica.

Proteína C reactiva	<i>IGF-1</i>							
	O+0		O+3		O+6		O+12	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Hombres	-0,066	0,621	-0,314	0,544	-0,301	0,431	-0,308	0,284
Mujeres	-0,305	< 0,001**	-0,107	0,588	-0,347	0,023*	-0,172	0,192

IGF-1, factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1; O+0, pacientes con obesidad antes de la cirugía bariátrica; O+3, pacientes 3 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+6, pacientes 6 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+12, pacientes 12 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; r, coeficiente de correlación. $n_{O+0} = 62;175$. $n_{O+3} = 6;28$. $n_{O+6} = 9;43$. $n_{O+12} = 14;59$. *IGF-1* en ng/ml; Proteína C reactiva en mg/dl. Para analizar las relaciones se ha empleado la correlación de Spearman. $p < 0,05$ se considera estadísticamente significativo. *, $p < 0,05$; **, $p < 0,001$.

Berryman *et al.* (241) indican que la secreción media de la *GH* de 24 h está fuertemente correlacionada con niveles elevados de proteína C reactiva, *cLDL* y triglicéridos. A pesar de que en este estudio se toma una única muestra basal, se quiso comprobar si se mantenía esta relación y, tras el análisis de los datos, se puede afirmar que los niveles circulantes de *GH* no están relacionados ni con la proteína C reactiva ni con los parámetros del perfil lipídico (datos no mostrados). Igualmente, y acorde a los resultados obtenidos por Wang *et al.* (250), tampoco se encuentra relación entre los niveles circulantes de los parámetros relacionados con la homeostasis glucolípida ni con *GH* ni con *IGF-1* (datos no mostrados).

Aunque existen discrepancias, parece confirmarse que la respuesta en la secreción de *IGF-1* tras la cirugía bariátrica es más lenta que la de la *GH* y similar a la de la pérdida de peso no quirúrgica; este efecto puede estar relacionado con la restricción en la ingesta y como consecuencia de la malabsorción (242), ya que la síntesis de *IGF-1* está estimulada tanto por la alimentación/nutrición como por la *GH* (240). Sin embargo, según los datos obtenidos, no existen diferencias entre el baipás y la gastrectomía en los niveles circulantes de *IGF-1* (datos no mostrados).

En relación al sexo, los sujetos del grupo control muestran un dimorfismo sexual claro con respecto a los valores de *GH*, siendo estos superiores en mujeres. Este dimorfismo desaparece en los pacientes obesos y se recupera 6 meses después de la cirugía bariátrica (Figura 63). Las diferencias entre sexos en los niveles circulantes de *GH* pueden ser debidas a la distinta sensibilidad hepática a la *GH* entre hombres y mujeres, ya que las mujeres requieren mayores niveles para un efecto similar (240). Otros estudios sobre la repercusión del baipás en el eje somatotropo (143) presentan resultados similares a los obtenidos en esta tesis tanto antes como a los 6 y 12 meses de la cirugía bariátrica; aunque, antes de la cirugía, indican que los niveles

circulantes de *GH* eran significativamente mayores en mujeres que en hombres, a diferencia de los datos obtenidos en esta tesis. Además, no existe dimorfismo sexual en los valores de *IGF-1* total (datos no mostrados), al igual que indican otros autores (250).

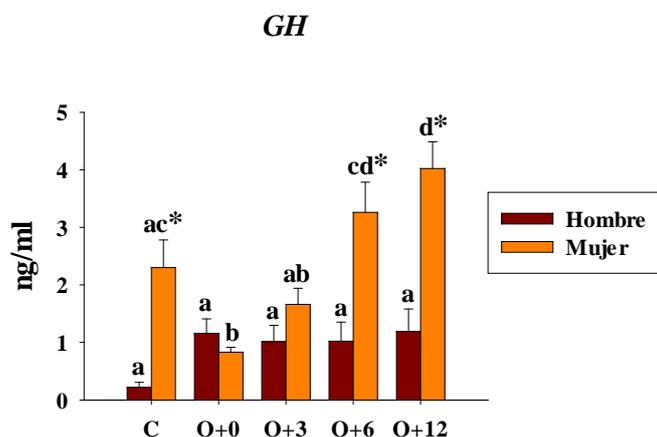


Figura 63. *GH*, según el sexo. Niveles circulantes de *GH* de los hombres y mujeres del grupo control, con obesidad y de los pacientes operados, 3, 6 y 12 meses después de la cirugía bariátrica (media \pm EEM). *GH*, hormona de crecimiento; C, sujetos control; O+0, pacientes con obesidad antes de la cirugía bariátrica; O+3, pacientes 3 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+6, pacientes 6 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+12, pacientes 12 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica. $n_C = 20;31$, $n_{O+0} = 68;202$, $n_{O+3} = 13;37$, $n_{O+6} = 18;54$, $n_{O+12} = 19;69$. Las diferencias se evaluaron mediante ANOVA de una vía con pruebas *post hoc* de Holm-Sidak. $p < 0,05$ se considera estadísticamente significativo. Letras distintas sobre las barras indican diferencias significativas a lo largo del tiempo dentro de cada sexo; *, indica diferencias significativas entre sexos en cada uno de los tiempos de estudio.

Respecto al tipo de cirugía bariátrica, medio año después de la cirugía, los pacientes operados de baipás presentan valores significativamente mayores que los intervenidos mediante gastrectomía, manteniéndose estas diferencias al término del seguimiento (Figura 64). Sin embargo, los niveles circulantes de *IGF-1* no presentan diferencias según el tipo de cirugía (datos no mostrados). En la revisión de Cornejo-Pareja *et al.* (242) se indica que la recuperación de la *GH* y del *IGF-1* es superior con técnicas malabsortivas que con restrictivas, en concordancia con los resultados obtenidos en este estudio para *GH*.

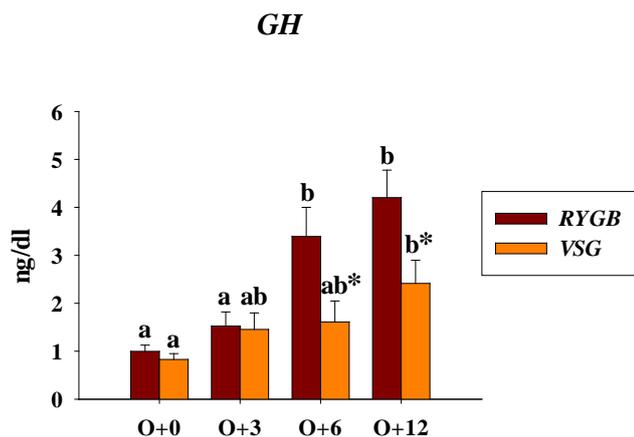


Figura 64. GH pre y postquirúrgica, según el tipo de cirugía bariátrica. Niveles de GH de los pacientes con obesidad y de los pacientes operados, 3, 6 y 12 meses después del RYGB y de la VSG (media \pm EEM). GH, hormona de crecimiento; RYGB, baipás gástrico en Y de Roux; VSG, gastrectomía vertical en manga; O+0, pacientes con obesidad antes de la cirugía bariátrica; O+3, pacientes 3 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+6, pacientes 6 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+12, pacientes 12 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica $n_{O+0} = 137;133$, $n_{O+3} = 27;23$, $n_{O+6} = 44;28$, $n_{O+12} = 49;39$. Las diferencias se evaluaron mediante ANOVA de dos vías con pruebas *post hoc* de Holm-Sidak. $p < 0,05$ se considera estadísticamente significativo. Letras distintas sobre las barras indican diferencias significativas a lo largo del tiempo dentro de cada uno de los tipos de cirugía; *, indica diferencias significativas entre los tipos de cirugía bariátrica en cada uno de los tiempos de estudio.

4.2.9. Marcadores de Estrés

Los glucocorticoides, entre los que se encuentra el cortisol, promueven la proliferación y la diferenciación de los adipocitos humanos, siendo sus receptores más abundantes en el TAV que en el TAS; además, redistribuyen la adiposidad de depósitos periféricos a centrales, provocan hipertrofia e hiperplasia adipocitaria, activan la lipólisis y la liberación de ácidos grasos a la circulación, y regulan la secreción de insulina (223). El estrés fisiológico o psicológico regula la secreción del cortisol (242). Situaciones estresantes (223, 242) como estrés laboral crónico, desempleo, ansiedad, depresión y/o privación de sueño (223), pueden estimular respuestas neuroendocrinas (223, 242), induciendo resistencia a la insulina mediante la producción excesiva de cortisol. Asimismo, el cortisol también se relaciona con el aumento del tejido adiposo y la obesidad, asociados al estrés y a la privación de sueño (223), contribuyendo al SMet (165, 223). Además, se ha propuesto la existencia de un vínculo genético entre el estrés y la adiposidad visceral (223). Los resultados obtenidos en el presente estudio sobre los niveles séricos de cortisol se muestran a continuación.

Los valores de cortisol séricos están aumentados en los pacientes con obesidad, normalizándose a los 3 meses de la cirugía bariátrica y manteniéndose así hasta la finalización del seguimiento (Figura 65). Al igual que con otros parámetros, también existe controversia sobre la

variación de los niveles circulantes de cortisol tras la cirugía. Según la revisión de Cornejo-Pareja *et al.* (242), en algunos estudios encontraron una disminución significativa de los niveles de cortisol circulantes tras los primeros meses después de la cirugía, al igual que ocurre en este estudio, mientras que otros autores no hallaron diferencias postquirúrgicas. Hay que tener en cuenta el denominado *efecto bata blanca*, en el que los pacientes ven aumentados sus niveles de estrés por acudir a un centro de salud/hospital o por someterse a una cirugía mayor, entre otros. Por ello, para poder analizar correctamente los datos obtenidos debe tenerse en cuenta el efecto estresante que potencialmente pueden padecer los pacientes tanto cuando van a someterse a la cirugía como durante el seguimiento.

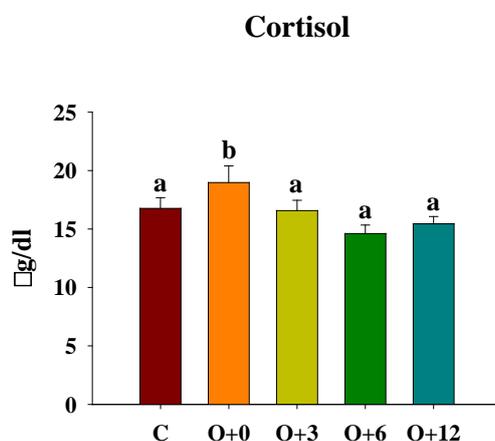


Figura 65. Niveles circulantes de cortisol de los sujetos control, de los pacientes con obesidad y de los pacientes operados, 3, 6 y 12 meses después de la cirugía bariátrica (media \pm EEM). C, sujetos control; O+0, pacientes con obesidad antes de la cirugía bariátrica; O+3, pacientes 3 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+6, pacientes 6 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+12, pacientes 12 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica. $n_C = 51$, $n_{O+0} = 273$, $n_{O+3} = 36$, $n_{O+6} = 50$, $n_{O+12} = 80$. Las diferencias se evaluaron mediante ANOVA de una vía con pruebas *post hoc* de Kruskal-Wallis (método de Dunn). $p < 0,05$ se considera estadísticamente significativo. Letras distintas sobre las barras indican diferencias significativas entre los grupos de estudio.

En la revisión de Anagnostis *et al.* (223), niveles elevados de cortisol se correlacionan con niveles circulantes de insulina disminuidos y de glucosa elevados, así como con niveles elevados de triglicéridos y disminuidos de *cHDL*. Aunque otros estudios no han encontrado correlación entre los niveles de cortisol con las variables antropométricas, la glucemia o el perfil lipídico, pero sí con una mejora en el riesgo cardiovascular a partir del sexto mes tras la cirugía (165).

4.2.10. Perfil Férrico

El hierro es un oligoelemento que se absorbe principalmente en el duodeno y el yeyuno (124, 125, 156) y su déficit se asocia con alteraciones en la respuesta inmune y un mayor riesgo de infecciones (252), además de relacionarse con la anemia ferropénica, por la alteración en su absorción (125, 187). Los pacientes con obesidad son propensos a padecer este déficit debido, principalmente, a una inadecuada ingesta, mayores requisitos de hierro por el mayor volumen sanguíneo y la presencia de inflamación de bajo grado que inhibe su absorción (123). La mayoría del hierro circulante no se encuentra libre si no que está unido a proteínas como la ferritina, la transferrina y la hemoglobina (252). Los resultados obtenidos del perfil férrico de los participantes en este estudio se presentan a continuación.

Los niveles séricos de hierro, la capacidad total de fijación del hierro (*TIBC*) y la saturación están significativamente disminuidos en obesidad, normalizándose a los 3 meses de la cirugía (Figura 66A, Figura 66B y Figura 66C, respectivamente). En cambio, la ferritina aumenta con la obesidad y disminuye progresivamente durante el primer año tras la cirugía (Figura 66D).

El déficit de hierro es la causa más común de anemia microcítica (115, 126, 156), con bajos niveles de ferritina (126, 156) y un aumento en la *TIBC* (156). Es una patología prevalente en los pacientes con obesidad (115, 253) y, además, es una de las complicaciones a largo plazo más frecuente de la cirugía bariátrica (126). Los factores causales de dicha anemia postquirúrgica son: disminución de la absorción de hierro debido a la remodelación anatómica (115, 123-125), ingesta de hierro reducida (115, 123), disminución de la secreción de ácido clorhídrico (115, 123, 125), inflamación y liberación del hierro almacenado (115). Algunos autores informan de porcentajes de déficit de hierro prequirúrgicos tanto superiores, inferiores, como similares (211, 254-256) a los obtenidos en el presente estudio e indican que la deficiencia de hierro aumenta tras la cirugía para disminuir a los 12 meses (211, 254); sin embargo, en el presente análisis el porcentaje de pacientes con déficit de hierro disminuye ya a los 3 meses de la cirugía y se mantiene en cifras más bajas que las iniciales durante todo el seguimiento (datos no mostrados). La diferencia entre resultados podría deberse, al menos parcialmente, a los suplementos de hierro que muchas veces son prescritos a los pacientes que se someten a cirugía bariátrica. La mejor prueba diagnóstica para detectar el déficit de hierro es la evaluación de la ferritina sérica, ya que es un indicador más preciso y temprano, y las variaciones en sus niveles se producen de forma más precoz que las alteraciones de hierro (126). Niveles de ferritina sérica elevados se han relacionado con la obesidad y el síndrome metabólico (257), lo que explicaría los resultados globales obtenidos en este estudio;

a pesar ello, alguno de los pacientes con obesidad presentan déficit de ferritina, similar al indicado por otros autores (258).

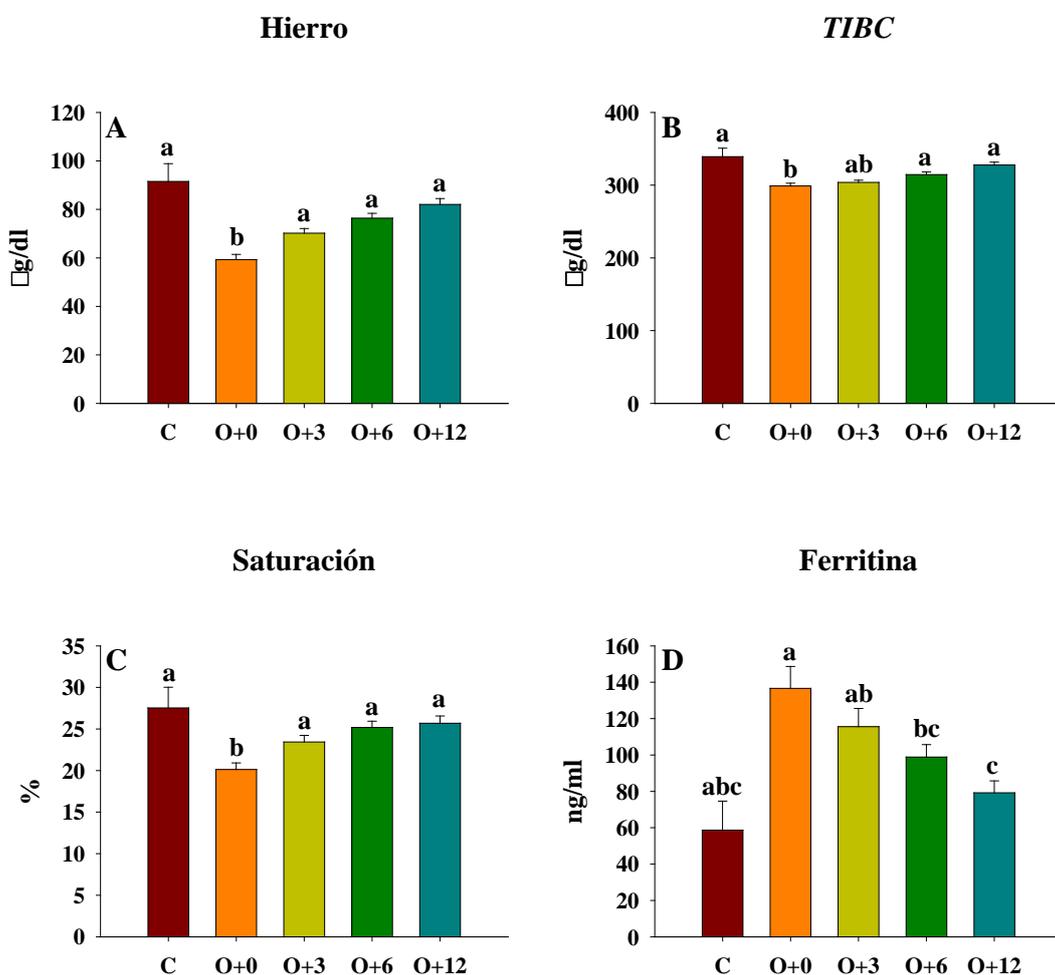


Figura 66. Perfil férrico de los participantes en este estudio. Valores séricos de (A) hierro, (B) *TIBC*, (C) saturación y (D) ferritina de los sujetos control, de los pacientes con obesidad y de los pacientes operados, 3, 6 y 12 meses después de la cirugía bariátrica (media \pm EEM). *TIBC*, capacidad total de fijación del hierro; C, sujetos control; O+0, pacientes con obesidad antes de la cirugía bariátrica; O+3, pacientes 3 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+6, pacientes 6 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+12, pacientes 12 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica. $n_C = 15$, $n_{O+0} = 133 - 134$, $n_{O+3} = 138 - 163$, $n_{O+6} = 180 - 205$, $n_{O+12} = 164 - 183$. Las diferencias se evaluaron mediante ANOVA de una vía con pruebas *post hoc* de Kruskal-Wallis (método de Dunn). $p < 0,05$ se considera estadísticamente significativo. Letras distintas sobre las barras indican diferencias significativas entre los grupos de estudio.

Cuando se analiza si existen diferencias en el perfil férrico dependientes del sexo o el tipo de cirugía bariátrica, se observa que los hombres tienen niveles de hierro (Figura 67A), saturación (Figura 67B) y ferritina (Figura 67C) significativamente mayores, tanto antes como después de la cirugía bariátrica. Los resultados obtenidos sobre el déficit de ferritina son similares a los indicados por otros autores tanto antes como tras la cirugía (254, 255); antes de la cirugía, esta deficiencia

aumenta en ambos sexos y, tras esta, disminuye paulatinamente en ambos sexos, pero con valores absolutos mayores en hombres. Estos resultados presentan diferencias con lo publicado por otros investigadores pero están en concordancia con otros estudios (115, 213, 259).

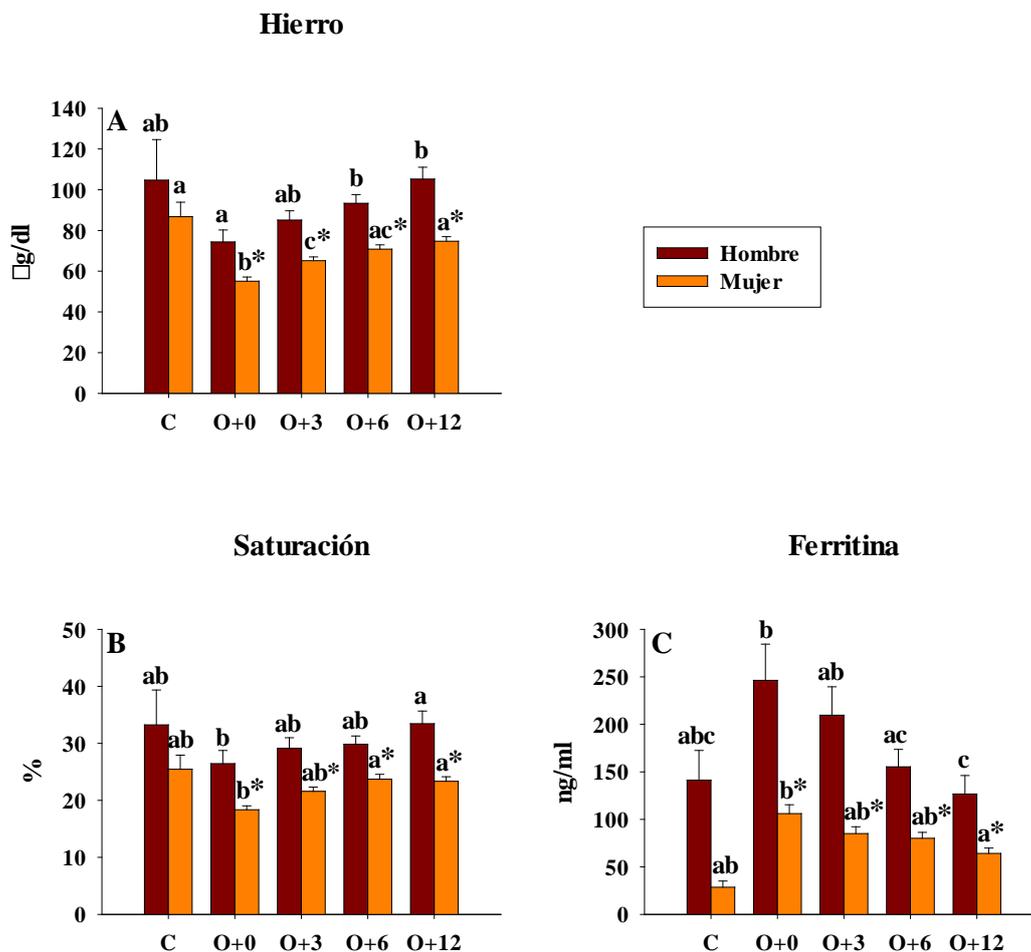


Figura 67. Perfil férrico, según el sexo. Niveles séricos de (A) hierro, (B) saturación y (C) ferritina de los hombres y mujeres del grupo control, con obesidad y de los pacientes operados, 3, 6 y 12 meses después de la cirugía bariátrica (media ± EEM). C, sujetos control; O+0, pacientes con obesidad antes de la cirugía bariátrica; O+3, pacientes 3 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+6, pacientes 6 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+12, pacientes 12 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica. $n_C = 4 - 11$; $n_{O+0} = 29 - 105$, $n_{O+3} = 34 - 123$, $n_{O+6} = 43 - 154$, $n_{O+12} = 38 - 139$. Las diferencias se evaluaron mediante ANOVA de una vía con pruebas *post hoc* de Holm-Sidak. $p < 0,05$ se considera estadísticamente significativo. Letras distintas sobre las barras indican diferencias significativas a lo largo del tiempo dentro de cada sexo; *, indica diferencias significativas entre sexos en cada uno de los tiempos de estudio.

Si se tienen en cuenta los distintos tipos de cirugía bariátrica: tanto los niveles de hierro (Figura 68A) como el porcentaje de saturación (Figura 68B), a los 12 meses de la cirugía, son significativamente mayores en los pacientes sometidos a VSG. Resultados coincidentes solo parcialmente con los mostrados en estudios previos publicados por otros autores en los que no

encuentran diferencias entre el baipás y la gastrectomía en los niveles de hierro, de saturación, *TIBC* ni de ferritina (144, 214), indicando que no existen diferencias en el riesgo de deficiencia de hierro entre ambas cirugías (260); sin embargo, los análisis realizados en esta tesis indican que, a los 12 meses de la cirugía, la disminución de los niveles de hierro y del porcentaje de saturación es superior tras el baipás, a pesar de que un mayor porcentaje de los pacientes operados mediante esta técnica tienen prescritos suplementos de hierro (13,2 % vs. 5,9 %). Estos resultados se deben tener en cuenta para evitar complicaciones mayores asociadas con el déficit férrico al año de la cirugía bariátrica. En estudios sobre la *VSG*, el porcentaje de deficiencia de ferritina aumenta o no varía y, en estudios de *RYGB*, aumenta significativamente (166, 256). En el presente estudio, la deficiencia de ferritina aumenta tanto tras la gastrectomía como tras el baipás (datos no mostrados).

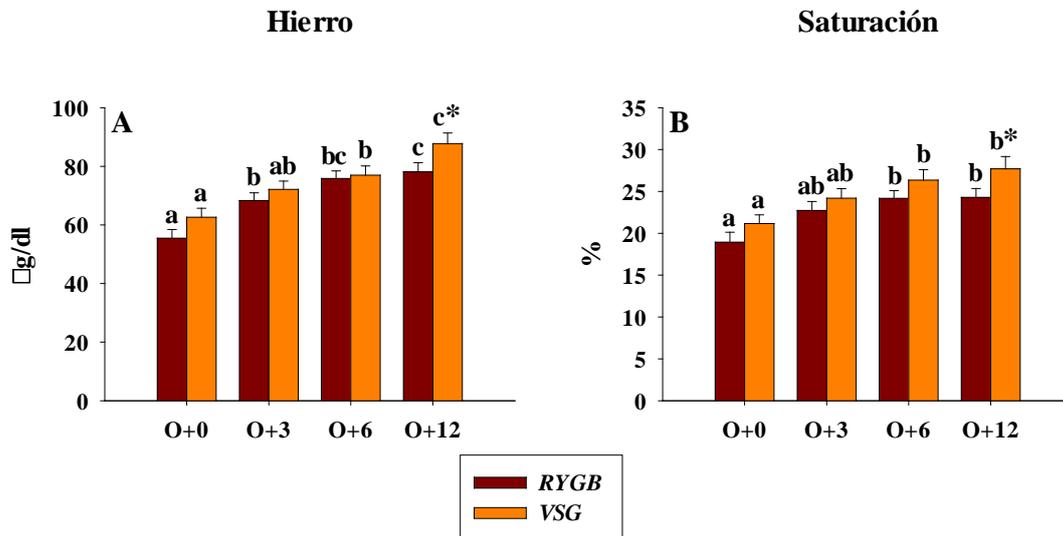


Figura 68. Perfil férrico, según el tipo de cirugía bariátrica. Niveles de (A) hierro y (B) porcentaje de saturación de los pacientes con obesidad y de los pacientes operados, 3, 6 y 12 meses después del *RYGB* y de la *VSG* (media ± EEM). *RYGB*, baipás gástrico en Y de Roux; *VSG*, gastrectomía vertical en manga; O+0, pacientes con obesidad antes de la cirugía bariátrica; O+3, pacientes 3 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+6, pacientes 6 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+12, pacientes 12 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica. $n_{O+0} = 62 - 71$, $n_{O+3} = 67 - 84$, $n_{O+6} = 83 - 109$, $n_{O+12} = 67 - 108$. Las diferencias se evaluaron mediante *ANOVA* de dos vías con pruebas *post hoc* de Holm-Sidak. $p < 0,05$ se considera estadísticamente significativo. Letras distintas sobre las barras indican diferencias significativas a lo largo del tiempo dentro de cada uno de los tipos de cirugía; *, indica diferencias significativas entre los tipos de cirugía bariátrica encada uno de los tiempos de estudio.

Para obtener una visión conjunta sobre la incidencia y/o prevalencia de la anemia ferropénica antes y después de la cirugía bariátrica, se analizan los niveles de hemoglobina plasmática: en obesidad están significativamente disminuidos, normalizándose totalmente 3 meses después de la cirugía (Figura 69). Los resultados presentados por otros estudios son controvertidos, algunos

indican que, a los 12 meses de la cirugía bariátrica, los niveles de hemoglobina aumentan, disminuyen o se mantienen (aunque en este último solo evalúan la gastrectomía) (159, 166, 259, 261).

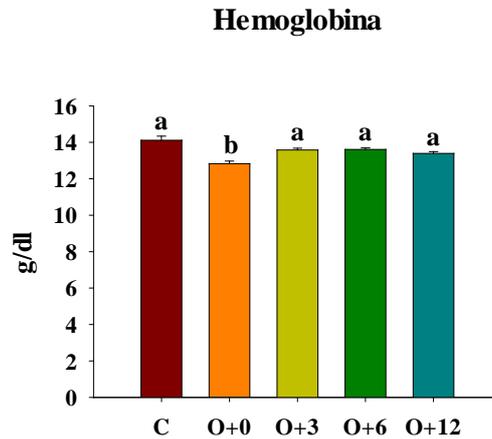


Figura 69. Niveles de hemoglobina en sujetos control, de los pacientes con obesidad y de los pacientes operados, 3, 6 y 12 meses después de la cirugía bariátrica (media \pm EEM). C, sujetos control; O+0, pacientes con obesidad antes de la cirugía bariátrica; O+3, pacientes 3 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+6, pacientes 6 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+12, pacientes 12 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica. $n_C = 28$, $n_{O+0} = 277$, $n_{O+3} = 204$, $n_{O+6} = 233$, $n_{O+12} = 222$. Las diferencias se evaluaron mediante ANOVA de una vía con pruebas *post hoc* de Kruskal-Wallis (método de Dunn). $p < 0,05$ se considera estadísticamente significativo. Letras distintas sobre las barras indican diferencias significativas entre los grupos de estudio.

En el presente estudio, antes de la cirugía bariátrica, el 30,69 % de los pacientes con obesidad (el 10,45 % de los hombres y el 37,14 % de las mujeres) presentan deficiencia en los niveles de hemoglobina, al igual que previamente ya observaron otros muchos estudios; sin embargo, existe cierta discrepancia en el porcentaje de pacientes que presentan este déficit, moviéndose el rango entre un 3 % y un 22 % (144, 166, 212, 255, 258). Es posible que las diferencias en estos resultados sean debidas a las características de los pacientes, al rango de referencia y a las técnicas de análisis de la hemoglobina.

Según los datos obtenidos en esta tesis, existen diferencias en los niveles de hemoglobina entre hombres y mujeres para todos los grupos (Figura 70), al igual que indican estudios previos en pacientes con obesidad y tras la cirugía bariátrica (214).

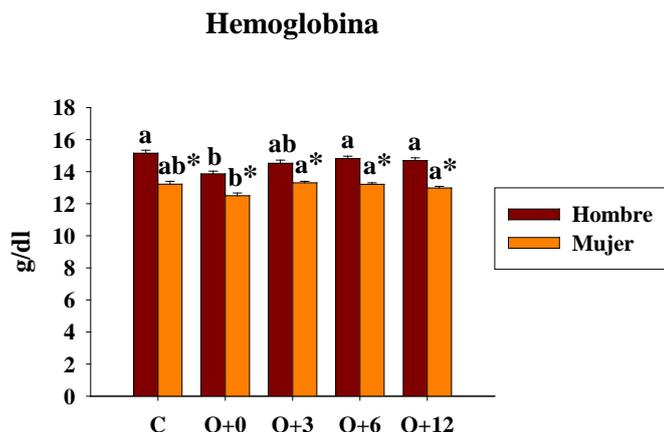


Figura 70. Hemoglobina en sangre, según el sexo. Niveles de hemoglobina de los hombres y mujeres del grupo control, de los hombres y mujeres con obesidad y de los hombres y mujeres operados, 3, 6 y 12 meses después de la cirugía bariátrica (media \pm EEM). C, sujetos control; O+0, pacientes con obesidad antes de la cirugía bariátrica; O+3, pacientes 3 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+6, pacientes 6 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+12, pacientes 12 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica. $n_C = 13;15$, $n_{O+0} = 67;210$, $n_{O+3} = 46;158$, $n_{O+6} = 57;176$, $n_{O+12} = 53;169$. Las diferencias se evaluaron mediante ANOVA de dos vías con pruebas *post hoc* de Holm-Sidak. $p < 0,05$ se considera estadísticamente significativo. Letras distintas sobre las barras indican diferencias significativas a lo largo del tiempo dentro de cada sexo; *, indica diferencias significativas entre sexos en cada uno de los tiempos de estudio.

Además, también existen diferencias respecto al tipo de cirugía. Los pacientes intervenidos mediante *RYGB* presentan niveles de hemoglobina significativamente inferiores a los 12 meses de la cirugía (Figura 71), resultados concordantes con los obtenidos en otros estudios (214). Posiblemente, estas diferencias se deben, como ya se indicó anteriormente, a que el *baipás* es una técnica más malabsortiva que la gastrectomía. Sin embargo, los resultados de la variación de los porcentajes de déficit de hemoglobina tras la cirugía bariátrica son contradictorios: en algunos estudios disminuye, mientras que en otros aumenta (144, 166, 256). Según los datos obtenidos en esta tesis, el porcentaje de pacientes con déficit de hemoglobina se reduce más del doble tras la *VSG*. Estas diferencias pueden ser debidas, como en parámetros anteriores, a las características de los pacientes, la técnica quirúrgica y/o al número de participantes en cada estudio.

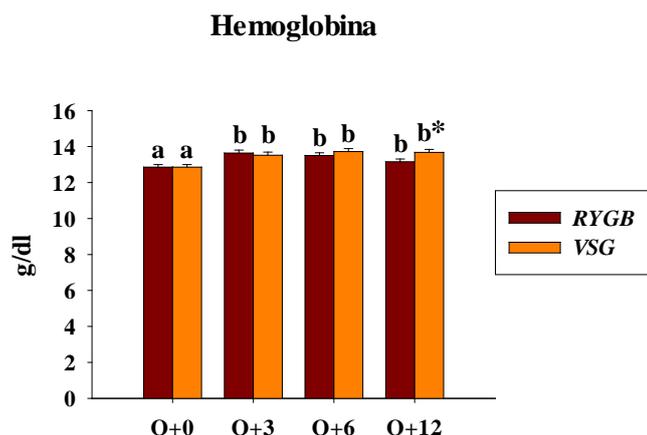


Figura 71. Hemoglobina en sangre, según el tipo de cirugía bariátrica. Niveles de hemoglobina en los pacientes con obesidad y de los pacientes operados, 3, 6 y 12 meses después del RYGB y de la VSG (media \pm EEM). RYGB, baipás gástrico en Y de Roux; VSG, gastrectomía vertical en manga; O+0, pacientes con obesidad antes de la cirugía bariátrica; O+3, pacientes 3 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+6, pacientes 6 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+12, pacientes 12 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica. $n_{O+0} = 142;135$, $n_{O+3} = 108;96$, $n_{O+6} = 126;107$, $n_{O+12} = 122;100$. Las diferencias se evaluaron mediante ANOVA de dos vías con pruebas *post hoc* de Holm-Sidak. $p < 0,05$ se considera estadísticamente significativo. Letras distintas sobre las barras indican diferencias significativas a lo largo del tiempo dentro de cada uno de los tipos de cirugía; *, indica diferencias significativas entre los tipos de cirugía bariátrica en cada uno de los tiempos de estudio.

4.2.11. Niveles Circulantes de Vitaminas

Las vitaminas son esenciales para un funcionamiento metabólico normal (187, 262). La vitamina D es clave en la regulación del metabolismo del calcio y óseo (115, 126, 156, 187, 263) al modular la absorción intestinal y la excreción renal de calcio y fosfato y al estimular los osteoblastos e inhibir la actividad de los osteoclastos (115, 126, 156, 242, 253, 263); además, en los últimos años le han atribuido papeles en la fertilidad (264) y en la inflamación. La deficiencia de vitamina D se asocia con un mayor riesgo de enfermedades inflamatorias, como la DM1 y la aterosclerosis (252), además provoca osteomalacia en adultos (115, 187, 253), raquitismo en niños, artralgia, mialgia, fasciculación muscular (115, 187) y depresión (115, 187, 265), asociándose también con la resistencia a la insulina (258, 263), la DM2, enfermedades cardiovasculares (263, 265) y la NAFLD asociada a la obesidad (266-268), tanto por mecanismos dependientes como independientes de la resistencia a la insulina o del SMet (266). La vitamina B12 es fundamental en la síntesis del ácido desoxirribonucleico (ADN) y en la función neurológica (187, 269); y puesto que se sintetiza exclusivamente por microorganismos, debe consumirse a través de los alimentos (270). El ácido fólico desempeña un papel crucial en la síntesis de las bases nitrogenadas y en el metabolismo de los aminoácidos (115, 253). La deficiencia de folato puede provocar anemia megaloblástica (115, 126, 187, 253), trombocitopenia, leucopenia, glositis (126), retraso del crecimiento y, en mujeres embarazadas defectos congénitos del tubo neural (115, 126, 253). A

continuación, se presentan los resultados obtenidos en este estudio sobre los niveles circulantes de diversas vitaminas, así como las diferencias debidas al sexo y al tipo de cirugía bariátrica.

En la Figura 72 se muestran los niveles en suero sanguíneo de 25-hidroxi vitamina D total de todos los participantes en el estudio, observándose que tienden a disminuir con la obesidad, si bien no presentan diferencias estadísticamente significativas, y aumentan a los 6 meses de la cirugía con respecto a la obesidad. Estos resultados son opuestos a los indicados por algunos autores que indican que la vitamina D tiende a disminuir tras la cirugía bariátrica y similares a lo indicado por otros (166, 211, 214). Es posible que la normalización de la vitamina D se relacione con la mejora del perfil hepático y la disminución de la inflamación de bajo grado asociada con la obesidad (descrita, entre otros, por nuestro grupo en un estudio previo (271)), ya que dicha mejora puede provocar un aumento de la vitamina D, al ser el hígado uno de los órganos donde esta se hidroliza a su forma activa y al relacionarse inversamente los niveles de dicha vitamina con la inflamación de bajo grado (267, 268, 272-274).

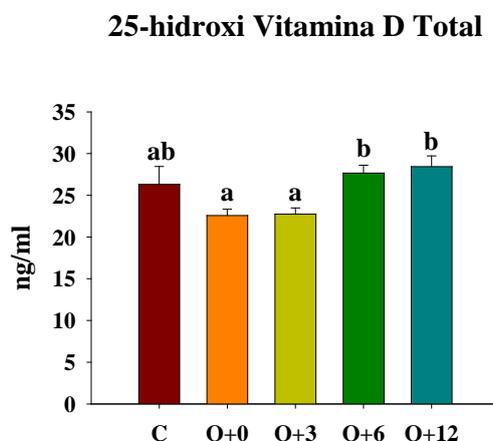


Figura 72. Vitamina D total del global de los participantes en este estudio. Niveles en sangre de la 25-hidroxi vitamina D total de los sujetos control, de los pacientes con obesidad y de los pacientes operados, 3, 6 y 12 meses después de la cirugía bariátrica (media \pm EEM). C, sujetos control; O+0, pacientes con obesidad antes de la cirugía bariátrica; O+3, pacientes 3 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+6, pacientes 6 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+12, pacientes 12 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica. $n_C = 26$, $n_{O+0} = 191$, $n_{O+3} = 163$, $n_{O+6} = 202$, $n_{O+12} = 198$. Las diferencias se evaluaron mediante ANOVA de una vía con pruebas *post hoc* de Kruskal-Wallis (método de Dunn). $p < 0,05$ se considera estadísticamente significativo. Letras distintas sobre las barras indican diferencias significativas entre los grupos de estudio.

Moizé *et al.* (258) indican que el 64 % de los controles y el 94 % de los pacientes con obesidad presentan insuficiencia o deficiencia de vitamina D, antes de la cirugía bariátrica. En este estudio se observa que el 5,76 % y el 76,44 % de los pacientes con obesidad presentan déficit (< 10 ng/ml) o niveles insuficientes de vitamina D (10 – 30 ng/ml), respectivamente. Estos datos están en

consonancia con lo indicado en algunos estudios (115, 126, 156, 187, 211, 255), pero en discrepancia con otros que presentan cifras superiores o inferiores de insuficiencia o déficit de vitamina D antes y/o después de la cirugía bariátrica (144, 152, 212, 254, 265). Es de destacar el alto porcentaje y el amplio rango de pacientes que padecen hipovitaminosis D antes de la cirugía (25 – 96 %) (115, 126, 156, 187), se considera que este déficit es debido a una ingesta inadecuada (115, 126, 265), absorción insuficiente de micronutrientes liposolubles (126, 187), escasa exposición al sol y biodisponibilidad reducida de la vitamina D, ya que se deposita en el tejido adiposo (115, 265). A la hora de valorar los resultados, se deben tener en cuenta las diferencias en las características de los pacientes, el diseño del estudio, la suplementación vitamínica y/o en los rangos para definir la deficiencia e insuficiencia de la vitamina D. Además, como inciden estudios previos, la deficiencia de vitamina D y la pérdida de masa ósea ocurren frecuentemente tras la cirugía bariátrica (115, 126, 156, 187, 242, 253), con una prevalencia del 25 – 80 %, siendo mayores las cifras en la cirugía malabsortiva (115, 126). Por este motivo, y para minimizar el riesgo postquirúrgico de osteoporosis y osteomalacia, el déficit de vitamina D prequirúrgico debe ser evaluado y tratado (115). Por todo ello, es posible que los niveles de la 25-hidroxi vitamina D aumenten transitoriamente los primeros meses tras la cirugía para, posteriormente, reducirse paulatinamente durante los siguientes meses y años (115, 265). Los resultados obtenidos en esta tesis son compatibles con los aportados por otros autores, aunque, a diferencia de los participantes en esta tesis, los pacientes de otros estudios toman suplementos vitamínicos 15 días antes de la cirugía bariátrica (144): la 25-hidroxi vitamina D aumenta a los 6 meses de la cirugía, manteniéndose así a la finalización del seguimiento. Aunque hay que tener en cuenta, como se indicó anteriormente, el aumento de la prescripción de suplementos de vitamina D tras la cirugía bariátrica y no es posible compararla con la de otros estudios por la falta de información detallada. Asimismo, es de destacar el déficit de vitamina D de los sujetos del grupo control.

Debido a que la prescripción de suplementos vitamínicos aumenta progresivamente tras la cirugía bariátrica en los pacientes operados de este estudio, se decidió analizar si esta suplementación modifica los resultados obtenidos, encontrando que, aunque sin significancia estadística, la propensión es la misma que en el global del estudio: la vitamina D tiende a estar disminuida en los pacientes con obesidad y a aumentar a los 6 y 12 meses de la cirugía (Figura 73).

25-hidroxi Vitamina D Total

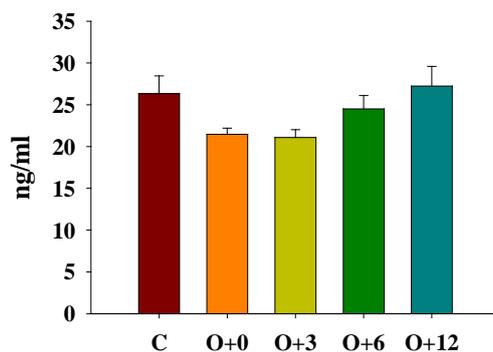


Figura 73. Vitamina D total de los participantes en este estudio sin suplementación vitamínica. Niveles en sangre de la 25-hidroxi vitamina D total de los sujetos control, de los pacientes con obesidad y de los pacientes operados, antes, 3, 6 y 12 meses después de la cirugía bariátrica, sin suplementos de vitamina D prescritos (media \pm EEM). C, sujetos control; O+0, pacientes con obesidad antes de la cirugía bariátrica; O+3, pacientes 3 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+6, pacientes 6 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+12, pacientes 12 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica. $n_C = 26$, $n_{O+0} = 170$, $n_{O+3} = 92$, $n_{O+6} = 81$, $n_{O+12} = 68$. Las diferencias se evaluaron mediante ANOVA de una vía con pruebas *post hoc* de Kruskal-Wallis (método de Dunn). $p < 0,05$ se considera estadísticamente significativo.

En consonancia con la tendencia mostrada por Saif *et al.* (166), donde solo estudian la gastrectomía, no hay diferencias en los niveles de vitamina D dependientes del sexo (datos no mostrados). Hay que tener en cuenta que, en este estudio, el porcentaje de hombres y mujeres que toman suplementos de vitamina D es similar antes de la cirugía bariátrica y a los 3 meses de esta; sin embargo, en los sucesivos controles de seguimiento el porcentaje de mujeres que toma estos suplementos es significativamente mayor que el de hombres. Y al igual que en otros estudios (152, 214), no se encuentran diferencias en el déficit de vitamina D entre los dos tipos de cirugía bariátrica analizados (datos no mostrados); sin embargo, si solo se tienen en cuenta los pacientes que no toman suplementos vitamínicos existen diferencias estadísticamente significativas entre el baipás y la gastrectomía a los 12 meses de la cirugía (Figura 74).

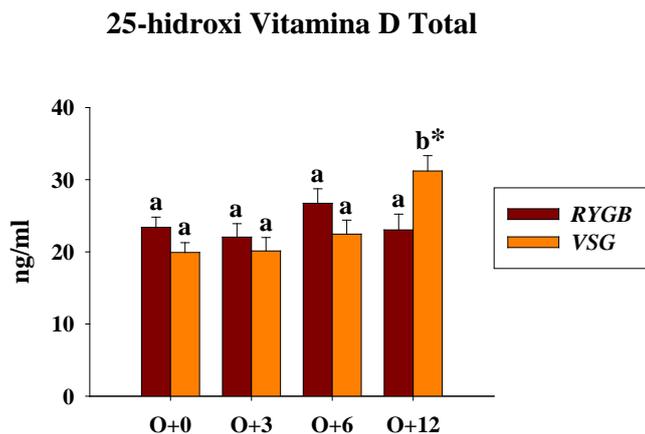


Figura 74. Vitamina D sérica de los pacientes sin suplementos vitamínicos prescritos, según el tipo de cirugía bariátrica. Niveles de la 25-hidroxi vitamina D total de los pacientes con obesidad y de pacientes operados, 3, 6 y 12 meses después del RYGB y de la VSG, sin suplementos de vitamina D prescritos (media \pm EEM). RYGB, baipás gástrico en Y de Roux; VSG, gastrectomía vertical en manga; O+0, pacientes con obesidad antes de la cirugía bariátrica; O+3, pacientes 3 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+6, pacientes 6 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+12, pacientes 12 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica. $n_{O+0} = 79;87$, $n_{O+3} = 46$, $n_{O+6} = 39;42$, $n_{O+12} = 33;35$. Las diferencias se evaluaron mediante ANOVA de dos vías con pruebas *post hoc* de Holm-Sidak. $p < 0,05$ se considera estadísticamente significativo. Letras distintas sobre las barras indican diferencias significativas a lo largo del tiempo dentro de cada uno de los tipos de cirugía; *, indica diferencias significativas entre los tipos de cirugía bariátrica en cada uno de los tiempos de estudio.

La revisión de Bays *et al.* (156) muestra que los niveles disminuidos de vitamina D se asocian con un aumento del colesterol total, *cLDL* y triglicéridos, y con una reducción de *cHDL*; ligando, además, la deficiencia de la vitamina D con las mialgias asociadas a estatinas. Sin embargo, según los datos analizados en esta tesis no existe relación entre los parámetros del perfil lipídico y los niveles de vitamina D (datos nos mostrados).

Estudiando otras vitaminas séricas, se observa que no hay diferencias entre los niveles de vitamina B12 de los sujetos del grupo control y obesos; tras la cirugía bariátrica, estos niveles disminuyen significativamente (Figura 75A). En cuanto al ácido fólico, está estadísticamente elevado en obesidad y se observa un descenso significativo tras la cirugía, normalizándose totalmente a los 12 meses de esta (Figura 75B). En estudios previos se ha observado déficit de vitamina B12 en pacientes con obesidad (115, 211-213, 254, 255, 258), al igual que ocurre en esta tesis.

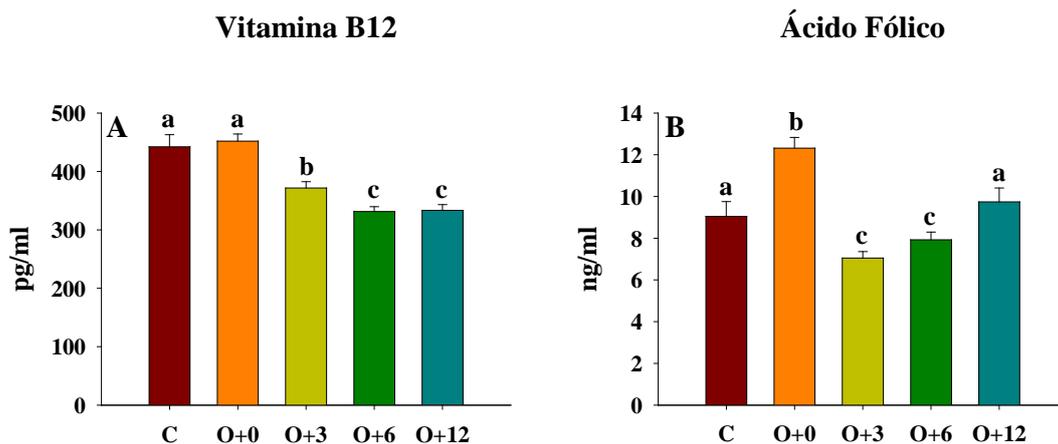


Figura 75. Vitamina B12 y ácido fólico en sangre (total de los participantes en este estudio). Valores séricos de (A) vitamina B12 y (B) ácido fólico de los sujetos control, de los pacientes con obesidad y de los pacientes operados, 3, 6 y 12 meses después de la cirugía bariátrica (media \pm EEM). C, sujetos control; O+0, pacientes con obesidad antes de la cirugía bariátrica; O+3, pacientes 3 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+6, pacientes 6 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+12, pacientes 12 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica. $n_C = 24$, $n_{O+0} = 240 - 251$, $n_{O+3} = 179 - 181$, $n_{O+6} = 215 - 217$, $n_{O+12} = 194 - 199$. Las diferencias se evaluaron mediante ANOVA de una vía con pruebas *post hoc* de Kruskal-Wallis (método de Dunn). $p < 0,05$ se considera estadísticamente significativo. Letras distintas sobre las barras indican diferencias significativas entre los grupos de estudio.

Algunas de las razones por las que la cirugía bariátrica puede provocar déficit de vitamina B12 son la remodelación gástrica (115, 156, 187, 253, 269), una secreción inadecuada del factor intrínseco (126, 269), la secreción gástrica limitada (126), la disminución de la ingesta de carnes y lácteos, la pérdida extrema de peso y los procedimientos malabsortivos (115), sobre todo, el *baipás* del duodeno (126). Tras la cirugía bariátrica, algunos estudios informan de porcentajes de pacientes con deficiencia de vitamina B12 muy reducidos (187, 254). El déficit de vitamina B12 incluye sintomatología neurológica (115, 126, 156, 187), como parestesias en brazos y piernas, entumecimiento, ataxia (115, 126, 187, 253), afectación del equilibrio y, en casos graves, marcha inestable y parálisis; además, también supone dificultad en la concentración, alteración de la memoria e, incluso, demencia (115, 126, 253). Debido a las reservas corporales de vitamina B12, las manifestaciones clínicas del déficit pueden tardar tiempo en aparecer tras la cirugía bariátrica (126, 187, 270), cuando estas reservas se reducen al 5 – 10 % (126). Otros autores, en estudios previos, observan un déficit de vitamina B12 postquirúrgico entre el 10 – 20 % (152, 211). Los primeros resultados son concordantes con los obtenidos en este estudio; pero nuevamente es muy importante tener en cuenta la suplementación de vitamina B12, que a los 3 meses de la cirugía representa más del 43 % de los pacientes operados, aumentando al 51 % a los 6 y 12 meses de la cirugía, por lo que las diferencias observadas al comparar con estudios previos, se pueden deber a

dicha suplementación no detallada en otros estudios o no comparable, además de al rango de referencia, técnica analítica y características de los pacientes, entre otras.

Bal *et al.* (187), en su revisión, indican que niveles elevados de ácido fólico se asocian con sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado, lo que podría explicar el incremento en el ácido fólico sérico en los pacientes con obesidad respecto a los sujetos normopeso, en el presente estudio. Al igual que ocurre en esta tesis, otros autores indican que los niveles de ácido fólico disminuyen tras la cirugía; sin embargo, existe controversia en dicho rango entre los diferentes estudios (213, 253), así como en el déficit de folatos (211, 212, 255). Hay que tener en cuenta que, en esta tesis, el porcentaje de pacientes que tienen prescritos suplementos de ácido fólico aumenta considerablemente tras la cirugía bariátrica. Tras las técnicas bariátricas, el rango de prevalencia del déficit de ácido fólico, dependiendo del estudio citado, es relativamente amplio, estando comprendido entre el 9 – 39 % (115, 126, 253) y especialmente común en mujeres embarazadas tras la cirugía. Estas deficiencias pueden ocurrir en fases tempranas postquirúrgicas, debido a que las reservas corporales son mínimas. Dado que el ácido fólico se absorbe bien en el tracto intestinal (115, 126), principalmente en el duodeno y en el yeyuno proximal (253), se considera que la deficiencia de folato es debida a la disminución de la ingesta y a la mala adherencia a los suplementos nutricionales que provoca la falta de corrección de sus niveles circulantes y no a la malabsorción. La deficiencia de ácido fólico puede deberse también al déficit de vitamina B12, ya que esta desempeña un importante papel en la conversión de folato inactivo a activo (115, 126). El porcentaje de pacientes con obesidad y con déficit de ácido fólico en este estudio es similar al mostrado por otros autores, así como el de pacientes a los 12 meses de la cirugía (211); los participantes en ambos estudios toman suplementos, aunque no es posible comparar los tratamientos.

Estudios llevados a cabo por otros autores indican que la deficiencia de vitamina B12 puede incrementar los niveles sanguíneos de *cLDL* (156) y que el déficit de folato está inversamente relacionado con el IMC (253). Sin embargo, según los análisis llevados a cabo, no existe relación entre los niveles de vitamina B12 y el perfil lipídico, y tampoco se halla relación robusta entre el ácido fólico, o su déficit, y los parámetros antropométricos (datos no mostrados). Estas divergencias pueden deberse a las diferencias basales de los participantes y metodológicas.

Por lo indicado anteriormente, se comprobaron los niveles circulantes de vitamina B12 (Figura 76A) y de ácido fólico (Figura 76B) en aquellos sujetos que no toman suplementos vitamínicos

ni de folatos. El patrón es igual al observado con el total de los participantes, aunque con diferencias en la significación estadística en la vitamina B12.

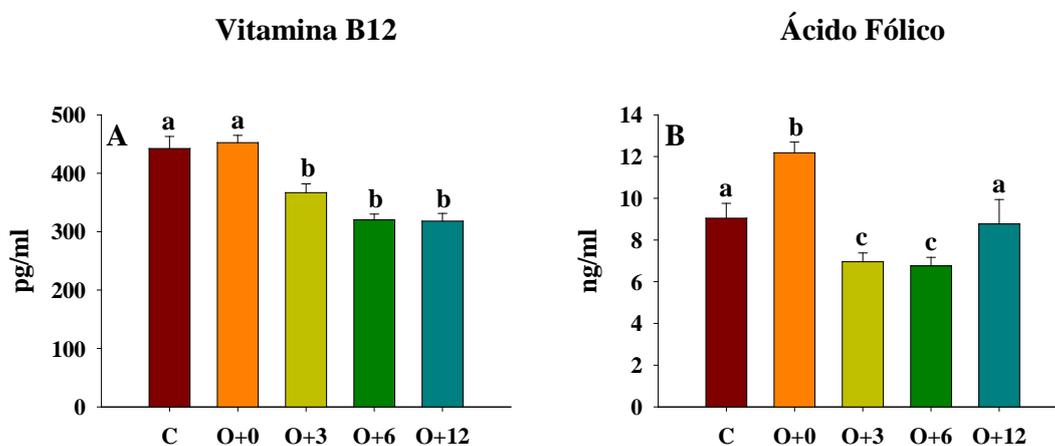


Figura 76. Vitamina B12 y ácido fólico séricos de los participantes en este estudio sin suplementación de vitaminas y/o ácido fólico. Niveles circulantes de (A) vitamina B12 y (B) ácido fólico de los sujetos control, de los pacientes con obesidad y de los pacientes operados, 3, 6 y 12 meses después de la cirugía bariátrica, sin suplementos de vitamina B12 y/o ácido fólico prescritos (media \pm EEM). C, sujetos control; O+0, pacientes con obesidad antes de la cirugía bariátrica; O+3, pacientes 3 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+6, pacientes 6 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+12, pacientes 12 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica. $n_C = 24$, $n_{O+0} = 236 - 250$, $n_{O+3} = 104 - 106$, $n_{O+6} = 121 - 124$, $n_{O+12} = 97$. Las diferencias se evaluaron mediante ANOVA de una vía con pruebas *post hoc* de Kruskal-Wallis (método de Dunn). $p < 0,05$ se considera estadísticamente significativo. Letras distintas sobre las barras indican diferencias significativas entre los grupos de estudio.

En el *RYGB*, la deficiencia en la vitamina B12 es una de las causas más comunes de anemia (115, 126). En la revisión de Kwon *et al.* (260) se indica que el déficit de vitamina B12 es mayor después del *baipás* que tras la gastrectomía cuando los pacientes no toman suplementos de vitamina B12 y deja de diferenciarse con la suplementación. En el presente estudio, cuando se analiza el conjunto de todos los pacientes no se observan diferencias en la evolución de la vitamina B12 entre los pacientes sometidos a *RYGB* o a *VSG*, posiblemente debido a los tratamientos vitamínicos prescritos a los pacientes antes y después de la cirugía; sin embargo, cuando el análisis se lleva a cabo exclusivamente en pacientes que no toman suplementos durante el seguimiento, sí existen diferencias significativas entre ambos tipos de cirugía, mostrándose valores más altos a los 3 meses de la intervención en aquellos pacientes que se sometieron a *VSG* (Figura 77).

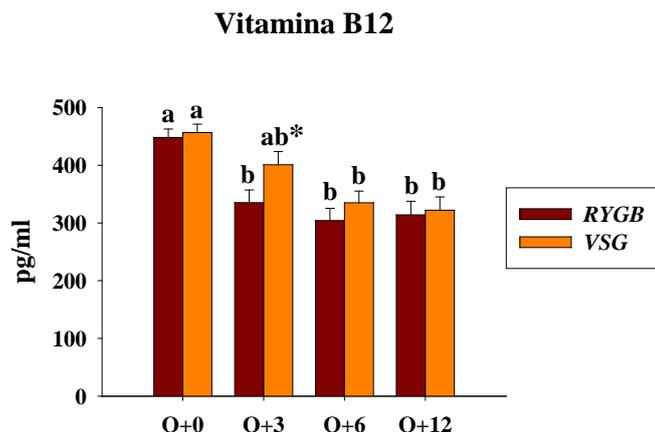


Figura 77. Vitamina B12 de los participantes en este estudio que no toman suplementos vitamínicos, según el tipo de cirugía. Niveles circulantes de la vitamina B12 de los pacientes con obesidad y de los pacientes operados, 3, 6 y 12 meses después del RYGB y de la VSG, sin suplementación vitamínica prescrita (media \pm EEM). RYGB, baipás gástrico en Y de Roux; VSG, gastrectomía vertical en manga; O+0, pacientes con obesidad antes de la cirugía bariátrica; O+3, pacientes 3 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+6, pacientes 6 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+12, pacientes 12 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica. $n_{O+0} = 126;124$, $n_{O+3} = 55;51$, $n_{O+6} = 60;64$, $n_{O+12} = 47;50$. Las diferencias se evaluaron mediante ANOVA de dos vías con pruebas *post hoc* de Holm-Sidak. $p < 0,05$ se considera estadísticamente significativo. Letras distintas sobre las barras indican diferencias significativas a lo largo del tiempo dentro de cada uno de los tipos de cirugía; *, indica diferencias significativas entre los tipos de cirugía bariátrica en cada uno de los tiempos de estudio.

Los niveles circulantes de ácido fólico solo presentan diferencias dependientes del sexo a los 12 meses de la cirugía (Figura 78); sin embargo, y aunque el porcentaje de hombres y mujeres con obesidad que toman suplementos de ácido fólico antes de la cirugía es similar, tras esta, el porcentaje de mujeres que toman dichos suplementos aumenta respecto a los hombres. Es decir, niveles circulantes de ácido fólico dependientes del sexo están mediados por su suplementación; por ello se analiza el ácido fólico de aquellos participantes que no tienen prescritos estos suplementos y se comprueba que, al igual que para el global de los participantes, a los 12 meses de la cirugía existen diferencias significativas en los niveles séricos de ácido fólico entre hombres y mujeres (Figura 79).

Ácido Fólico

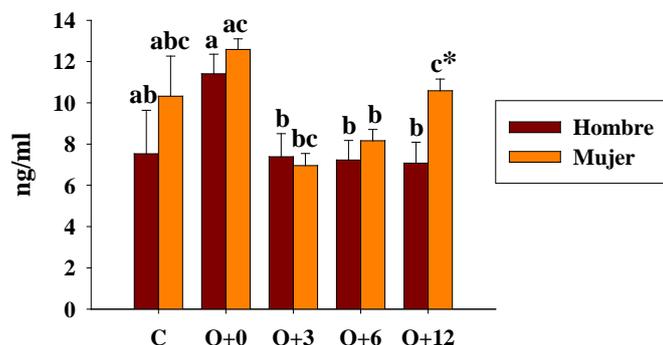


Figura 78. Ácido fólico, según el sexo (global de los participantes en este estudio). Niveles séricos de ácido fólico de los hombres y mujeres del grupo control, de los pacientes con obesidad y de los pacientes operados, 3, 6 y 12 meses después de la cirugía bariátrica (media \pm EEM). C, sujetos control; O+0, pacientes con obesidad antes de la cirugía bariátrica; O+3, pacientes 3 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+6, pacientes 6 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+12, pacientes 12 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica. $n_C = 11;13$, $n_{O+0} = 55;185$, $n_{O+3} = 39;140$, $n_{O+6} = 54;163$, $n_{O+12} = 48;151$. Las diferencias se evaluaron mediante ANOVA de dos vías con pruebas *post hoc* de Holm-Sidak. $p < 0,05$ se considera estadísticamente significativo. Letras distintas sobre las barras indican diferencias significativas a lo largo del tiempo dentro de cada sexo; *, indica diferencias significativas entre sexos en cada uno de los tiempos de estudio.

Ácido Fólico

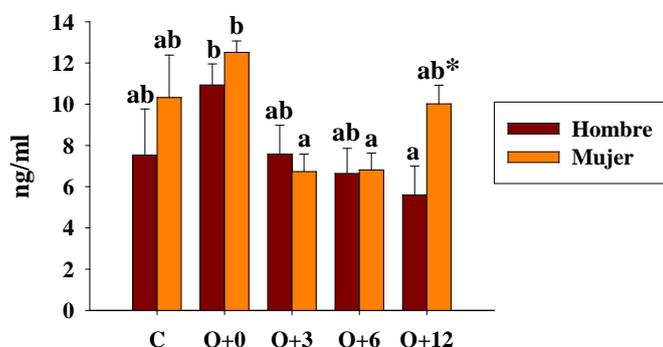


Figura 79. Ácido fólico de los participantes en este estudio sin suplementación de ácido fólico, según el sexo. Niveles circulantes de ácido fólico de los sujetos del grupo control, de los pacientes con obesidad y de los pacientes operados, 3, 6 y 12 meses de la cirugía bariátrica que no tienen prescritos suplementos de ácido fólico (media \pm EEM). C, sujetos control; O+0, pacientes con obesidad antes de la cirugía bariátrica; O+3, pacientes 3 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+6, pacientes 6 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+12, pacientes 12 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica. $n_C = 11;13$, $n_{O+0} = 53;179$, $n_{O+3} = 28;76$, $n_{O+6} = 37;84$, $n_{O+12} = 28;68$. Las diferencias se evaluaron mediante ANOVA de dos vías con pruebas *post hoc* de Holm-Sidak. $p < 0,05$ se considera estadísticamente significativo. Letras distintas sobre las barras indican diferencias significativas a lo largo del tiempo dentro de cada sexo; *, indica diferencias significativas entre sexos en cada uno de los tiempos de estudio.

4.2.12. Marcadores de Inflamación

La proteína C reactiva es el marcador inflamatorio sistémico de elección (275, 276). Niveles elevados de este marcador se asocian con enfermedades cardiovasculares (165, 275, 276), enfermedades inflamatorias, infecciones, traumatismos (276), cáncer (275, 276), dislipemia, DM2, HTA y SMet (165, 275). Asimismo, los niveles de leucocitos en sangre facilitan información sobre la respuesta inmunitaria, la actividad proinflamatoria y citotóxica, y los procesos inflamatorios (277, 278). Entre los factores que alteran el recuento leucocitario se encuentra la edad, el embarazo (279) y la obesidad, esta última aumentando el recuento leucocitario (280-282). A continuación, se analizan la alteración de la proteína C reactiva y del recuento leucocitario en obesidad y su evolución después de la cirugía bariátrica.

Los niveles prequirúrgicos de la proteína C reactiva de los pacientes con obesidad están significativa y extremadamente elevados respecto a los controles; estos niveles disminuyen progresivamente hasta normalizarse totalmente a los 12 meses de la cirugía bariátrica (Figura 80). Estos resultados coinciden con los obtenidos por otros autores que también observaron que tras la cirugía la proteína C reactiva disminuye significativamente (159, 283-286). Estos resultados son lógicos si se tiene en cuenta que la obesidad se considera un estado de inflamación crónico de bajo grado (6, 16, 49, 50, 275, 284) que se relaciona positivamente con la proteína C reactiva (165, 213, 275, 284), independientemente de las características étnicas y de sexo (275). Por ello, la reducción que la cirugía provoca en la proteína C reactiva (165, 179, 287, 288) nos indica una mejoría en el estado inflamatorio que puede relacionarse con la pérdida de peso, la mejoría de la función del tejido adiposo y de la dislipemia, lo que en conjunto conduce a una reducción del riesgo cardiovascular (179, 289). La disminución de la inflamación sistémica tras la cirugía bariátrica ha sido observada anteriormente por nuestro grupo y otros autores (271, 290) y dicha disminución hace que los valores de la proteína C reactiva mejoren y se normalicen.

Algunos estudios relacionan la proteína C reactiva con el IMC, la albúmina, el calcio, la insulina y el péptido C, además de con la glucemia y la hemoglobina, e inversamente con la vitamina D; sin embargo, otros autores no encuentran relación entre dichos parámetros (165, 252, 284, 291). Según los análisis efectuados, la proteína C reactiva está directamente relacionada con el peso, el IMC y la masa grasa, tanto antes como después de la cirugía bariátrica, e inversamente relacionada con el EPP y el EIMCP, a los 6 y 12 meses de la cirugía (Tabla 21).

Proteína C Reactiva

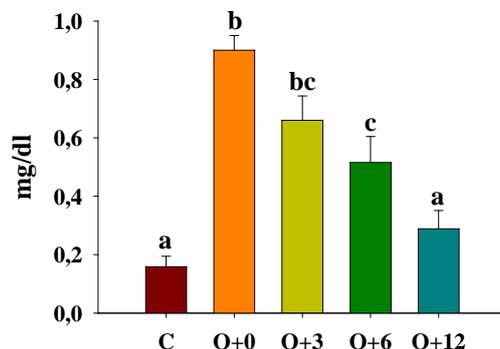


Figura 80. Valores séricos de proteína C reactiva de los sujetos control, de los pacientes con obesidad y de los pacientes operados, 3, 6 y 12 meses después de la cirugía bariátrica (media ± EEM). C, sujetos control; O+0, pacientes con obesidad antes de la cirugía bariátrica; O+3, pacientes 3 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+6, pacientes 6 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+12, pacientes 12 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica. $n_C = 49$, $n_{O+0} = 244$, $n_{O+3} = 41$, $n_{O+6} = 61$, $n_{O+12} = 80$. Las diferencias se evaluaron mediante ANOVA de una vía con pruebas *post hoc* de Kruskal-Wallis (método de Dunn). $p < 0,05$ se considera estadísticamente significativo. Letras distintas sobre las barras indican diferencias significativas entre los grupos de estudio.

Tabla 21. Correlación de la proteína C reactiva con los parámetros antropométricos de los pacientes con obesidad y operados, a los 3, 6 y 12 meses de la cirugía bariátrica.

	Proteína C reactiva							
	O+0		O+3		O+6		O+12	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Peso	0,322	< 0,001**	0,349	0,034*	0,398	0,003*	0,381	< 0,001**
IMC	0,434	< 0,001**	0,292	0,080	0,383	0,004*	0,474	< 0,001**
Masa grasa	0,331	< 0,001**	0,434	0,019*	0,432	0,003*	0,346	0,006*
EPP			-0,174	0,302	-0,336	0,012*	-0,414	< 0,001**
EIMCP			-0,193	0,251	-0,328	0,015*	-0,441	< 0,001**

EIMCP, exceso de índice de masa corporal perdido; EPP, exceso de peso perdido; IMC, índice de masa corporal; O+0, pacientes con obesidad antes de la cirugía bariátrica; O+3, pacientes 3 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+6, pacientes 6 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+12, pacientes 12 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; r, coeficiente de correlación. $n_{O+0} = 173 - 244$, $n_{O+3} = 29 - 37$, $n_{O+6} = 44 - 55$, $n_{O+12} = 61 - 74$. Proteína C reactiva en mg/dl; Peso en kg; IMC en kg/m^2 ; Masa grasa, EPP y EIMCP en %. Para analizar las relaciones se ha empleado la correlación de Spearman. $p < 0,05$ se considera estadísticamente significativo. *, $p < 0,05$; **, $p < 0,001$.

En concordancia con estudios previos de otros autores (275, 286), los niveles de proteína C reactiva pre y postquirúrgicos son similares en hombres y mujeres; y además, son independientes del tipo de cirugía bariátrica a la que estos se sometieron (datos no mostrados).

La leucocitosis, o niveles elevados de leucocitos, se relaciona con infecciones bacterianas y/o víricas, procesos alérgicos, parasitarios y/o neoplásicos, inflamación crónica (277, 279), toma de fármacos (corticosteroides, litio y β -agonistas) (277-279), tóxicos (277, 279), estrés físico y emocional, esplenectomía o anemia hemolítica (278). Si bien se observa que el recuento

leucocitario tiende a aumentar durante la obesidad y aún más durante los primeros 6 meses después de la cirugía, al cabo de un año el recuento se normaliza (Figura 81); al igual que indican algunos autores que observan un descenso significativo después de la cirugía y a diferencia de lo indicado por otros que no encuentran elevación durante la obesidad ni tras la cirugía (261, 291-294). Entre otras cosas, la elevación observada durante los primeros 6 meses tras la cirugía bariátrica puede deberse al estado inflamatorio generado por la lipólisis y a la oxidación de la grasa debido a la rápida pérdida de peso o a la toma de fármacos.

Al analizar las diferencias debidas al sexo o al tipo de cirugía bariátrica no se observa ninguna relación con los niveles leucocitarios (datos no mostrados), al igual que indican otros autores (293, 294).

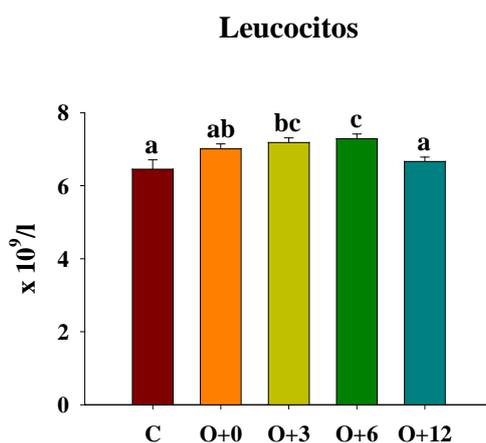


Figura 81. Recuento leucocitario de los participantes en este estudio. Valores de leucocitos plasmáticos de los sujetos control, de los pacientes con obesidad y de los pacientes operados, 3, 6 y 12 meses después de la cirugía bariátrica (media \pm EEM). C, sujetos control; O+0, pacientes con obesidad antes de la cirugía bariátrica; O+3, pacientes 3 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+6, pacientes 6 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+12, pacientes 12 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica. $n_C = 28$, $n_{O+0} = 276$, $n_{O+3} = 204$, $n_{O+6} = 233$, $n_{O+12} = 222$. Las diferencias se evaluaron mediante ANOVA de una vía con pruebas *post hoc* de Kruskal-Wallis (método de Dunn). $p < 0,05$ se considera estadísticamente significativo. Letras distintas sobre las barras indican diferencias significativas entre los grupos de estudio.

4.2.13. Eje Gonadal

Las hormonas sexuales son importantes en la salud y se relacionan con la obesidad, el SMet, la DM2 y el envejecimiento (242, 295). El estradiol es la principal hormona sexual producida en los ovarios. No ha sido hasta los últimos años cuando se ha iniciado su estudio en hombres (295), debido al conocimiento de la conversión de andrógenos a estrógenos en el tejido adiposo (242,

289, 295), siendo mayor en hombres que en mujeres (295). El aumento de la masa grasa disminuye la producción de testosterona (242, 289) y sus niveles circulantes (289). Tanto la testosterona como el estradiol ejercen numerosos efectos metabólicos en el tejido adiposo y muscular; participan en la homeostasis de la glucosa (289, 295), en la captación y almacenamiento de lípidos, en la lipogénesis y en la lipólisis, en la adipogénesis, en la síntesis proteica, en la diferenciación de las células madre miogénicas y en la función mitocondrial, entre otros. Además, niveles reducidos de testosterona afectan al estado emocional que puede influir en la motivación para emprender cambios en el estilo de vida. La mejora en el estado de ánimo está estrechamente relacionada con el comportamiento alimentario, aunque no se conoce totalmente la relación entre la alimentación y la testosterona, con la reducción del tejido adiposo y la mejora de la resistencia a la leptina y a la insulina, la testosterona puede tener una mayor influencia en el apetito y en la conducta alimentaria (289). A continuación, se muestran los resultados obtenidos en esta tesis sobre los niveles circulantes de estradiol y testosterona total en hombres. No se analizan las hormonas sexuales en mujeres debido a la inviabilidad de evaluar correctamente el estradiol, ya que no se dispone de la fase del ciclo en el que se encuentra la mujer en el momento de la analítica.

En la Figura 82A se muestran los niveles séricos de estradiol en hombres: antes de la cirugía, los pacientes con obesidad presentan valores significativamente mayores que los sujetos del grupo control que no se normalizan tras la cirugía bariátrica. Los hombres del grupo obeso presentan niveles de testosterona total significativamente inferiores; estos niveles aumentan progresivamente tras la cirugía, normalizándose totalmente a la finalización del seguimiento (Figura 82B). Los datos obtenidos en esta tesis concuerdan parcialmente con los indicados en el metaanálisis de Lee *et al.* (296), ya que en este estudio el estradiol no disminuye, pero sí aumenta la testosterona. Además, estudios llevados a cabo por otros autores muestran que los valores séricos de estradiol aumentan tras la cirugía bariátrica durante los 6 primeros meses, para disminuir a un nivel inferior al inicial a los 12 meses de la cirugía o ser similares a los iniciales a los 2 años de la cirugía (297, 298). Las divergencias con otros estudios en el mismo tiempo de seguimiento pueden ser debidas al bajo tamaño muestral del estradiol y de la testosterona en esta tesis, sobre todo tras la cirugía bariátrica.

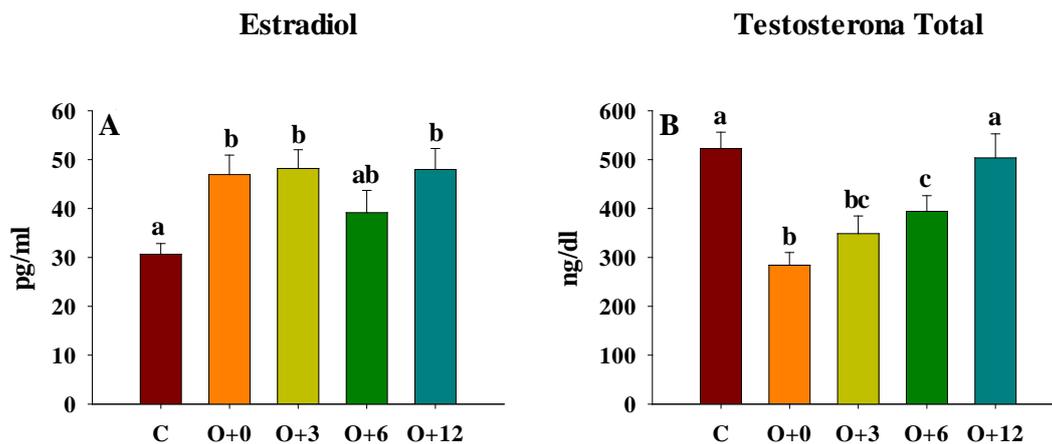


Figura 82. Hormonas sexuales en hombres. Niveles séricos de (A) estradiol y (B) testosterona total en hombres del grupo control, con obesidad y operados, 3, 6 y 12 meses después de la cirugía bariátrica (media \pm EEM). C, sujetos control; O+0, pacientes con obesidad antes de la cirugía bariátrica; O+3, pacientes 3 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+6, pacientes 6 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+12, pacientes 12 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica. $n_C = 19 - 20$, $n_{O+0} = 43 - 60$, $n_{O+3} = 5 - 8$, $n_{O+6} = 6 - 9$, $n_{O+12} = 13 - 17$. Las diferencias se evaluaron mediante ANOVA de una vía con pruebas *post hoc* de Kruskal-Wallis (método de Dunn). $p < 0,05$ se considera estadísticamente significativo. Letras distintas sobre las barras indican diferencias significativas entre los grupos de estudio.

En la revisión de Rao *et al.* (288) se relaciona positivamente el estradiol con el peso y el IMC, en hombres. Asimismo, estudios previos informan de que el aumento del tejido adiposo incrementa la conversión de testosterona en estradiol irreversiblemente, conduciendo al hipogonadismo. Además, la hipotestosteronemia facilita la deposición grasa visceral provocando la disminución de la concentración de testosterona y, por tanto, el aumento de los niveles de estradiol, en el denominado ciclo hipogonadal-obesidad, induciendo un estado hipogonadal progresivo (242, 289, 295) y facilitando la infiltración grasa a nivel hepático, muscular y arterial (289). Sin embargo, y a pesar de lo indicado anteriormente, existe controversia en la relación entre la cirugía bariátrica, la masa grasa y las hormonas sexuales. Según algunos autores, los niveles postquirúrgicos de estradiol descienden, ya que la conversión periférica de andrógenos a estrógenos asociados al tejido adiposo disminuye al reducirse la masa grasa; en cambio, otros autores indican que no existe contribución de la masa grasa en los niveles de estradiol (242, 288, 299). Según los análisis efectuados, el estradiol está relacionado positivamente con el peso y el IMC solo antes de la cirugía bariátrica y con la masa grasa a los 12 meses de la cirugía (Tabla 22).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Tabla 22. Correlación de los niveles circulantes de estradiol y parámetros antropométricos de los hombres con obesidad y operados, a los 3, 6 y 12 meses de la cirugía bariátrica.

	Estradiol							
	O+0		O+3		O+6		O+12	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Peso	0,376	0,013*	0,800	0,104	0,462	0,434	0,361	0,248
IMC	0,320	0,036*	0,400	0,505	0,103	0,870	-0,091	0,778
Masa grasa	0,270	0,202	0,410	0,493			0,665	0,036*
EPP			0,700	0,188	-0,462	0,434	0,042	0,897
EIMCP			0,300	0,624	-0,103	0,870	0,049	0,879

EIMCP, exceso de índice de masa corporal perdido; EPP, exceso de peso perdido; IMC, índice de masa corporal; O+0, pacientes con obesidad antes de la cirugía bariátrica; O+3, pacientes 3 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+6, pacientes 6 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+12, pacientes 12 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; r, coeficiente de correlación. $n_{O+0} = 24 - 43$, $n_{O+3} = 4 - 5$, $n_{O+6} = 2 - 5$, $n_{O+12} = 7 - 12$. Estradiol en pg/ml; Peso en kg; IMC en kg/m²; Masa grasa, EPP y EIMCP en %. Para analizar las relaciones se ha empleado la correlación de Spearman. $p < 0,05$ se considera estadísticamente significativo. *, $p < 0,05$.

Al igual que los resultados obtenidos en esta tesis, numerosos estudios observaron que la cirugía bariátrica mejora los niveles séricos de testosterona total (242, 288, 296-298, 300, 301), confirmando así que esta cirugía mejora la función reproductiva masculina disminuida por la obesidad. En esta línea, estudios previos han mostrado una correlación inversa entre la testosterona y el IMC (288, 289, 299, 300), mientras que la relación entre la pérdida de masa grasa y la testosterona es controvertida (288). Sin embargo, según los datos obtenidos en este estudio, la testosterona total solo está inversamente relacionada con el peso a los 3 meses de la cirugía y la masa grasa a los 12 meses (Tabla 23). Los resultados obtenidos en esta tesis sobre la relación entre la antropometría y los niveles circulantes de testosterona total parecen confirmar la asociación entre la adiposidad y el hipogonadismo. Diversos trabajos también sugieren que la testosterona afecta al perfil lipídico circulante, indicando que su deficiencia está relacionada con niveles elevados de *cLDL* y triglicéridos, y disminuidos de *cHDL*, aunque otros trabajos indican que no existe relación (289). Para profundizar en este aspecto se estudia la relación entre la testosterona y el perfil lipídico de nuestra cohorte, sin encontrar ningún tipo de relación (datos no mostrados).

Como se ha comentado, diversos estudios avalan la relación entre la testosterona y la resistencia a la insulina (288, 295). En esta tesis, la testosterona total no se relaciona con la glucemia, la insulinemia, ni con *HOMA-IR*; sin embargo, está inversamente correlacionada con la *HbA1c* a los 12 meses de la cirugía (Tabla 24). Es posible que estas diferencias se deban a la mediación antidiabética de los pacientes con DM2.

Tabla 23. Correlación entre la testosterona total y los parámetros antropométricos de los hombres con obesidad y de los hombres operados, 3, 6 y 12 meses después de la cirugía bariátrica.

	Testosterona Total							
	O+0		O+3		O+6		O+12	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Peso	-0,149	0,255	-0,826	0,047*	0,321	0,482	-0,315	0,235
IMC	-0,203	0,199	-0,395	0,333	0,071	0,879	-0,576	0,019
Masa grasa	-0,150	0,370	-0,236	0,610	0,800	0,200	-0,691	0,019*

IMC, índice de masa corporal; O+0, pacientes con obesidad antes de la cirugía bariátrica; O+3, pacientes 3 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+6, pacientes 6 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+12, pacientes 12 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; r, coeficiente de correlación. $n_{O+0} = 38 - 60$, $n_{O+3} = 5 - 8$, $n_{O+6} = 4 - 7$, $n_{O+12} = 11 - 16$. Testosterona Total en ng/dl; Peso en kg; IMC en kg/m^2 ; Masa grasa en %. Para analizar las relaciones se ha empleado la correlación de Spearman. $p < 0,05$ se considera estadísticamente significativo. *, $p < 0,05$.

Tabla 24. Correlación de la testosterona total y el metabolismo de los glúcidos de los hombres con obesidad y operados, a los 3, 6 y 12 meses de la cirugía bariátrica.

	Testosterona total							
	O+0		O+3		O+6		O+12	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Glucosa	-0,237	0,068	-0,192	0,649	-0,529	0,143	-0,284	0,286
Insulina	0,055	0,687	0,467	0,243	0,350	0,356	-0,123	0,675
Péptido C	0,173	0,202	0,168	0,691	0,467	0,205	-0,103	0,725
HbA1c	-0,279	0,073	-0,949	0,051	-0,800	0,200	-0,921	< 0,001**
HOMA-IR	0,013	0,922	0,491	0,217	0,117	0,765	-0,191	0,513

HbA1c, hemoglobina glicosilada; *HOMA-IR*, índice de resistencia a la insulina; O+0, pacientes con obesidad antes de la cirugía bariátrica; O+3, pacientes 3 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+6, pacientes 6 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+12, pacientes 12 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; r, coeficiente de correlación. $n_{O+0} = 42 - 60$, $n_{O+3} = 4 - 8$, $n_{O+6} = 4 - 9$, $n_{O+12} = 9 - 16$ Testosterona total en ng/ml; Glucosa en mg/dl; Insulina en $\mu UI/ml$; Péptido C en ng/ml, *HbA1c* en %. Para analizar las relaciones se ha empleado la correlación de Spearman. $p < 0,05$ se considera estadísticamente significativo. **, $p < 0,001$.

La ratio entre la testosterona total y el estradiol es un valor pronóstico de fertilidad y su disminución se asocia con la infertilidad debido a la edad y a la composición corporal (302, 303). Esta ratio antes de la cirugía bariátrica está significativamente disminuida; tras la cirugía bariátrica, aumenta progresivamente hasta normalizarse a los 6 meses (Figura 83). Otros autores indican que la disminución de la ratio está asociada con la obesidad (304), resultados concordantes con los obtenidos en este estudio; sin embargo, no se ha encontrado relación robusta entre el cambio en la ratio con la pérdida de peso, de IMC y de masa grasa tras la cirugía bariátrica, ni tampoco entre dicha ratio y la edad, parámetros antropométricos absolutos o variables de la homeostasis de la glucosa (datos no mostrados).

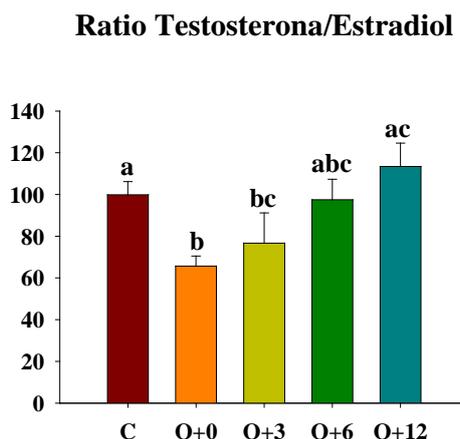


Figura 83. Ratio testosterona total y estradiol en hombres. Ratio entre la testosterona total y el estradiol en hombres del grupo control, con obesidad y operados, 3, 6 y 12 meses después de la cirugía bariátrica (media ± EEM). C, sujetos control; O+0, pacientes con obesidad antes de la cirugía bariátrica; O+3, pacientes 3 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+6, pacientes 6 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+12, pacientes 12 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica. $n_C = 19$, $n_{O+0} = 43$, $n_{O+3} = 5$, $n_{O+6} = 6$, $n_{O+12} = 13$. Las diferencias se evaluaron mediante ANOVA de una vía con pruebas *post hoc* de Kruskal-Wallis (método de Dunn). $p < 0,05$ se considera estadísticamente significativo. Letras distintas sobre las barras indican diferencias significativas entre los grupos de estudio.

A pesar de que una de las limitaciones para analizar estas relaciones es el número de determinaciones de estradiol y testosterona total tanto en el grupo control como en pacientes con obesidad y, sobre todo, en pacientes operados, se considera que la cirugía bariátrica es un método efectivo para tratar el hipogonadismo, aunque es necesario completar el estudio con un mayor número de participantes para poder confirmarlo.

4.2.14. Niveles Sistémicos de Minerales

Los minerales desempeñan importantes funciones metabólicas y son necesarios para una correcta actividad muscular y nerviosa (305, 306). El sodio y el potasio desempeñan un papel fundamental en el equilibrio ácido-base y en el balance hídrico; además, el potasio participa en el control de los impulsos nerviosos y de los latidos cardíacos, en la biosíntesis de proteínas y en la activación de enzimas involucradas en el gasto energético, por lo que desequilibrios en el sodio y/o el potasio se relacionan con enfermedades cardiovasculares (306), al igual que el calcio y el fósforo (307). Estos últimos participan en la formación ósea (115, 156, 263, 307) y se consideran biomarcadores de riesgo en la enfermedad renal (307). Además, el calcio regula actividades enzimáticas (115, 156, 306) y es un mensajero intracelular secundario (115, 156); asimismo, es fundamental en el tono vascular, la coagulación sanguínea, la contracción muscular, la transmisión

nerviosa y está involucrado en el metabolismo energético y lipídico (306). El fósforo se relaciona con enfermedades neurológicas, cáncer de pulmón, DM2 y obesidad (308). Los niveles de sodio y potasio se regulan por el balance entre la ingesta y la excreción renal. En la regulación del sodio también participan el sistema renina-angiotensina-aldosterona, los barorreceptores carotídeos, el péptido natriurético y el sistema nervioso simpático. Por su parte, en la concentración de potasio participan la aldosterona, la circulación hepática y el almacenamiento muscular (306). En cuanto a la regulación de los niveles de calcio, se debe tener en cuenta fundamentalmente la absorción intestinal de la dieta y la reabsorción renal, y cuando estos mecanismos no son suficientes se libera de su reservorio óseo (242). Si se analizan los problemas asociados a alteraciones en el balance iónico se puede destacar que la hiponatremia puede causar edema encefálico y daño neurológico grave si no es tratada, la hipopotasemia siempre va acompañada de alcalosis metabólica y aciduria paradójica, la hipocloremia puede provocar alcalosis metabólica (255) y la hipocalcemia puede causar desmineralización ósea, osteopenia (156) e hiperparatiroidismo secundario (156, 253). La deficiencia a largo plazo de calcio produce la disminución de la densidad mineral ósea, aumentando el riesgo de fracturas y osteoporosis (115). Los resultados obtenidos en esta tesis sobre los niveles séricos de los minerales se presentan a continuación.

Los niveles de sodio de los pacientes con obesidad están significativamente disminuidos y aumentan significativamente después de la cirugía (Figura 84A). Sin embargo, en los niveles circulantes de potasio solo se observa un ligero ascenso a los 12 meses de la cirugía en comparación con los 3 meses (Figura 84B). Los valores de cloro séricos no cambian en ninguno de los grupos de estudio (Figura 84C). Algunos autores observaron los niveles circulantes disminuidos de potasio en la obesidad que se corrigen al año de la cirugía bariátrica (211), resultados divergentes a los obtenidos en el presente estudio en el que, tanto antes como después de la cirugía, los niveles de potasio no se modifican significativamente. La variación en los niveles circulantes de sodio probablemente esté relacionada con cambios en los hábitos alimentarios y con la mejora que se observa, y que ya se ha mencionado, de la función renal tras la cirugía bariátrica.

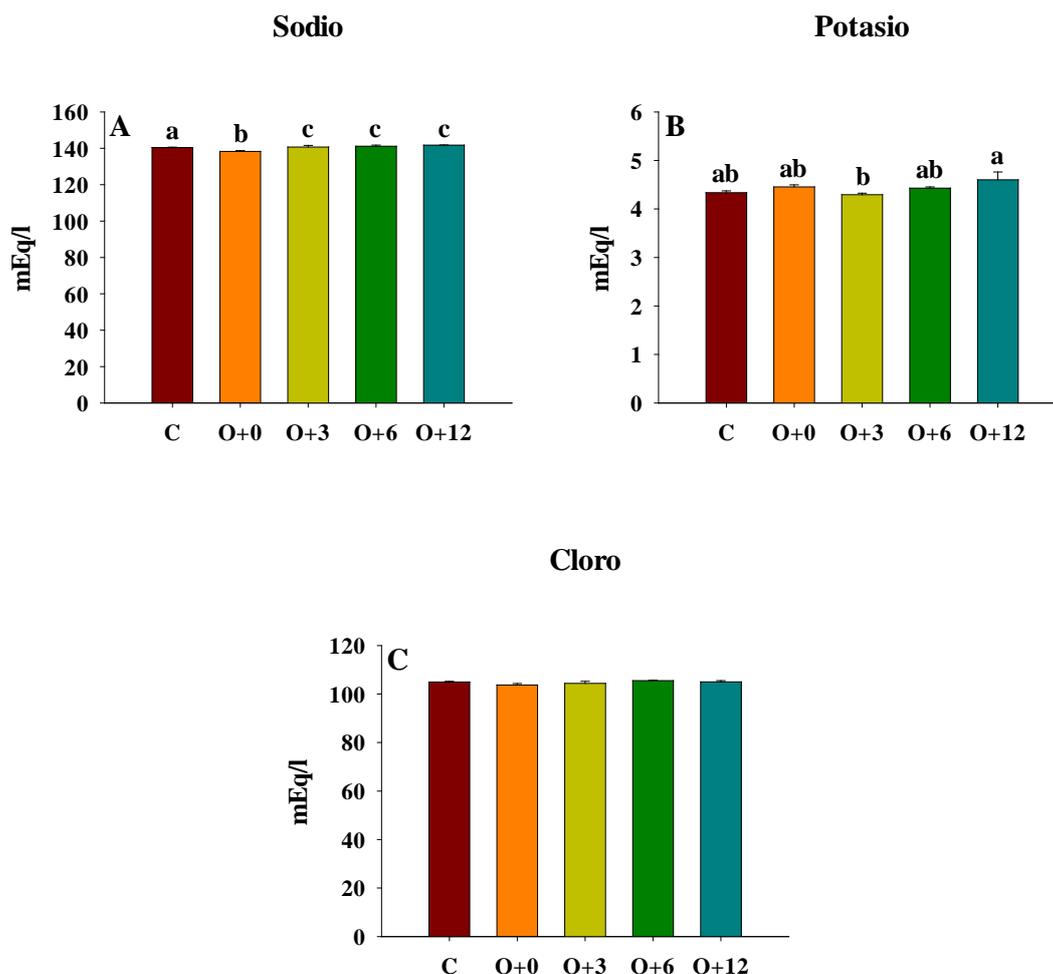


Figura 84. Niveles circulantes de sodio, potasio y cloro. (A) Sodio, (B) potasio y (C) cloro de los sujetos control, de los pacientes con obesidad y de los pacientes operados, 3, 6 y 12 meses después de la cirugía bariátrica (media \pm EEM). C, sujetos control; O+0, pacientes con obesidad antes de la cirugía bariátrica; O+3, pacientes 3 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+6, pacientes 6 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+12, pacientes 12 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica. $n_C = 50$, $n_{O+0} = 284 - 288$, $n_{O+3} = 174 - 191$, $n_{O+6} = 205 - 230$, $n_{O+12} = 196 - 221$. Las diferencias se evaluaron mediante ANOVA de una vía con pruebas *post hoc* de Kruskal-Wallis (método de Dunn). $p < 0,05$ se considera estadísticamente significativo. Letras distintas sobre las barras indican diferencias significativas entre los grupos de estudio.

En la Figura 85A y Figura 85B se muestran los niveles circulantes de calcio y fósforo, respectivamente. Ambos parámetros presentan la misma tendencia: los pacientes con obesidad presentan valores significativamente inferiores; tras la intervención, estos parámetros se normalizan ya a los 3 meses, manteniéndose a lo largo del tiempo de estudio. Los resultados postquirúrgicos sobre la variación de los niveles de calcio y de fósforo son controvertidos. Trabajos previos o bien no encuentran variaciones después de la cirugía bariátrica en los niveles de calcio y fósforo, o bien disminuyen (144, 166, 242), a diferencia de los resultados obtenidos en este estudio. Asimismo, otros autores informan de la existencia de hipocalcemia, tanto antes como tras la cirugía (115, 126, 255), al igual que ocurre en esta tesis (datos no mostrados). Es posible,

que el aumento de los niveles de calcio sérico, así como su normalización tras la cirugía bariátrica, sea debido no solo a los mecanismos reguladores del calcio sino también a la mejora, ya indicada previamente, de la función renal y del perfil lipídico tras la cirugía bariátrica.

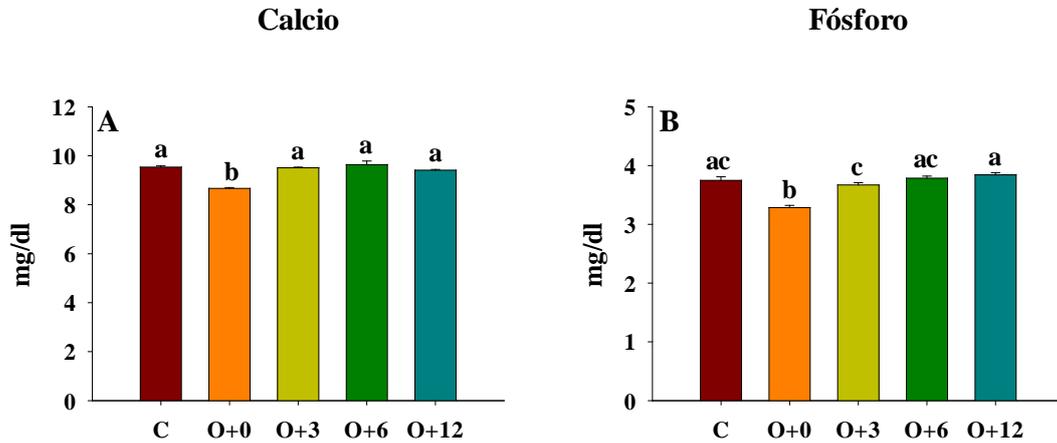


Figura 85. Calcio y fósforo en sangre. Valores séricos de (A) calcio y (B) fósforo de los sujetos control, de los pacientes con obesidad y de los pacientes operados, 3, 6 y 12 meses después de la cirugía bariátrica (media \pm EEM). C, sujetos control; O+0, pacientes con obesidad antes de la cirugía bariátrica; O+3, pacientes 3 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+6, pacientes 6 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+12, pacientes 12 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica. $n_C = 48 - 49$, $n_{O+0} = 262 - 263$, $n_{O+3} = 171 - 173$, $n_{O+6} = 207 - 208$, $n_{O+12} = 193 - 196$. Las diferencias se evaluaron mediante ANOVA de una vía con pruebas *post hoc* de Kruskal-Wallis (método de Dunn). $p < 0,05$ se considera estadísticamente significativo. Letras distintas sobre las barras indican diferencias significativas entre los grupos de estudio.

La absorción del calcio puede ser tanto pasiva como activa mediada por la vitamina D (115, 187, 305) y tiene lugar principalmente en el duodeno, yeyuno e íleon, por lo que la cirugía bariátrica puede provocar una reducción en su absorción (115, 126, 242) y, como se ha indicado anteriormente, la vitamina D disminuye tras la cirugía bariátrica (115, 126, 156, 187, 242, 253). El 99 % del calcio corporal se almacena en el esqueleto (115, 306), por lo que cambios en su homeostasis provocan cambios en la masa ósea y viceversa (115) y, aunque las personas con obesidad tienen una mayor densidad mineral ósea que las normopeso, los cambios postquirúrgicos pueden provocar pérdida de la masa ósea y aumentar el riesgo de fractura (242).

En relación a los niveles séricos de calcio según el sexo, algunos autores han indicado que son similares en hombres y mujeres (166), al igual que ocurre en el presente estudio (datos no mostrados). Teniendo en cuenta el tipo de cirugía bariátrica, estudios previos informan de malabsorción del calcio después del RYGB, causada por la remodelación anatómica, la exclusión del duodeno y rama común corta, y por la esteatorrea provocada por la interacción del calcio con

los ácidos grasos, dificultando su disponibilidad (115, 253) y favoreciendo la formación de cálculos renales de oxalato cálcico (253). Sin embargo, otros autores indican que no existen diferencias en las concentraciones séricas de calcio durante ninguno de los tiempos del estudio de seguimiento de 1 año tras el *RYGB* y la *VSG* (144). En el presente estudio, los niveles de ambos minerales aumentan significativamente tras la cirugía, pero no se encuentran diferencias en la calcemia ni en la fosfatemia entre los dos tipos de cirugía bariátrica analizados (datos no mostrados).

Otros autores indican que un elevado porcentaje de pacientes obesos presentan hipofosfatemia (255), al igual que ocurre en esta tesis. La deficiencia de fósforo se asocia con la obesidad, sobre todo con la obesidad central (255, 309), y con la deficiente ingesta dietética (309). Además, la hipofosfatemia se ha asociado con complicaciones neurológicas (255) y con resistencia a la insulina, ya que reduce la captación periférica de fósforo y es conocido que el fósforo estimula la sensibilidad a la insulina (309). Sin embargo, en este trabajo no se encuentra una relación robusta entre los niveles de fósforo y los parámetros del perfil glucolipídico (datos no mostrados). Otros trabajos han encontrado una relación inversa entre el fósforo sérico y el peso, sugiriendo un papel del fósforo en la regulación del peso corporal, bien a través de su capacidad de captación de la fructosa como del alto contenido de fósforo de las proteínas que puede estar implicado en la reducción de la ingesta (309). Sin embargo, en este estudio el fósforo solo se correlaciona inversamente con el peso y el EPP a los 3 meses y con el peso a los 12 meses de la cirugía (Tabla 25).

Tabla 25. Correlación de la fosfatemia y parámetros antropométricos de los pacientes con obesidad y de los operados, a los 3, 6 y 12 meses de la cirugía bariátrica.

	Fósforo							
	O+0		O+3		O+6		O+12	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Peso	0,035	0,567	-0,270	< 0,001**	-0,122	0,092	-0,252	< 0,001**
IMC	0,063	0,307	-0,136	0,085	-0,051	0,481	-0,091	0,225
Masa grasa	0,052	0,472	0,053	0,547	0,139	0,094	0,169	0,057
EPP			0,186	0,018*	0,116	0,109	0,108	0,151
EIMCP			0,151	0,054	0,076	0,294	0,085	0,255

EIMCP, exceso de índice de masa corporal perdido; EPP, exceso de peso perdido; IMC, índice de masa corporal; O+0, pacientes con obesidad antes de la cirugía bariátrica; O+3, pacientes 3 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+6, pacientes 6 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; O+12, pacientes 12 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; r, coeficiente de correlación. $n_{O+0} = 192 - 263$, $n_{O+3} = 131 - 162$, $n_{O+6} = 147 - 191$, $n_{O+12} = 127 - 180$. Fósforo en mg/dl; Peso en kg; IMC en kg/m^2 ; Masa grasa, EPP y EIMCP en %. Para analizar las relaciones se ha empleado la correlación de Spearman. $p < 0,05$ se considera estadísticamente significativo. *, $p < 0,05$; **, $p < 0,001$.

Es posible que los bajos niveles de calcio y fósforo prequirúrgicos que se observan en obesidad en esta tesis sean debidos a los niveles disminuidos de la vitamina D, con la consecuente disminución de la absorción de ambos minerales. Además, como ya se ha indicado anteriormente, el déficit de estos minerales favorece la resistencia a la insulina, lo que relacionaría su normalización a los 3 meses de la cirugía con la rápida remisión o mejora de la DM2, ya indicada.

4.2.15. Hormonas Gastrointestinales y Leptina

4.2.15.1. Caracterización de los Participantes en el Estudio

Para llevar a cabo este estudio se empleó una subpoblación de la cohorte inicial, compuesta por 50 controles sanos normopeso y 63 pacientes con obesidad y, en este caso, los mismos 63 pacientes, 12 meses después de la cirugía bariátrica.

Las características de los sujetos del grupo control y de los pacientes con obesidad, en cuanto a la edad, el sexo y la patología diabética, así como el tipo de cirugía bariátrica a la que posteriormente se sometieron, se muestran en la Tabla 26.

Tabla 26. Características de los sujetos control y de los pacientes con obesidad de una subpoblación de la cohorte inicial.

	Sujetos control	Pacientes con obesidad	p
Edad (media ± EEM)	41,35 ± 1,20	43,27 ± 1,12	0,247
Sexo (n, %)			0,853
Hombres	20 (40,00)	23 (36,51)	
Mujeres	30 (60,00)	40 (63,49)	
DM2 (n, %)	0 (0)	15 (23,81)	< 0,001**
Tipo de cirugía (n, %)			
RYGB		27 (42,86)	
VSG		36 (57,14)	

DM2, diabetes *mellitus* tipo 2; RYGB, baipás gástrico en Y de Roux; VSG, gastrectomía vertical en manga; EEM, error estándar de la media. Edad en años. Las diferencias estadísticas se evaluaron mediante ANOVA de una vía con pruebas *post hoc* de Kruskal-Wallis. Para las comparaciones categóricas se empleó el test de χ^2 . $p < 0,05$ se considera estadísticamente significativo. **, $p < 0,001$.

Los sujetos control y con obesidad no presentan diferencias significativas en cuanto a la edad o al sexo. Además, ninguno de los sujetos del grupo control padece DM2 frente a más del 23 % de los obesos que padecen esta enfermedad. Sin embargo, sí existen diferencias significativas en

el peso (Figura 86A), el IMC (Figura 86B) y la masa grasa desglosada por sexos (Figura 87) entre los sujetos del grupo control, con obesidad y los pacientes operados, 12 meses después de la cirugía bariátrica.

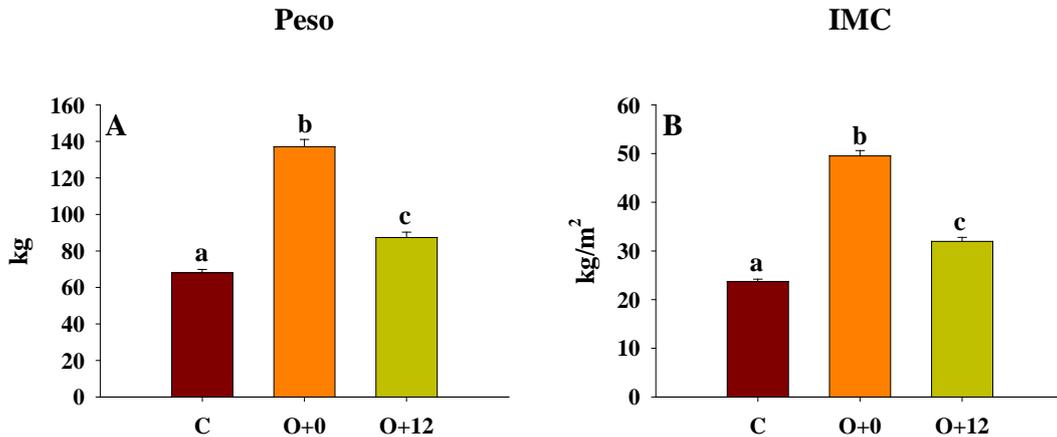


Figura 86. Características antropométricas de una subpoblación de la cohorte inicial. (A) Peso y (B) IMC de los sujetos control, de los pacientes con obesidad y de los pacientes operados, 12 meses después de la cirugía bariátrica (media \pm EEM). IMC, índice de masa corporal; C, sujetos control; O+0, pacientes con obesidad antes de la cirugía bariátrica; O+12, pacientes 12 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica. $n_C = 44$, $n_{O+0} = 59$, $n_{O+12} = 48$. Las diferencias se evaluaron mediante ANOVA de una vía con pruebas *post hoc* de Kruskal-Wallis (método de Dunn). $p < 0,05$ se considera estadísticamente significativo. Letras distintas sobre las barras indican diferencias significativas entre los grupos de estudio.

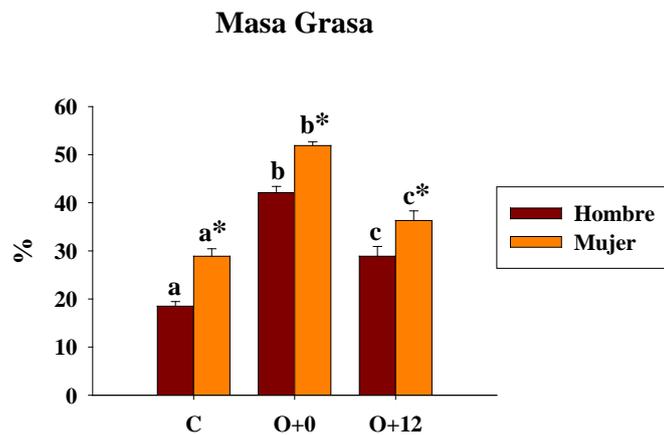


Figura 87. Masa grasa de los hombres y mujeres del grupo control, con obesidad y operados, 12 meses después de la cirugía bariátrica (media \pm EEM). C, sujetos control; O+0, pacientes con obesidad antes de la cirugía bariátrica; O+12, pacientes 12 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica. $n_C = 15;25$, $n_{O+0} = 15;28$, $n_{O+12} = 12;27$. Las diferencias se evaluaron mediante ANOVA de dos vías con pruebas *post hoc* de Holm-Sidak. $p < 0,05$ se considera estadísticamente significativo. Letras distintas sobre las barras indican diferencias significativas a lo largo del tiempo dentro de cada sexo; *, indica diferencias significativas entre sexos en cada uno de los tiempos de estudio.

4.2.15.2. Hormonas Gastrointestinales

En los siguientes apartados se analizan los niveles circulantes de las siguientes hormonas gastrointestinales: *FGF21*, ghrelina acilada y PYY₃₋₃₆; así como de una adipoquina, la leptina.

4.2.15.2.1. Factor de Crecimiento de Fibroblastos 21

Como se ha indicado previamente, *FGF21* disminuye los niveles glucolipídicos, aumenta el gasto de energía y regula la ingesta de alimentos (ver apartado 1.3.1.5. Factor de Crecimiento de Fibroblastos 21). Por ello, es de interés su estudio durante la obesidad y tras la cirugía bariátrica. A continuación, se estudian los valores de *FGF21* de forma global y, también, en función del sexo y el tipo de cirugía bariátrica.

Los niveles circulantes de *FGF21* están significativamente aumentados durante la obesidad y estos valores no se corrigen un año después de la cirugía (Figura 88). Estos resultados coinciden con los mostrados en artículos publicados por otros grupos de investigación, sin embargo, también hay estudios que observan que *FGF21* disminuye o incluso aumenta aún más al año de la cirugía bariátrica (82, 285, 310-317) demostrando la variabilidad y discrepancia en los resultados obtenidos.

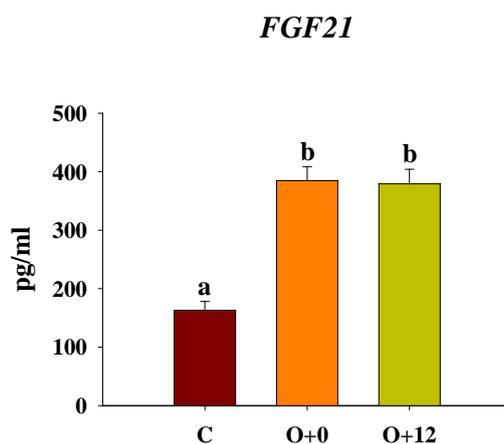


Figura 88. *FGF21* en sangre. Niveles circulantes de *FGF21* de los sujetos control, de los pacientes con obesidad y de los pacientes operados, 12 meses después de la cirugía bariátrica (media + EEM). C, sujetos control; O+0, pacientes con obesidad antes de la cirugía bariátrica; O+12, pacientes 12 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica. $n_C = 46$, $n_{O+0} = 59$, $n_{O+12} = 59$. Las diferencias se evaluaron mediante ANOVA de una vía con pruebas *post hoc* de Kruskal-Wallis (método de Dunn). $p < 0,05$ se considera estadísticamente significativo. Letras distintas sobre las barras indican diferencias significativas entre los grupos de estudio.

Según los datos obtenidos en esta tesis, *FGF21* se relaciona positivamente con el peso (Figura 89A), el IMC (Figura 89B) y la masa grasa, tanto en hombres (Figura 90A) como en mujeres (Figura 90B). Resultados coincidentes con estudios previos que encuentran esta misma relación entre *FGF21* y la adiposidad y el IMC (313, 315, 318). Se sabe que *FGF21* aumenta el gasto de energía y promueve la pérdida de peso (317), sin embargo, diversos estudios sugieren que existe resistencia a esta hormona durante la obesidad (16, 63), hipótesis que apoyan los resultados aquí presentados.

La mayoría de los autores indican que *FGF21* aumenta en sujetos que padecen DM2 (312, 313, 315, 318), en esta tesis los valores de *FGF21* durante la obesidad están positivamente relacionados con la glucosa, la insulina, el péptido C y el *HOMA-IR*, relación que desaparece 1 año después de la cirugía (Tabla 27). Resultados coherentes con los indicados anteriormente sobre la remisión de la DM2 y la normalización del metabolismo de la glucosa. Además, también se ha sugerido que los valores de esta hormona están asociados con un perfil lipídico adverso (312), mostrando asociaciones positivas con los triglicéridos y negativas con *cHDL* (313, 315). Según los análisis realizados, durante la obesidad, *FGF21* se relaciona con los niveles circulantes de apolipoproteína B y, un año después de la operación, únicamente se relaciona con los valores de triglicéridos (Tabla 28).

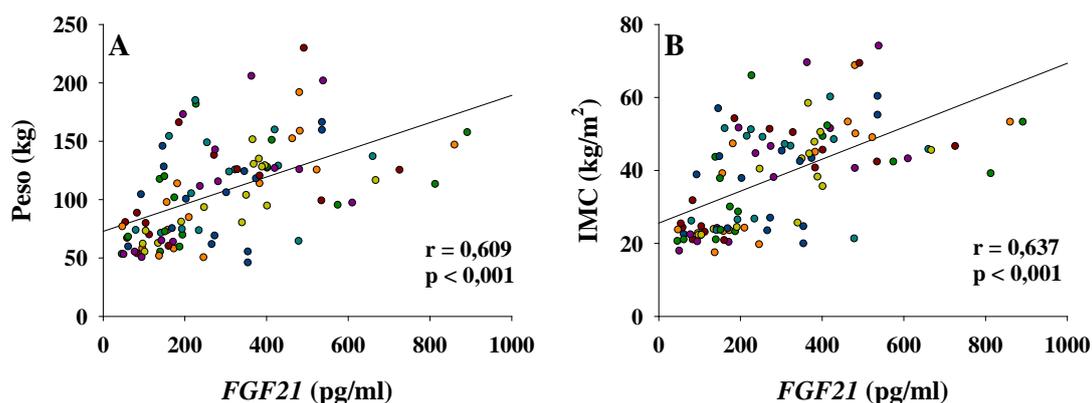


Figura 89. Correlación de *FGF21* con el peso y el IMC. Correlación de los niveles circulantes de *FGF21* con (A) el peso y (B) el IMC de los sujetos control y los pacientes con obesidad. *FGF21*, factor de crecimiento de fibroblastos 21; IMC, índice de masa corporal; r, coeficiente de correlación. n = 103. Para analizar las relaciones se ha empleado la correlación de Spearman. p < 0,05 se considera estadísticamente significativo.

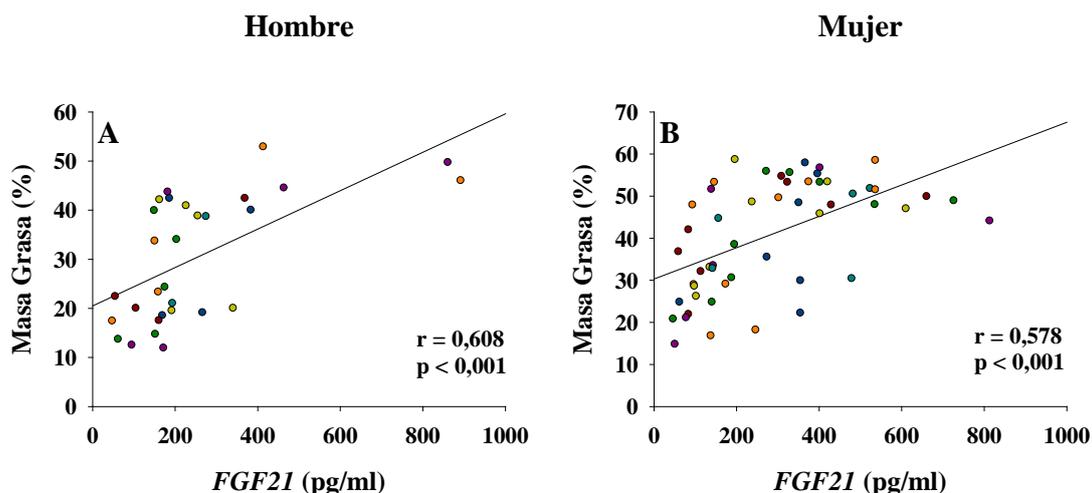


Figura 90. Correlación de *FGF21* con la masa grasa. Correlación de los niveles circulantes de *FGF21* con la masa grasa de (A) los hombres y (B) las mujeres del grupo control y del grupo obesidad. *FGF21*, factor de crecimiento de fibroblastos 21; r, coeficiente de correlación. n = 30;53. Para analizar las relaciones se ha empleado la correlación de Spearman. p < 0,05 se considera estadísticamente significativo.

Tabla 27. Correlación de los niveles circulantes de *FGF21* y los parámetros del metabolismo de los glúcidos de los pacientes con obesidad y los pacientes operados, 12 meses después de la cirugía.

	<i>FGF21</i>			
	O+0		O+12	
	r	p	r	p
Glucosa	0,386	0,004*	0,233	0,093
Insulina	0,316	0,024*	0,119	0,412
Péptido C	0,354	0,010*	0,257	0,071
HbA1c	0,045	0,772	-0,125	0,535
HOMA-IR	0,363	0,008*	0,092	0,525

FGF21, factor de crecimiento de fibroblastos 21; *HbA1c*, hemoglobina glicosilada; *HOMA-IR*, índice de resistencia a la insulina; O+0, pacientes con obesidad antes de la cirugía bariátrica; O+12, pacientes 12 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; r, coeficiente de correlación. n_{O+0} = 44 – 55, n_{O+12} = 27 – 53. *FGF21* en pg/ml; Glucosa en mg/dl; Insulina en μ UI/ml; Péptido C en ng/ml, *HbA1c* en %. Para analizar las relaciones se ha empleado la correlación de Spearman. p < 0,05 se considera estadísticamente significativo. *, p < 0,05.

Como el *FGF21* se secreta a nivel hepático, se decidió comprobar si los niveles circulantes de esta hormona se asocian con el perfil hepático y se observa una asociación positiva con las transaminasas de los pacientes obesos antes de la cirugía bariátrica pero no tras la operación (Tabla 29). La relación observada durante la obesidad podría deberse a la alteración hepática que presentan estos pacientes, alteración que se corrige ya 3 meses después de la cirugía, tal y como se ha visto, pero en los pacientes operados, la normalización de las transaminasas no parece implicar la de *FGF21*. Durante los últimos años se han publicado estudios que indican que *FGF21*

es un factor de respuesta al estrés metabólico (319, 320), por lo que es posible que la cirugía bariátrica sea una agresión metabólica que altere los niveles de esta hormona 12 meses después la cirugía, sin embargo, son necesarios más estudios para confirmar o descartar esta hipótesis.

Tabla 28. Correlación de los niveles circulantes de *FGF21* y los parámetros del metabolismo lipídico de los pacientes con obesidad y los pacientes operados, 12 meses después de la cirugía.

	<i>FGF21</i>			
	O+0		O+12	
	r	p	r	p
Triglicéridos	0,146	0,286	0,274	0,049*
Colesterol Total	0,105	0,447	0,181	0,194
<i>cLDL</i>	0,072	0,601	0,224	0,114
<i>cHDL</i>	-0,113	0,410	-0,266	0,059
Apolipoproteína A	-0,043	0,757	-0,207	0,163
Apolipoproteína B	0,351	0,009*	0,160	0,283

cHDL, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; *cLDL*, colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; O+0, pacientes con obesidad antes de la cirugía bariátrica; O+12, pacientes 12 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; r, coeficiente de correlación. $n_{O+0} = 54 - 55$, $n_{O+12} = 47 - 53$. *FGF21* en pg/ml; Triglicéridos, Colesterol Total, *cLDL*, *cHDL*, Apolipoproteína A y Apolipoproteína B en mg/dl. Para analizar las relaciones se ha empleado la correlación de Spearman. $p < 0,05$ se considera estadísticamente significativo. *, $p < 0,05$.

Tabla 29. Correlación de los niveles circulantes de *FGF21* y las transaminasas de los pacientes con obesidad y los pacientes operados, 12 meses después de la cirugía.

	<i>FGF21</i>			
	O+0		O+12	
	r	p	r	p
GOT	0,398	0,003*	-0,050	0,728
GPT	0,374	0,005*	-0,132	0,357
GGT	0,378	0,005*	0,037	0,801
Fosfatasa Alcalina	-0,009	0,951	-0,221	0,108
Bilirrubina Total	0,211	0,141	-0,185	0,208

GGT, glutamil transpeptidasa; *GOT*, aspartato aminotransferasa; *GPT*, alaninoamino transferasa; O+0, pacientes con obesidad antes de la cirugía bariátrica; O+12, pacientes 12 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica; r, coeficiente de correlación. $n_{O+0} = 53 - 55$, $n_{O+12} = 50 - 51$. *FGF21* en pg/ml; *GOT*, *GPT* y *GGT* en UI/l. Para analizar las relaciones se ha empleado la correlación de Spearman. $p < 0,05$ se considera estadísticamente significativo. *, $p < 0,05$.

Según los datos obtenidos, no existen diferencias en *FGF21* dependientes del sexo ni del tipo de cirugía bariátrica (datos no mostrados), al igual que ya observaron otros autores respecto al sexo (147, 314, 316).

4.2.15.2.2. Ghrelina Acilada

Como se ha indicado en la sección 1.4.4., la ghrelina se secreta mayoritariamente en el *fundus* gástrico que, en las cirugías contempladas en esta tesis, coincide con la porción del estómago extirpado (VSG) o con el remanente del RYGB, y debido a su importancia en la regulación en el equilibrio energético es una hormona de interés en el estudio de la obesidad y el efecto de la cirugía bariátrica. En esta sección se analizan los niveles circulantes de ghrelina acilada que representa aproximadamente un 5 % de la concentración total de ghrelina y sus efectos principales son: disminuir la sensibilidad a la insulina, incrementar los niveles plasmáticos de glucosa, estimular la ingesta de alimentos, incrementar la motilidad gástrica y estimular la secreción de GH, de prolactina y de la hormona adrenocorticotropa (ACTH)/cortisol, además de aumentar la lipogénesis y disminuir la lipólisis; a diferencia de lo que ocurre con la ghrelina desacilada cuya función es mejorar la sensibilidad a la insulina y disminuir los niveles de glucosa en plasma (85). Los resultados obtenidos se presentan a continuación.

En esta tesis se muestra que la ghrelina acilada disminuye durante la obesidad, situación que no se revierte 12 meses después de la cirugía (Figura 91). Estos resultados coinciden con los mostrados en artículos previos en los que se indica que, en obesidad, los niveles de ghrelina acilada están disminuidos, si bien algunos trabajos no observan cambios y otros encuentran aumentos (78, 85, 321-325). Asimismo, estudios que analizan la ghrelina total observan que disminuye tras la cirugía (326, 327). Sin embargo, no es posible comparar los distintos tipos de ghrelina (acilada y desacilada), debido a que son dos isoformas diferentes y, según la revisión de Tuero *et al.* (85) son escasos los estudios que analizan ambas isoformas y/o la ghrelina total, por lo que su relación no está completamente dilucidada. Recordar que la ghrelina es una hormona orexigénica (42, 72, 78, 84) y que, según los datos mostrados, la cirugía bariátrica no corrige las alteraciones de la ghrelina acilada provocadas por la obesidad, por lo tanto parece poco probable que la disminución de la ingesta y del apetito tras cirugía estén relacionados con esta hormona.

Según el análisis realizado, los valores de ghrelina acilada están inversamente relacionados con el peso y el IMC (Figura 92), a diferencia de lo observado en otros estudios en los que no encuentran relación con el IMC o bien es positiva (323, 324); sin embargo, no están correlacionados con la masa grasa en hombres (Figura 93A), pero sí negativamente en mujeres (Figura 93B) del grupo control y obesidad.

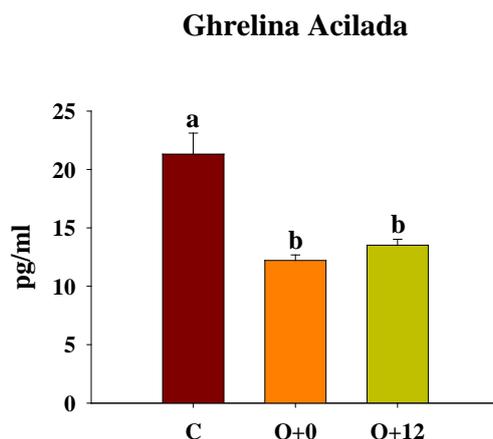


Figura 91. Ghrelina acilada circulante. Niveles circulantes de ghrelina de los sujetos control, de los pacientes con obesidad y de los pacientes operados, 12 meses después de la cirugía bariátrica (media + EEM). C, sujetos control; O+0, pacientes con obesidad antes de la cirugía bariátrica; O+12, pacientes 12 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica. $n_C = 45$, $n_{O+0} = 57$, $n_{O+12} = 48$. Las diferencias se evaluaron mediante ANOVA de una vía con pruebas *post hoc* de Kruskal-Wallis (método de Dunn). $p < 0,05$ se considera estadísticamente significativo. Letras distintas sobre las barras indican diferencias significativas entre los grupos de estudio.

Cuando se estudian los resultados con una perspectiva de género, en el grupo control se observan diferencias estadísticamente significativas en los niveles de ghrelina acilada entre hombres y mujeres; sin embargo, este dimorfismo sexual desaparece con la obesidad mórbida y no se recupera tras la cirugía bariátrica. Es de destacar que, en hombres obesos y operados, la ghrelina acilada no está alterada; al contrario de lo que ocurre en las mujeres, en las que está significativamente disminuida durante la obesidad y tras la cirugía no se normaliza, aunque si hay un ligero ascenso que no llega a ser estadísticamente significativo (Figura 94). Hasta donde llega mi conocimiento, no existen estudios previos que presenten los datos segregados por sexos, por lo que esta tesis es el primer estudio en tener en cuenta el potencial dimorfismo sexual en los niveles circulantes de ghrelina acilada.

Al año de la cirugía bariátrica, la ghrelina acilada aumenta tras el baipás y se mantiene constante después de la gastrectomía, siendo las diferencias estadísticamente significativas (Figura 95). Resultados parcialmente coincidentes con estudios previos, en los que la ghrelina acilada aumenta tras el *RYGB* o no varía (322, 328-330) y después de la *VSG* disminuye o no varía (85, 329, 330). Es decir, según los datos obtenidos en esta tesis, parece que el baipás provocaría cierta mejora en los niveles circulantes de ghrelina acilada, aún sin normalizarlos, a diferencia de la gastrectomía, que podría estar relacionada con el mayor EPP y EIMCP tras el baipás. Estudios previos informan de un aumento en la concentración de ghrelina tras el *RYGB*, que no varía o disminuye, y que la *VSG* disminuye (85, 147, 148, 193, 331-333); sin embargo, estos datos no son

comparables con los obtenidos en esta tesis ya que o bien analizan la ghrelina total, la desacilada o no lo especifican claramente.

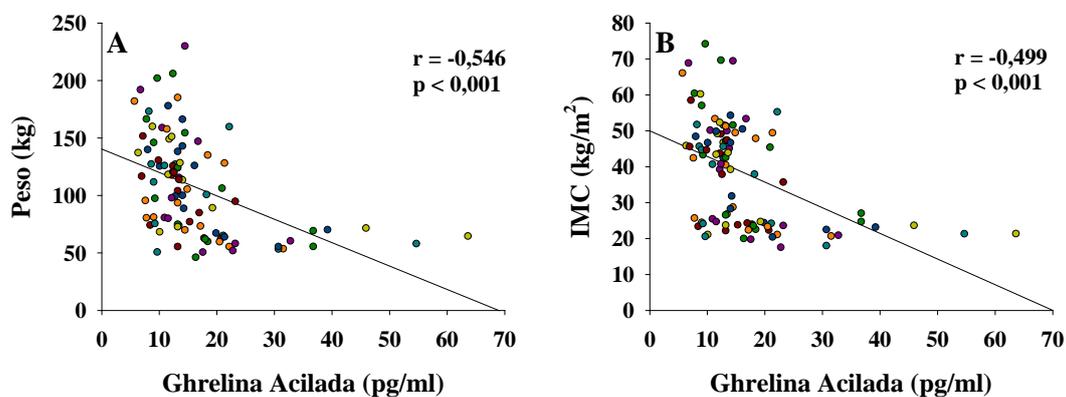


Figura 92. Correlación de la ghrelina acilada con el peso y el IMC. Correlación de los niveles circulantes de la ghrelina acilada con (A) el peso y (B) el IMC de los sujetos control y los pacientes con obesidad. IMC, índice de masa corporal; r, coeficiente de correlación. n = 100. Para analizar las relaciones se ha empleado la correlación de Spearman. p < 0,05 se considera estadísticamente significativo.

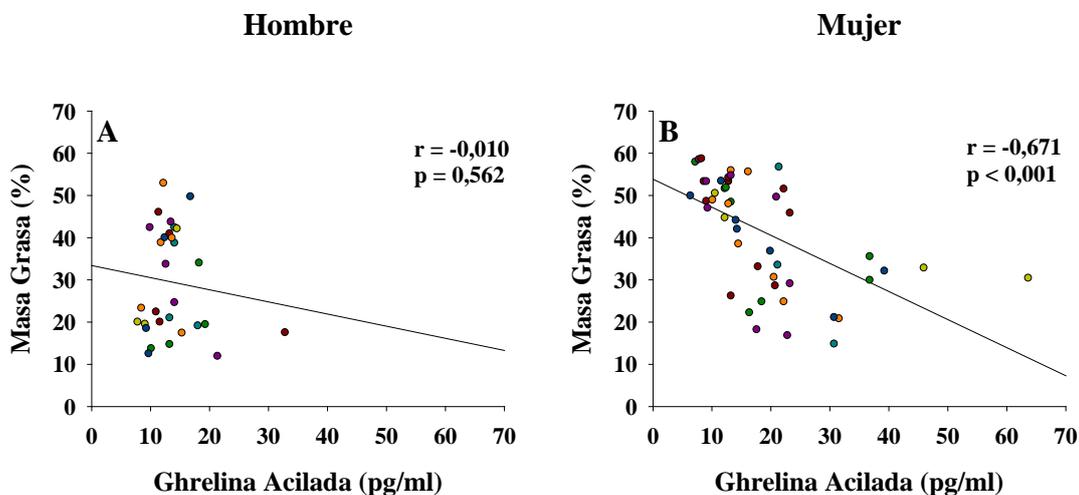


Figura 93. Correlación de la ghrelina acilada con la masa grasa. Correlación de los niveles circulantes de la ghrelina acilada con la masa grasa de (A) los hombres y (B) las mujeres del grupo control y del grupo obesidad. r, coeficiente de correlación. n = 30;49. Para analizar las relaciones se ha empleado la correlación de Spearman. p < 0,05 se considera estadísticamente significativo.

Ghrelina Acilada

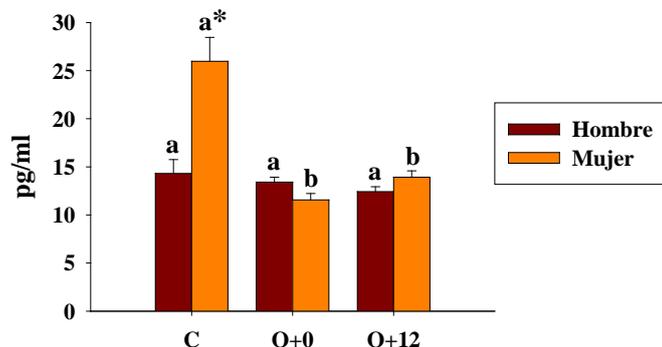


Figura 94. Ghrelina acilada circulante, según el sexo. Niveles séricos de ghrelina de los hombres y mujeres del grupo control, de los pacientes con obesidad y de los pacientes operados, 12 meses después de la cirugía bariátrica (media \pm EEM). C, sujetos control; O+0, pacientes con obesidad antes de la cirugía bariátrica; O+12, pacientes 12 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica. $n_C = 18;27$, $n_{O+0} = 20;37$, $n_{O+12} = 13;35$. Las diferencias se evaluaron mediante ANOVA de dos vías con pruebas post hoc de Holm-Sidak. $p < 0,05$ se considera estadísticamente significativo. Letras distintas sobre las barras indican diferencias significativas a lo largo del tiempo dentro de cada sexo; *, indica diferencias significativas entre sexos en cada uno de los tiempos de estudio.

Ghrelina Acilada

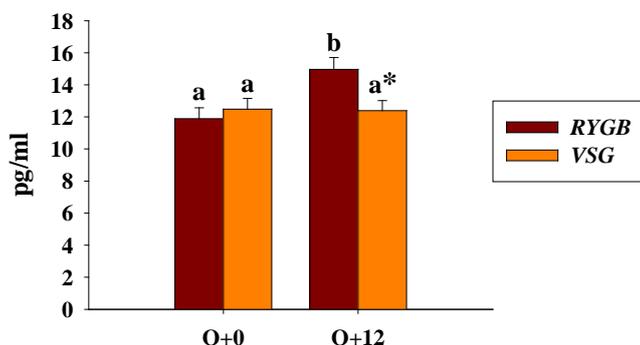


Figura 95. Ghrelina acilada, según el tipo de cirugía bariátrica. Niveles de ghrelina acilada de los pacientes con obesidad y operados, 12 meses después del RYGB y de la VSG (media \pm EEM). RYGB, baipás gástrico en Y de Roux; VSG, gastrectomía vertical en manga; O+0, pacientes con obesidad antes de la cirugía bariátrica; O+12, pacientes 12 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica. $n_{O+0} = 26;31$, $n_{O+12} = 21;27$. Las diferencias se evaluaron mediante ANOVA de dos vías con pruebas *post hoc* de Holm-Sidak. $p < 0,05$ se considera estadísticamente significativo. Letras distintas sobre las barras indican diferencias significativas a lo largo del tiempo dentro de cada uno de los tipos de cirugía; *, indica diferencias significativas entre los tipos de cirugía bariátrica en cada uno de los tiempos de estudio.

4.2.15.2.3 Péptido Tirosina-Tirosina 3-36

En esta tesis se estudia también la hormona gastrointestinal PYY₃₋₃₆. Como ya se ha indicado en el apartado 1.4.17., el PYY₃₋₃₆, se considera la hormona reguladora del apetito más potente de las conocidas hasta el momento, de ahí el interés en analizarla tanto durante la obesidad como tras la cirugía bariátrica. A continuación, se presentan los resultados obtenidos.

En la Figura 96 se pueden ver los niveles circulantes del PYY₃₋₃₆. Se aprecia que en la obesidad se produce un descenso de sus valores, que no solo se corrigen un año después de la cirugía, sino que incluso se incrementan por encima de los observados en el grupo control. Al igual de lo que indican algunos autores, que encuentran niveles disminuidos del PYY₃₋₃₆ en obesidad y a diferencia de lo indicado por otros, que no encuentran alteración (323, 334). La relación de los niveles circulantes de PYY tanto con la obesidad como con la cirugía bariátrica ya ha sido estudiada previamente, sin embargo, los resultados son controvertidos ya que algunos estudios indican que sus niveles aumentan, otros que disminuyen, mientras que otros indican que no varían; y, mientras que, unos estudios observan un incremento tras la cirugía, otros trabajos no encuentran cambios significativos (147, 321, 323, 334-336). Sin embargo, tal y como ocurre con la ghrelina acilada, no es factible comparar los distintos tipos de PYY. Teniendo en cuenta el efecto anorexigénico de esta hormona, se podría conjeturar que los niveles disminuidos del PYY₃₋₃₆ durante la obesidad están relacionados con la ingesta alimentaria, y el aumento de esta hormona tras la cirugía bariátrica podría estar asociado con la disminución del apetito y, por tanto, del peso corporal.

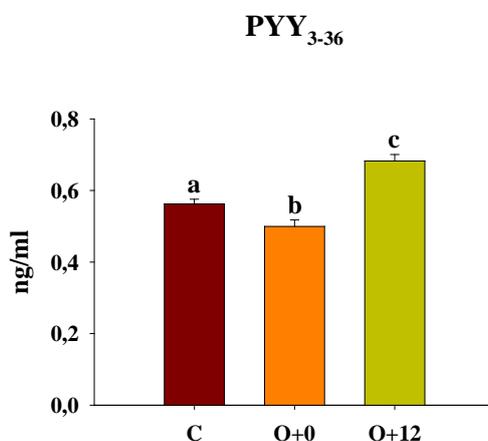


Figura 96. PYY₃₋₃₆ en sangre. Niveles séricos de PYY₃₋₃₆ de los sujetos control, de los pacientes con obesidad y de los pacientes operados, 12 meses después de la cirugía bariátrica (media + EEM). PYY, péptido tirosina-tirosina; C, sujetos control; O+0, pacientes con obesidad antes de la cirugía bariátrica; O+12, pacientes 12 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica. $n_C = 47$, $n_{O+0} = 61$, $n_{O+12} = 60$. Las diferencias se evaluaron mediante ANOVA de una vía con pruebas *post hoc* de Kruskal-Wallis (método de Dunn). $p < 0,05$ se considera estadísticamente significativo. Letras distintas sobre las barras indican diferencias significativas entre los grupos de estudio.

En la Figura 97 se observa que el PYY₃₋₃₆, del grupo control y obesidad, está negativamente relacionado con el peso (Figura 97A) y el IMC (Figura 97B), así como con la masa grasa en

mujeres (Figura 98B), sin embargo, no se encuentra relación en hombres (Figura 98A). Estos resultados difieren de los indicados por otros autores, que no encuentran relación entre el IMC y el PYY₃₋₃₆ (323, 334).

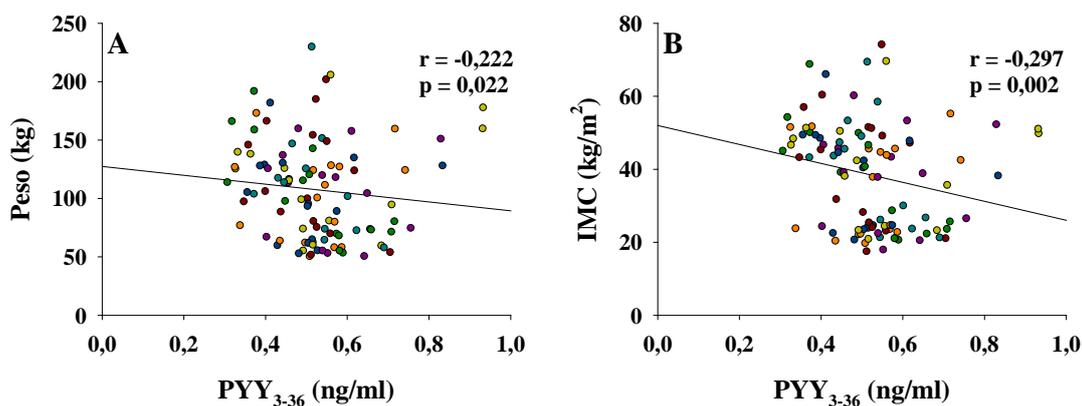


Figura 97. Correlación del PYY₃₋₃₆ con parámetros antropométricos. Correlación de los niveles circulantes del PYY₃₋₃₆ con (A) el peso y (B) el IMC de los sujetos control y los pacientes con obesidad. IMC, índice de masa corporal; PYY₃₋₃₆, péptido tirosina-tirosina 3-36; r, coeficiente de correlación. n = 106. Para analizar las relaciones se ha empleado la correlación de Spearman. p < 0,05 se considera estadísticamente significativo.

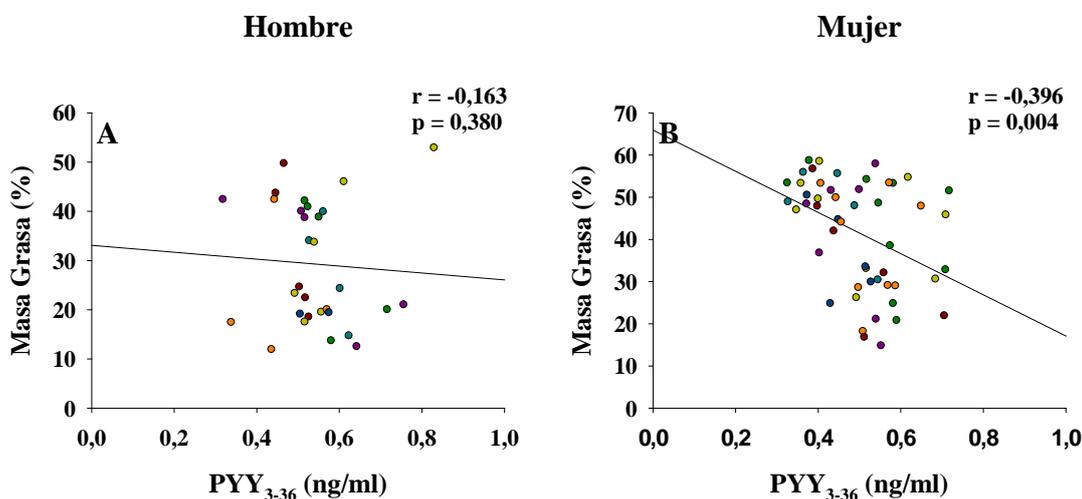


Figura 98. Correlación del PYY₃₋₃₆ con la masa grasa. Correlación de los niveles circulantes del PYY₃₋₃₆ con la masa grasa de (A) los hombres y (B) las mujeres del grupo control y del grupo obesidad. PYY₃₋₃₆, péptido tirosina-tirosina 3-36; r, coeficiente de correlación. n = 31;51. Para analizar las relaciones se ha empleado la correlación de Spearman. p < 0,05 se considera estadísticamente significativo.

Al analizar los niveles de PYY₃₋₃₆ en función del sexo, se puede ver que no hay diferencias en el grupo control; sin embargo, la obesidad provoca un descenso en esta hormona en mujeres,

mientras que no se observan alteraciones en hombres. Tras la cirugía, se observa un incremento en ambos sexos, pero solo llega a ser estadísticamente significativo en mujeres (Figura 99). Hasta donde llega mi conocimiento, no se ha estudiado el PYY₃₋₃₆ en obesidad y tras la cirugía bariátrica en relación al sexo, por lo que esta tesis sería la primera aproximación al análisis de esta hormona con perspectiva de género.

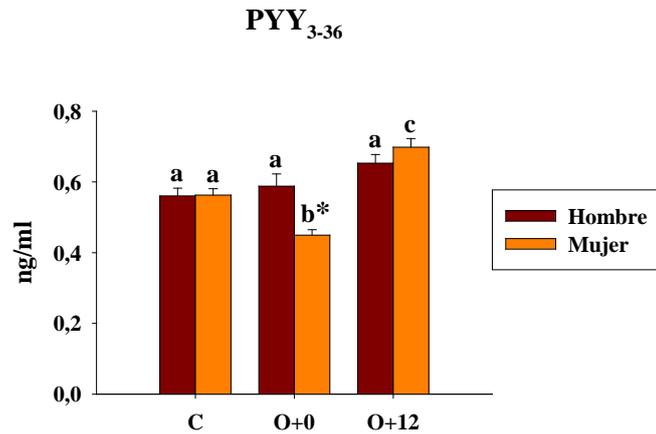


Figura 99. PYY₃₋₃₆, según el sexo. Niveles séricos de PYY₃₋₃₆ de los hombres y mujeres del grupo control, con obesidad y operados, 12 meses después de la cirugía (media ± EEM). PYY, péptido tirosina-tirosina; C, sujetos control; O+0, pacientes con obesidad antes de la cirugía bariátrica; O+12, pacientes 12 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica. n_C = 19;28; n_{O+0} = 22;39, n_{O+12} = 21;39. Las diferencias se evaluaron mediante ANOVA de dos vías con pruebas *post hoc* de Holm-Sidak. p < 0,05 se considera estadísticamente significativo. Letras distintas sobre las barras indican diferencias significativas a lo largo del tiempo dentro de cada sexo; *, indica diferencias significativas entre sexos en cada uno de los tiempos de estudio.

4.2.15.3. Leptina

La importancia de la leptina en el balance energético, su relación con el tejido adiposo y la conocida resistencia a la leptina durante la obesidad conforman una adipoquina de sumo interés en esta tesis. Además, debido a su conocido dimorfismo sexual, se muestran los resultados obtenidos separados por sexos exclusivamente.

Como puede observarse en la Figura 100, la leptina está extremadamente elevada en obesidad en ambos sexos y, además, desaparece el dimorfismo sexual que presentan los controles. Tras la cirugía bariátrica, sus valores descienden, pero sin normalizarse, aunque se recupera el dimorfismo sexual. Los datos obtenidos durante la obesidad están en concordancia con los presentados por estudios previos publicados por otros autores en mujeres (326); pero tras la cirugía bariátrica son solo parcialmente coincidentes con los de otros estudios, ya que estos no analizan sus resultados con una perspectiva de género, o solo incluyen mujeres u hombres (193, 285, 286, 297, 326, 333, 337, 338), por lo que los resultados obtenidos no son comparables. Además, tras una búsqueda

exhaustiva en la literatura existente, esta tesis, hasta donde llega mi conocimiento, es el primer estudio en diferenciar los niveles de leptina circulantes según el sexo.

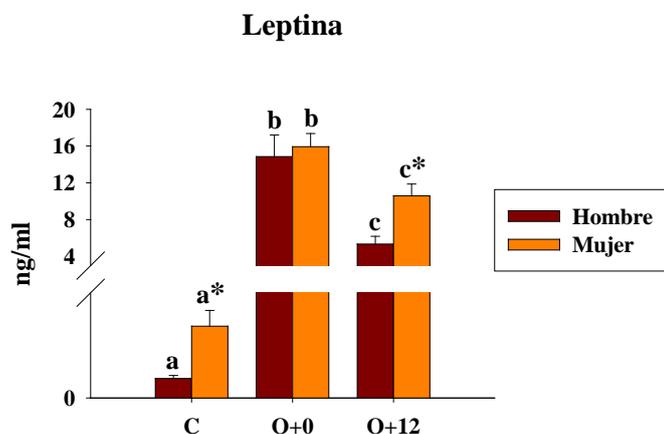


Figura 100. Leptina circulante, según el sexo. Niveles séricos de leptina de los sujetos control, de los pacientes con obesidad y de los pacientes operados, 12 meses después de la cirugía bariátrica (media + EEM). C, sujetos control; O+0, pacientes con obesidad antes de la cirugía bariátrica; O+12, pacientes 12 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica. $n_c = 18;29$, $n_{O+0} = 22;38$, $n_{O+12} = 22;39$. Las diferencias se evaluaron mediante ANOVA de dos vías con pruebas *post hoc* de Holm-Sidak. $p < 0,05$ se considera estadísticamente significativo. Letras distintas sobre las barras indican diferencias significativas a lo largo del tiempo dentro de cada sexo; *, indica diferencias significativas entre sexos en cada uno de los tiempos de estudio.

Es llamativo que, siendo la leptina una hormona anorexigénica, y alcanzando valores tan elevados durante la obesidad estos pacientes sigan siendo obesos, sin embargo, este efecto ya ha sido previamente descrito por muchos autores y se explica por la resistencia a esta hormona que presentan los pacientes obesos (8, 43, 50, 73). Asimismo, teniendo en cuenta que los niveles de leptina son proporcionales a la masa grasa, y esta es superior en mujeres (tanto en los controles como en el grupo obeso) (Figura 87), se esperaría que los niveles de leptina siempre fuesen superiores en las mujeres, sin embargo, se puede observar que no ocurre así durante la obesidad. Como se ha indicado anteriormente, se sabe que el TAS secreta mayor cantidad de leptina que el TAV (50), por lo que es posible que las diferencias en los distintos depósitos adiposos entre sexos provoquen este efecto en la leptina en obesidad, sin embargo, puesto que no se dispone de datos sobre el tamaño de los distintos depósitos, no se puede confirmar esta hipótesis. Además de las funciones ya descritas de la leptina (ver apartado 1.3.1.8. Leptina), cabe destacar que es una hormona imprescindible para el inicio de la pubertad, el correcto desarrollo sexual y el mantenimiento de la capacidad reproductora, aunque no se ha establecido el mecanismo exacto, se sabe que aumenta la liberación de gonadotropinas. Es conocido que tanto la hipoleptinemia (que

se da en casos como la anorexia) (339, 340) como la hiperleptinemia (que ocurre durante la obesidad, debido fundamentalmente a un estado de leptina-resistencia) (8, 43, 45, 50, 73, 74) tienen efectos perjudiciales sobre el sistema reproductor. Estudios en humanos y animales apuntan a la leptina como nexo de unión entre el tejido adiposo y el sistema reproductivo. Nuevamente, aunque el mecanismo exacto no está claro, es posible que estén implicadas tanto acciones directas como indirectas, o ambas, de la leptina, independientemente del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal (341). El vínculo entre la pérdida de peso tras la cirugía y las mejoras observadas en este trabajo en las hormonas sexuales masculinas probablemente sea multifactorial. Sin embargo, es posible que una reducción de la masa grasa reduzca la conversión de testosterona en estradiol que es catalizada por la aromatasa, una enzima que se encuentra comúnmente en el tejido adiposo. Esto conduciría a niveles aumentados de testosterona y niveles reducidos de estradiol, así como a una inhibición por retroalimentación reducida de la secreción de la hormona luteinizante (*LH*) y de la hormona foliculoestimulante (*FSH*) y, teniendo en cuenta que los estrógenos estimulan la secreción de leptina y los andrógenos la inhiben (50), la reducción de los andrógenos en obesidad provoca menor inhibición en la secreción de la leptina; aunque, en esta tesis no se ha analizado el eje gonadal en mujeres, se puede afirmar que los niveles de testosterona están conservados (datos no mostrados), y la reducción de la testosterona en hombres y la no alteración en mujeres podría explicar, al menos parcialmente, la desaparición del dimorfismo sexual de la leptina en la obesidad. Además, la pérdida masiva de tejido adiposo reduce la producción de muchas citoquinas y adipoquinas proinflamatorias, incluida la leptina, que inhibe la síntesis de testosterona por las células de Leydig (296), en un circuito de retroalimentación, por lo que, tras la cirugía bariátrica, la leptina disminuye y la testosterona aumenta (297, 342), en concordancia con los resultados obtenidos (Figura 101), confirmando que la obesidad provoca hipogonadismo (ver apartado 4.1.2.13. Eje Gonadal). En relación a lo anteriormente indicado, se quiso comprobar la relación de la leptina circulante con algunos de los parámetros antropométricos de los participantes en este estudio y se observa que, tanto en hombres como en mujeres, el peso, el IMC y la masa grasa están directamente relacionados con la leptina (Figura 102), siendo además similar el grado de relación en ambos sexos. Resultados similares a los indicados por otros autores (333). Estos datos son coherentes a los descritos en la literatura existente, ya que la relación de la masa grasa con los niveles circulantes de leptina es bien conocida y que, además, tanto el peso como el IMC aumenta a medida que aumenta la masa grasa.

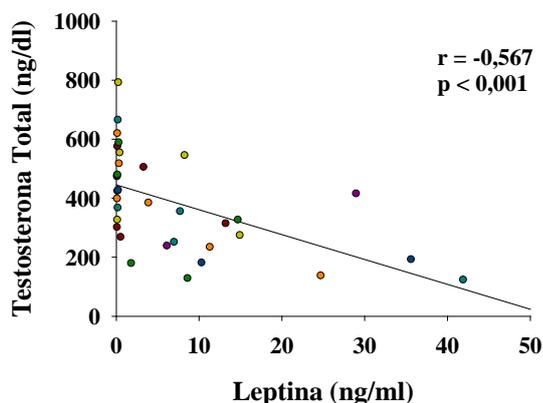


Figura 101. Correlación entre la leptina y la testosterona total en hombres. Correlación entre los niveles circulantes de leptina y los de testosterona total en hombres del grupo control y obesidad. r, coeficiente de correlación. n = 34. Para analizar las relaciones se ha empleado la correlación de Spearman. $p < 0,005$ se considera estadísticamente significativo.

También se decidió comprobar cómo afectan los distintos tipos de cirugía los valores de leptina circulante. Tras la cirugía, las diferencias entre el *RYGB* y la *VSG* (Figura 103) concuerdan con las mostradas en estudios previos en mujeres, donde se observa un mayor descenso en los valores de leptina en aquellas pacientes sometidas a *RYGB* (326), efecto que probablemente se deba al mayor descenso observado en la masa grasa tras el baipás; sin embargo también existen estudios que encuentran estas mismas diferencias independientemente del sexo (147). Asimismo, otros estudios indican que la leptina disminuye significativamente tras el *RYGB* y la *VSG* (147, 193, 286, 327, 336) y que los niveles circulantes son menores tras el baipás (147), pero no presentan los datos segregados por sexos siendo imposible compararlos con los obtenidos en el presente estudio.

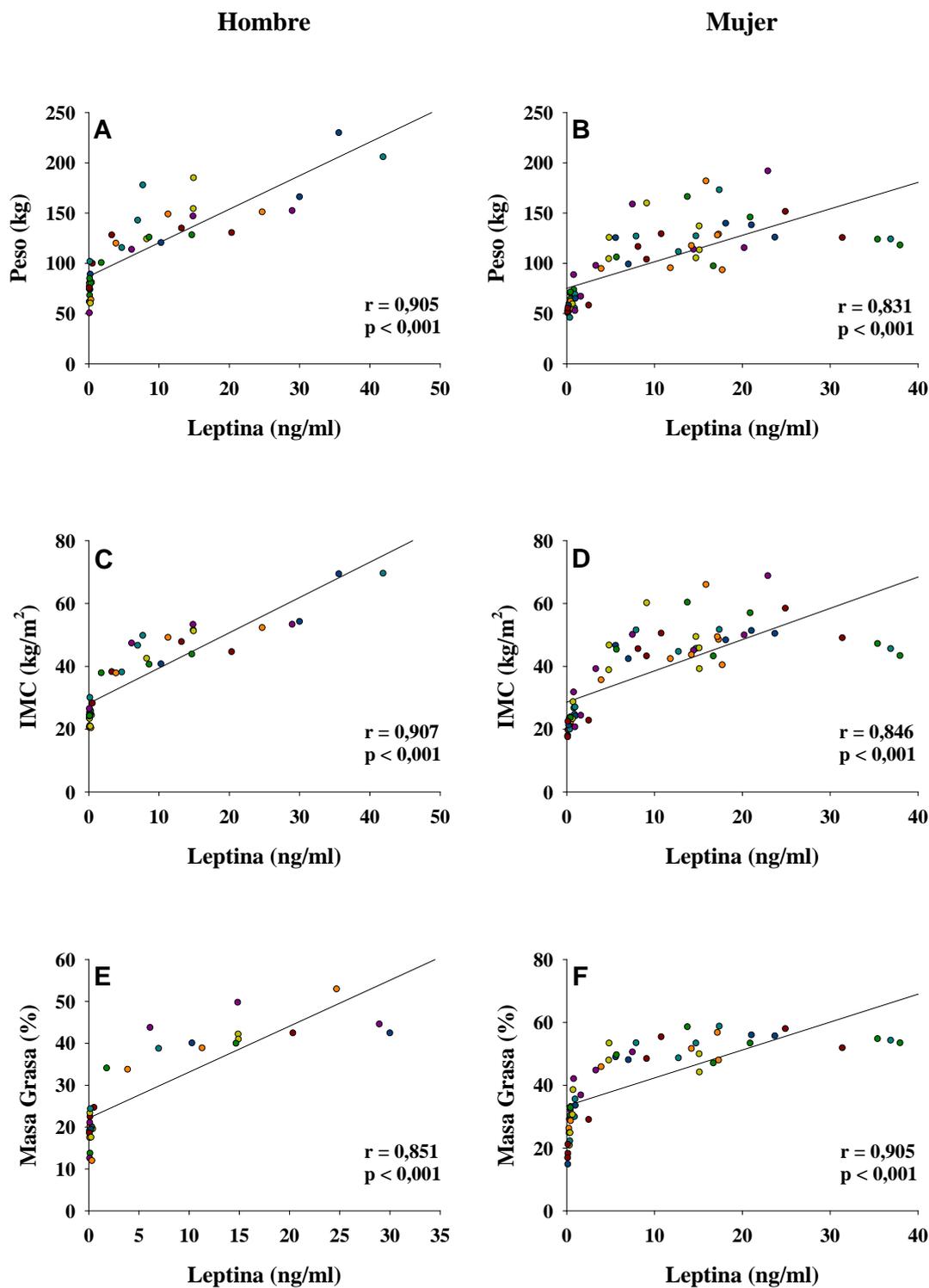


Figura 102. Correlación de la leptina con parámetros antropométricos, según el sexo. Correlación de los niveles circulantes de la leptina con el peso (A) de los hombres y (B) de las mujeres, con el IMC (C) de los hombres y (D) de las mujeres, y con la masa grasa (E) de los hombres y (F) de las mujeres del grupo control y del grupo obesidad. IMC, índice de masa corporal; r, coeficiente de correlación. $n = 30 - 65$. Para analizar las relaciones se ha empleado la correlación de Spearman. $p < 0,05$ se considera estadísticamente significativo.

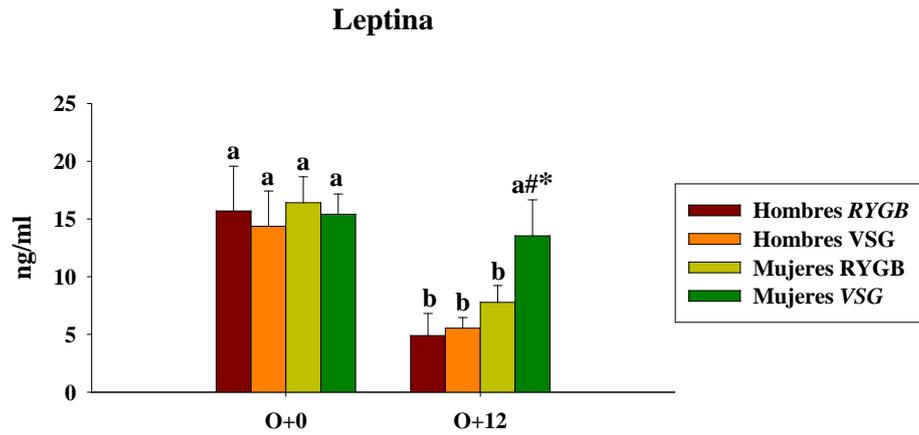


Figura 103. Evolución de la leptina en relación al tipo de cirugía bariátrica y al sexo. Niveles circulantes de leptina de los hombres y mujeres con obesidad y de los pacientes operados, 12 meses después del RYGB y de la VSG (media \pm EEM). Hombres/Mujeres RYGB, hombres o mujeres que van a ser o se operaron mediante baipás gástrico en Y de Roux; Hombres/Mujeres VSG, hombres o mujeres que van a ser o se operaron mediante gastrectomía vertical en manga; O+0, pacientes con obesidad antes de la cirugía bariátrica; O+12, pacientes 12 meses después de ser sometidos a cirugía bariátrica. $n_{O+0} = 8;14/20;18$, $n_{O+12} = 7;15/20;19$. Las diferencias se evaluaron mediante ANOVA de tres vías con pruebas *post hoc* de Holm-Sidak. $p < 0,05$ se considera estadísticamente significativo. Letras distintas sobre las barras indican diferencias significativas a lo largo del tiempo dentro de cada uno de los tipos de cirugía; #, indica diferencias significativas entre sexos en cada uno de los tiempos de estudio; *, indica diferencias significativas entre los tipos de cirugía bariátrica para cada sexo en cada uno de los tiempos de estudio.

Algo que debe tenerse en cuenta a la hora de interpretar los valores hormonales analizados en este estudio, especialmente en las hormonas gastrointestinales, es que son valores basales, en ayunas, por lo que no es posible deducir cuál sería su comportamiento postprandial, que será objeto de estudios futuros.

4.3. Resumen de Resultados

A continuación, para una mayor comprensión de los resultados obtenidos en esta tesis, se han resumido los parámetros analizados en dos tablas (Tabla 30 y Tabla 31), de este modo, se obtiene una visión rápida y global de lo que ocurre durante la obesidad y los efectos de la cirugía bariátrica, además de poder visualizar rápidamente si existen diferencias en función del sexo o del tipo de cirugía.

Algo que resulta muy evidente al analizar el conjunto de los datos, es que comorbilidades como la DM2, la dislipemia, así como los perfiles hepático, proteico y férrico, marcadores de estrés y los ejes tiroideo y somatotropo mejoran fundamentalmente durante los 3 primeros meses tras la cirugía; y durante los nueve siguientes meses las modificaciones son mínimas, a pesar de que sí

hay cambios notables en el peso, el IMC y el porcentaje de masa grasa. Por lo tanto, la normalización de dichas comorbilidades, así como el resto de parámetros mencionados, no puede deberse exclusivamente a las variaciones totales de peso o de grasa, sino que deben existir otros factores implicados.

Tabla 30. Alteración de la DM2, de la dislipemia y del síndrome ansioso-depresivo, durante la obesidad, tras la cirugía bariátrica y según el sexo y el tipo de cirugía bariátrica.

Patología	ΔObesidad	ΔCirugía Bariátrica	ΔSexo	ΔTipo de Cirugía Bariátrica
DM2	↑	↓	↑♂ [♂]	=
Dislipemia	↑	↓	↑♂ [♂] , +3 m	=
SAD	↑	↓	=	=

DM2, diabetes *mellitus* tipo 2; SAD, síndrome ansioso-depresivo. ↑, aumentado; ↓, disminuido; =, no varía, significativamente; O, obesidad; +3m, 3 meses después de la cirugía bariátrica. Los símbolos sin leyenda indican que la alteración se produce durante todo el estudio, incluido el grupo control (si procede).

En cuanto a cuál de los dos tipos de cirugías es más beneficioso, se puede confirmar que, la normalización antropométrica es superior tras el baipás, lo que algunos autores ya observaron previamente y relacionaron con que es una técnica más malabsortiva y con mayor riesgo de malnutrición que la gastrectomía (187), aunque en este estudio los pacientes operados mediante *RYGB* no presentan mayor déficit ni de macronutrientes ni de micronutrientes, pero a largo plazo sí presentan un peor perfil férrico.

Los niveles de la ghrelina acilada y de leptina se normalizan parcialmente, en mayor grado la leptina, tras el *RYGB*; por el contrario, el *FGF21* y el *PYY*₃₋₃₆ no se modifican tras la cirugía. Por lo tanto, ninguna de estas hormonas parece que pueda explicar por qué el *RYGB* es más efectivo en la pérdida de peso y de masa grasa. Asimismo, en el presente estudio numerosas determinaciones llevadas a cabo presentan niveles más similares a los controles tras el baipás, como la apolipoproteína B, la *GGT* o la *GH*, entre otras.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Tabla 31. Parámetros de los análisis sanguíneos alterados, y tipo de alteración, durante la obesidad, tras la cirugía bariátrica y según el sexo y el tipo de cirugía bariátrica.

Parámetro	Δ Obesidad	Δ Cirugía Bariátrica	Δ Sexo	Δ Tipo de Cirugía Bariátrica
Glucosa	↑	↓	=	=
HbA1c	↑	=	=	=
Insulina	↑	=	=	=
HOMA-IR	↑	↓+12 m	=	=
Péptido C	↑	↓+12 m	=	=
Triglicéridos	↑	↓+6 m, +12 m	=	=
Colesterol Total	↓	↑	↓♂O, +3 m, +6 m	↓RYGB
cHDL	↓	↑	=	=
cLDL	↓	↑	=	↓RYGB
Apolipoproteína A	↓	↑	=	=
Apolipoproteína B	↓	↑+3 m, +6 m	=	↓RYGB +6 m, +12 m
GOT	↑	↓	=	=
GPT	↑	↓	=	=
GGT	=	↓+12 m	=	↓RYGB+3 m, +12 m
Fosfatasa Alcalina	=	↑	=	↑RYGB +6 m
Bilirrubina Total	=	=	=	↓RYGB +12 m
Urea	=	↑+12 m	=	=
Creatinina	↓	=	=	↓RYGB +12 m
Proteínas Totales [^]	-	↑	=	=
Albúmina	↓	↑	=	=
Ratio Albúmina/Creatinina	↓	↑	↓♂	↑RYGB +6 m, +12 m
Ácido Úrico	↑	↓	↑♂	=
TSH	↑	↓	=	=
T4 Libre	↑	↓	=	=
GH	=	↑+6 m, +12 m	↓♂C, +6 m, +12 m	↑RYGB +6 m, +12 m
IGF-1	↓	↑+6 m, +12 m	=	=
Cortisol	↑	↓	=	=
Hierro	↓	↑	↑♂O, +3 m, +6 m, +12 m	↓RYGB +12 m
TIBC	↓	↑+6 m, +12 m	=	=
Saturación	↓	↑	↑♂O, +3 m, +6 m, +12 m	↓RYGB +12 m
Ferritina	=	↓+6 m, +12 m	↑♂O, +3 m, +6 m, +12 m	=
Hemoglobina	↓	↑	↑♂	↓RYGB +12 m
25-hidroxi Vitamina D Total*	=	↑+6 m, +12 m	=	=
25-hidroxi Vitamina D Total [#]	=	=	=	↓RYGB +12 m
Vitamina B12*	=	↓	=	=
Vitamina B12 [#]	=	↓	=	↓RYGB +3 m
Ácido Fólico*	↑	↓	↓♂ +12 m	=
Ácido Fólico [#]	↑	↓	↓♂+12 m	=
Proteína C Reactiva	↑	↓+6 m, +12 m	=	=
Leucocitos	=	↑+6 m	=	=
Estradiol (♂)	↑	=	-	=
Testosterona Total (♂)	↓	↑+6 m, +12 m	-	=
Ratio Testosterona/Estradiol (♂)	↓	↑+12 m	-	=

Tabla 31. Continuación.

Parámetro	ΔObesidad	ΔCirugía Bariátrica	ΔSexo	ΔTipo de Cirugía Bariátrica
Sodio	↓	↑	=	=
Potasio	=	=	=	=
Cloro	=	=	=	=
Calcio	↓	↑	=	=
Fósforo	↓	↑	=	=

cHDL, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; *cLDL*, colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; *GOT*, aspartato aminotransferasa; *GPT*, alaninoamino transferasa; *GGT*, glutamil transpeptidasa; *HbA1c*, hemoglobina glicosilada; *HOMA-IR*, índice de resistencia a la insulina; *IGF-1*, factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1; T4, tiroxina; *TIBC*, capacidad total de fijación del hierro; *TSH*, hormona estimulante de la tiroides; *RYGB*, baipás gástrico en Y de Roux; *VSG*, gastrectomía vertical en manga. ↑, aumentado o ↓, disminuido significativamente; =, sin variación; C, grupo control; O, grupo obesidad; +3 m, grupo operado 3 meses después de la cirugía; +6 m, grupo operado 3 meses después de la cirugía; +12 m, grupo operado 12 meses después de la cirugía; ^, pacientes obesos y operados; *, todos los participantes en el estudio; #, participantes sin suplementación de vitaminas o ácido fólico. Los símbolos sin leyenda indican que la alteración se produce durante todos los tiempos de seguimiento y/o grupos de participantes (si procede).

Una de las debilidades de este trabajo es que el número de pacientes de seguimiento tras la cirugía bariátrica es mucho más bajo que el número de pacientes obesos. Esto se debe, en algunas ocasiones, a la aparición de patologías graves o embarazo precoz en mujeres en edad fértil, pero fundamentalmente al abandono del estudio por parte de los voluntarios. A pesar de ello, esta tesis aporta información sobre parámetros escasamente estudiados durante la obesidad y tras la cirugía bariátrica, como los niveles séricos de minerales, o bien parámetros que, si bien han sido ampliamente analizados, no han sido considerados teniendo en cuenta una perspectiva de género o el potencial efecto de los distintos tipos de cirugías.

5. CONCLUSIONS

The conclusions derived from this thesis are divided into the four main objectives:

1. Bariatric surgery improves the anthropometric parameters that are increased in obesity.
 - 1.1. Fat mass, as is known, is dependent on sex in normal weight, in obesity and after bariatric surgery, being higher in women; just like EPP.
 - 1.2. *RYGB* is more effective in reducing the percentage of fat mass, EPP and EIMC, in women.
2. Based on the results shown by morbidly obese patients who have decided to undergo bariatric surgery, DM2 and dyslipidaemia are more prevalent in men, while anxiety-depressive syndrome is more prevalent in women. All these comorbidities improve considerably during the first months after surgery and do not seem to depend exclusively on the decrease in body weight and the percentage of fat mass.
 - 2.1. Both remission and improvement of DM2 and dyslipidaemia are dependent on sex, since men show higher rates of remission of DM2 and women improve before dyslipidaemia. Furthermore, this beneficial effect of bariatric surgery is independent of weight loss.
 - 2.2. Both *RYGB* and *VSG* have the same beneficial effects on DM2, dyslipidaemia or anxiety-depressive syndrome.
3. Bariatric surgery improves, and even normalizes, carbohydrate metabolism, lipid and liver profiles, inflammation markers, and somatotropic, thyroid and gonadal axes.
 - 3.1. The somatotropic axis is sex dependent, possibly due to the different hepatic sensitivity to *GH* between men and women.
 - 3.2. *RYGB* is more effective normalizing the lipid profile, while for all the remaining parameters, both surgeries are equally effective.
4. Obesity alters *FGF21*, acylated ghrelin, PYY₃₋₃₆, and leptin; however, bariatric surgery only manages to improve the levels of PYY₃₋₃₆ and leptin.
 - 4.1. Obesity makes the sexual dimorphism that exists during normal weight for leptin and acylated ghrelin disappear, and on the contrary makes it appear in PYY₃₋₃₆. And after one-year, bariatric surgery corrects the alterations seen in obesity in PYY₃₋₃₆ and leptin but not in acylated ghrelin.

- 4.2. The leptin levels, following the results of the percentage of fat mass on which they depend, in women they improved more with *RYGB*.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud [sede web]; 2019 [actualizado 1 de abril de 2020; acceso 18 de octubre de 2019]. *Obesidad y Sobrepeso*; [aproximadamente 8 pantallas]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>.
2. Centers for Disease Control and Prevention [sede web]; 2017 [actualizado 17 de septiembre de 2020; acceso 18 de octubre de 2019]. *Defining Adult Overweight and Obesity*; [aproximadamente 5 pantallas]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/obesity/adult/defining.html>.
3. Rubio MA, Salas-Salvadó J, Barbany M, Moreno B, Aranceta J, Bellido D, et al. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Revista Española de Obesidad*. 2007;1(1):7-48.
4. Lecube A, Monereo S, Rubio MA, Martínez-de-Icaya P, Martí A, Salvador J, et al. Prevention, diagnosis, and treatment of obesity. 2016 position statement of the Spanish Society for the Study of Obesity. *Endocrinología, diabetes y nutrición*. 2017;64 Suppl 1:15-22.
5. Arrizabalaga JJ, Calañas-Continente A, Vidal J, Masmiquel L, Díaz-Fernández MJ, García-Luna PP, et al. Clinical practice guideline for the management of overweight and obesity in adults. *Endocrinol Nutr*. 2003;50(Supl 4):1-38.
6. Heymsfield SB, Wadden TA. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. *The New England journal of medicine*. 2017;376(15):1492.
7. Caixàs A, Villaró M, Arraiza C, Montalvá JC, Lecube A, Fernández-García JM, et al. SEEDO-SEMERGEN consensus document on continuous care of obesity between Primary Care and Specialist Hospital Units 2019. *Medicina clinica*. 2020.
8. Schwartz MW, Seeley RJ, Zeltser LM, Drewnowski A, Ravussin E, Redman LM, et al. Obesity Pathogenesis: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocrine reviews*. 2017;38(4):267-96.
9. Engin A. The Definition and Prevalence of Obesity and Metabolic Syndrome. *Advances in experimental medicine and biology*. 2017;960:1-17.
10. Goossens GH. The Metabolic Phenotype in Obesity: Fat Mass, Body Fat Distribution, and Adipose Tissue Function. *Obesity facts*. 2017;10(3):207-15.
11. Tran TT, Kahn CR. Transplantation of adipose tissue and stem cells: role in metabolism and disease. *Nature reviews Endocrinology*. 2010;6(4):195-213.

12. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet* (London, England). 2016;387(10026):1377-96.
13. Gutierrez-Fisac JL, Guallar-Castillon P, Leon-Munoz LM, Graciani A, Banegas JR, Rodriguez-Artalejo F. Prevalence of general and abdominal obesity in the adult population of Spain, 2008-2010: the ENRICA study. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2012;13(4):388-92.
14. Aranceta-Bartrina J, Perez-Rodrigo C, Alberdi-Aresti G, Ramos-Carrera N, Lazaro-Masedo S. Prevalence of General Obesity and Abdominal Obesity in the Spanish Adult Population (Aged 25-64 Years) 2014-2015: The ENPE Study. *Revista española de cardiología (English ed)*. 2016;69(6):579-87.
15. Instituto Galego de Estadística [base de datos en internet]. Xunta de Galicia; 1 de agosto de 2019, [acceso 2 de octubre de 2019.] Índice de masa corporal da poboación adulta (18 e máis anos) e infantil (2 a 17 anos) segundo o sexo. Disponible en: [https://www.ige.eu/igebdt/esqv.jsp?ruta=verTabla.jsp?OP=1&B=1&M=&COD=8905&R=1\[all\];3\[all\]&C=9924\[12\];0\[2017\];4\[1\]&F=&S=&SCF=](https://www.ige.eu/igebdt/esqv.jsp?ruta=verTabla.jsp?OP=1&B=1&M=&COD=8905&R=1[all];3[all]&C=9924[12];0[2017];4[1]&F=&S=&SCF=).
16. Fasshauer M, Bluher M. Adipokines in health and disease. *Trends in pharmacological sciences*. 2015;36(7):461-70.
17. Bray GA, Heisel WE, Afshin A, Jensen MD, Dietz WH, Long M, et al. The Science of Obesity Management: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocrine reviews*. 2018;39(2):79-132.
18. Gustafson B, Smith U. Regulation of white adipogenesis and its relation to ectopic fat accumulation and cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2015;241(1):27-35.
19. Carobbio S, Pellegrinelli V, Vidal-Puig A. Adipose Tissue Function and Expandability as Determinants of Lipotoxicity and the Metabolic Syndrome. *Advances in experimental medicine and biology*. 2017;960:161-96.
20. Mechanick JI, Youdim A, Jones DB, Timothy Garvey W, Hurley DL, Molly McMahon M, 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. *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery*. 2013;9(2):159-91.

21. Bray GA. Afferent signals regulating food intake. *The Proceedings of the Nutrition Society*. 2000;59(3):373-84.
22. Yazici D, Sezer H. Insulin Resistance, Obesity and Lipotoxicity. *Advances in experimental medicine and biology*. 2017;960:277-304.
23. Lebovitz HE. Insulin resistance: definition and consequences. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*. 2001;109 Suppl 2:S135-48.
24. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet (London, England)*. 2005;365(9468):1415-28.
25. Erion KA, Corkey BE. Hyperinsulinemia: a Cause of Obesity? *Current obesity reports*. 2017;6(2):178-86.
26. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*. 2006;444(7121):840-6.
27. Overweight, obesity, and health risk. *Archives of internal medicine*. 2000;160(7):898-904.
28. McCracken E, Monaghan M, Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clinics in dermatology*. 2018;36(1):14-20.
29. Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, Mehta JL. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Therapeutic advances in cardiovascular disease*. 2017;11(8):215-25.
30. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37(12):1595-607.
31. Meigs JB, D'Agostino RB, Sr., Wilson PW, Cupples LA, Nathan DM, Singer DE. Risk variable clustering in the insulin resistance syndrome. *The Framingham Offspring Study*. *Diabetes*. 1997;46(10):1594-600.
32. Broughton DE, Moley KH. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. *Fertility and sterility*. 2017;107(4):840-7.
33. Lainez NM, Coss D. Obesity, Neuroinflammation, and Reproductive Function. *Endocrinology*. 2019;160(11):2719-36.
34. Talmor A, Dunphy B. Female obesity and infertility. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2015;29(4):498-506.
35. Mariona FG. Perspectives in obesity and pregnancy. *Women's health (London, England)*. 2016;12(6):523-32.

36. Chambers TJ, Richard RA. The impact of obesity on male fertility. *Hormones (Athens, Greece)*. 2015;14(4):563-8.
37. Pivonello R, Menafrá D, Riccio E, Garifalos F, Mazzella M, de Angelis C, et al. Metabolic Disorders and Male Hypogonadotropic Hypogonadism. *Frontiers in endocrinology*. 2019;10:345.
38. Fernández CJ, Chacko EC, Pappachan JM. Male Obesity-related Secondary Hypogonadism - Pathophysiology, Clinical Implications and Management. *European endocrinology*. 2019;15(2):83-90.
39. Faith MS, Butryn M, Wadden TA, Fabricatore A, Nguyen AM, Heymsfield SB. Evidence for prospective associations among depression and obesity in population-based studies. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2011;12(5):e438-53.
40. Corica F, Corsonello A, Apolone G, Lucchetti M, Melchionda N, Marchesini G. Construct validity of the Short Form-36 Health Survey and its relationship with BMI in obese outpatients. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2006;14(8):1429-37.
41. Barcones-Molero MF, Sanchez-Villegas A, Martinez-Gonzalez MA, Bes-Rastrollo M, Martinez-Urbistondo M, Santabarbara J, et al. The influence of obesity and weight gain on quality of life according to the SF-36 for individuals of the dynamic follow-up cohort of the University of Navarra. *Revista clinica espanola*. 2018;218(8):408-16.
42. Suzuki K, Jayasena CN, Bloom SR. Obesity and appetite control. *Experimental diabetes research*. 2012;2012:824305.
43. Rabe K, Lehrke M, Parhofer KG, Broedl UC. Adipokines and insulin resistance. *Molecular medicine (Cambridge, Mass)*. 2008;14(11-12):741-51.
44. Clemmensen C, Müller TD, Woods SC, Berthoud HR, Seeley RJ, Tschöp MH. Gut-Brain Cross-Talk in Metabolic Control. *Cell*. 2017;168(5):758-74.
45. Narayanaswami V, Dvoskin LP. Obesity: Current and potential pharmacotherapeutics and targets. *Pharmacology & therapeutics*. 2017;170:116-47.
46. Morton GJ, Schwartz MW. The NPY/AgRP neuron and energy homeostasis. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2001;25 Suppl 5:S56-62.
47. Vegiopoulos A, Rohm M, Herzig S. Adipose tissue: between the extremes. *The EMBO journal*. 2017;36(14):1999-2017.

48. Esteve Rafols M. Adipose tissue: cell heterogeneity and functional diversity. *Endocrinol Nutr.* 2014;61(2):100-12.
49. Scheja L, Heeren J. The endocrine function of adipose tissues in health and cardiometabolic disease. *Nature reviews Endocrinology.* 2019.
50. Kojta I, Chacińska M, Błachnio-Zabielska A. Obesity, Bioactive Lipids, and Adipose Tissue Inflammation in Insulin Resistance. *Nutrients.* 2020;12(5).
51. Engin A. Adiponectin-Resistance in Obesity. *Advances in experimental medicine and biology.* 2017;960:415-41.
52. Hivert MF, Sullivan LM, Fox CS, Nathan DM, D'Agostino RB, Sr., Wilson PW, et al. Associations of adiponectin, resistin, and tumor necrosis factor-alpha with insulin resistance. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2008;93(8):3165-72.
53. Polyzos SA, Kountouras J, Mantzoros CS. Adipokines in nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism: clinical and experimental.* 2016;65(8):1062-79.
54. Andrade-Oliveira V, Camara NO, Moraes-Vieira PM. Adipokines as drug targets in diabetes and underlying disturbances. *Journal of diabetes research.* 2015;2015:681612.
55. Lee TH, Cheng KK, Hoo RL, Siu PM, Yau SY. The Novel Perspectives of Adipokines on Brain Health. *International journal of molecular sciences.* 2019;20(22).
56. Gomez-Puerto MC, Iyengar PV, Garcia de Vinuesa A, Ten Dijke P, Sanchez-Duffhues G. Bone morphogenetic protein receptor signal transduction in human disease. *The Journal of pathology.* 2019;247(1):9-20.
57. Smith U, Kahn BB. Adipose tissue regulates insulin sensitivity: role of adipogenesis, de novo lipogenesis and novel lipids. *Journal of internal medicine.* 2016;280(5):465-75.
58. Gomes-Porras M, Cardenas-Salas J, Alvarez-Escola C. Somatostatin Analogs in Clinical Practice: a Review. *International journal of molecular sciences.* 2020;21(5).
59. Gustafson B, Hammarstedt A, Hedjazifar S, Hoffmann JM, Svensson PA, Grimsby J, et al. BMP4 and BMP Antagonists Regulate Human White and Beige Adipogenesis. *Diabetes.* 2015;64(5):1670-81.
60. Bae EJ. DPP-4 inhibitors in diabetic complications: role of DPP-4 beyond glucose control. *Archives of pharmacal research.* 2016;39(8):1114-28.
61. Zhuge F, Ni Y, Nagashimada M, Nagata N, Xu L, Mukaida N, et al. DPP-4 Inhibition by Linagliptin Attenuates Obesity-Related Inflammation and Insulin Resistance by Regulating M1/M2 Macrophage Polarization. *Diabetes.* 2016;65(10):2966-79.

62. Jimenez V, Jambrina C, Casana E, Sacristan V, Munoz S, Darriba S, et al. FGF21 gene therapy as treatment for obesity and insulin resistance. *EMBO molecular medicine*. 2018;10(8).
63. Martinez-Garza U, Torres-Oteros D, Yarritu-Gallego A, Marrero PF, Haro D, Relat J. Fibroblast Growth Factor 21 and the Adaptive Response to Nutritional Challenges. *International journal of molecular sciences*. 2019;20(19).
64. Lewis JE, Ebling FJP, Samms RJ, Tsintzas K. Going Back to the Biology of FGF21: New Insights. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. 2019;30(8):491-504.
65. Stienstra R, Tack CJ, Kanneganti TD, Joosten LA, Netea MG. The inflammasome puts obesity in the danger zone. *Cell metabolism*. 2012;15(1):10-8.
66. Ballak DB, Stienstra R, Tack CJ, Dinarello CA, van Diepen JA. IL-1 family members in the pathogenesis and treatment of metabolic disease: Focus on adipose tissue inflammation and insulin resistance. *Cytokine*. 2015;75(2):280-90.
67. Wueest S, Konrad D. The role of adipocyte-specific IL-6-type cytokine signaling in FFA and leptin release. *Adipocyte*. 2018;7(3):226-8.
68. Ghanemi A, St-Amand J. Interleukin-6 as a "metabolic hormone". *Cytokine*. 2018;112:132-6.
69. Xu Y, Zhang Y, Ye J. IL-6: A Potential Role in Cardiac Metabolic Homeostasis. *International journal of molecular sciences*. 2018;19(9).
70. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994;372(6505):425-32.
71. Seoane-Collazo P, Martinez-Sanchez N, Milbank E, Contreras C. Incendiary Leptin. *Nutrients*. 2020;12(2).
72. Beckman LM, Beckman TR, Earthman CP. Changes in gastrointestinal hormones and leptin after Roux-en-Y gastric bypass procedure: a review. *Journal of the American Dietetic Association*. 2010;110(4):571-84.
73. Buchwald H. The evolution of metabolic/bariatric surgery. *Obesity surgery*. 2014;24(8):1126-35.
74. Engin A. Diet-Induced Obesity and the Mechanism of Leptin Resistance. *Advances in experimental medicine and biology*. 2017;960:381-97.
75. Mantzoros CS, Magkos F, Brinkoetter M, Sienkiewicz E, Dardeno TA, Kim SY, et al. Leptin in human physiology and pathophysiology. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2011;301(4):E567-84.

76. Xu H, Uysal KT, Becherer JD, Arner P, Hotamisligil GS. Altered tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) processing in adipocytes and increased expression of transmembrane TNF-alpha in obesity. *Diabetes*. 2002;51(6):1876-83.
77. Nicholson T, Church C, Tsintzas K, Jones R, Breen L, Davis ET, et al. Vaspin promotes insulin sensitivity of elderly muscle and is upregulated in obesity. *The Journal of endocrinology*. 2019.
78. Reinehr T, Roth CL. The gut sensor as regulator of body weight. *Endocrine*. 2015;49(1):35-50.
79. Lutz TA. Control of food intake and energy expenditure by amylin-therapeutic implications. *International journal of obesity (2005)*. 2009;33 Suppl 1:S24-7.
80. Dixon JB, Lambert EA, Lambert GW. Neuroendocrine adaptations to bariatric surgery. *Molecular and cellular endocrinology*. 2015;418 Pt 2:143-52.
81. Shulkes A, Baldwin GS. Biology of gut cholecystokinin and gastrin receptors. *Clinical and experimental pharmacology & physiology*. 1997;24(3-4):209-16.
82. Dimitriadis GK, Randeve MS, Miras AD. Potential Hormone Mechanisms of Bariatric Surgery. *Current obesity reports*. 2017;6(3):253-65.
83. Clemmensen C, Finan B, Müller TD, DiMarchi RD, Tschöp MH, Hofmann SM. Emerging hormonal-based combination pharmacotherapies for the treatment of metabolic diseases. *Nature reviews Endocrinology*. 2019;15(2):90-104.
84. Hassouna R, Zizzari P, Tolle V. The ghrelin/obestatin balance in the physiological and pathological control of growth hormone secretion, body composition and food intake. *Journal of neuroendocrinology*. 2010;22(7):793-804.
85. Tuero C, Valenti V, Rotellar F, Landecho MF, Cienfuegos JA, Frühbeck G. Revisiting the Ghrelin Changes Following Bariatric and Metabolic Surgery. *Obesity surgery*. 2020;30(7):2763-80.
86. Perakakis N, Kokkinos A, Peradze N, Tentolouris N, Ghaly W, Pilitsi E, et al. Circulating levels of gastrointestinal hormones in response to the most common types of bariatric surgery and predictive value for weight loss over one year: Evidence from two independent trials. *Metabolism: clinical and experimental*. 2019;101:153997.
87. Raffort J, Lareyre F, Massalou D, Fenichel P, Panaia-Ferrari P, Chinetti G. Insights on glicentin, a promising peptide of the proglucagon family. *Biochimica medica*. 2017;27(2):308-24.

88. Raffort J, Panaia-Ferrari P, Lareyre F, Blois M, Bayer P, Staccini P, et al. Decreased serum glicentin concentration in patients with severe and morbid obesity. *Annals of clinical biochemistry*. 2018;55(2):198-204.
89. Nielsen MS, Ritz C, Wewer Albrechtsen NJ, Holst JJ, le Roux CW, Sjodin A. Oxyntomodulin and Glicentin May Predict the Effect of Bariatric Surgery on Food Preferences and Weight Loss. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2020;105(4).
90. Raffort J, Panaia-Ferrari P, Lareyre F, Bayer P, Staccini P, Fenichel P, et al. Fasting Circulating Glicentin Increases After Bariatric Surgery. *Obesity surgery*. 2017;27(6):1581-8.
91. Kleinert M, Sachs S, Habegger KM, Hofmann SM, Muller TD. Glucagon Regulation of Energy Expenditure. *International journal of molecular sciences*. 2019;20(21).
92. Campbell JE, Drucker DJ. Islet alpha cells and glucagon--critical regulators of energy homeostasis. *Nature reviews Endocrinology*. 2015;11(6):329-38.
93. Sekar R, Wang L, Chow BK. Central Control of Feeding Behavior by the Secretin, PACAP, and Glucagon Family of Peptides. *Frontiers in endocrinology*. 2017;8:18.
94. Regazzo D, Barbot M, Scaroni C, Albiger N, Occhi G. The pathogenic role of the GIP/GIPR axis in human endocrine tumors: emerging clinical mechanisms beyond diabetes. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*. 2020.
95. Rudovich NN, Nikiforova VJ, Otto B, Pivovarova O, Gögebakan O, Erban A, et al. Metabolomic linkage reveals functional interaction between glucose-dependent insulinotropic polypeptide and ghrelin in humans. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2011;301(4):E608-17.
96. Orhan A, Gogenur I, Kissow H. The Intestinotrophic Effects of Glucagon-Like Peptide-2 in Relation to Intestinal Neoplasia. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2018;103(8):2827-37.
97. Kahn BB. Lilly lecture 1995. Glucose transport: pivotal step in insulin action. *Diabetes*. 1996;45(11):1644-54.
98. Amitani M, Asakawa A, Amitani H, Inui A. The role of leptin in the control of insulin-glucose axis. *Frontiers in neuroscience*. 2013;7:51.
99. Kitazawa T, Kaiya H. Regulation of Gastrointestinal Motility by Motilin and Ghrelin in Vertebrates. *Frontiers in endocrinology*. 2019;10:278.

100. Schalla MA, Stengel A. Current Understanding of the Role of Nesfatin-1. *Journal of the Endocrine Society*. 2018;2(10):1188-206.
101. Schroeder LE, Leininger GM. Role of central neurotensin in regulating feeding: Implications for the development and treatment of body weight disorders. *Biochimica et biophysica acta Molecular basis of disease*. 2018;1864(3):900-16.
102. Cowan E, Burch KJ, Green BD, Grieve DJ. Obestatin as a key regulator of metabolism and cardiovascular function with emerging therapeutic potential for diabetes. *British journal of pharmacology*. 2016;173(14):2165-81.
103. Pradhan G, Wu CS, Han Lee J, Kanikarla P, Guo S, Yechoor VK, et al. Obestatin stimulates glucose-induced insulin secretion through ghrelin receptor GHS-R. *Scientific reports*. 2017;7(1):979.
104. Yabut JM, Crane JD, Green AE, Keating DJ, Khan WI, Steinberg GR. Emerging Roles for Serotonin in Regulating Metabolism: New Implications for an Ancient Molecule. *Endocrine reviews*. 2019;40(4):1092-107.
105. Bhavya S, Lew PS, Mizuno TM. Central action of xenin affects the expression of lipid metabolism-related genes and proteins in mouse white adipose tissue. *Neuropeptides*. 2017;63:67-73.
106. Anlauf M, Weihe E, Hartschuh W, Hamscher G, Feurle GE. Localization of xenin-immunoreactive cells in the duodenal mucosa of humans and various mammals. *The journal of histochemistry and cytochemistry : official journal of the Histochemistry Society*. 2000;48(12):1617-26.
107. Feurle GE, Ikonomu S, Partoulas G, Stoschus B, Hamscher G. Xenin plasma concentrations during modified sham feeding and during meals of different composition demonstrated by radioimmunoassay and chromatography. *Regulatory peptides*. 2003;111(1-3):153-9.
108. Opland D, Sutton A, Woodworth H, Brown J, Bugescu R, Garcia A, et al. Loss of neurotensin receptor-1 disrupts the control of the mesolimbic dopamine system by leptin and promotes hedonic feeding and obesity. *Molecular metabolism*. 2013;2(4):423-34.
109. Nguyen N, Champion JK, Ponce J, Quebbemann B, Patterson E, Pham B, et al. A review of unmet needs in obesity management. *Obesity surgery*. 2012;22(6):956-66.
110. Bray GA. Medical treatment of obesity: the past, the present and the future. *Best practice & research Clinical gastroenterology*. 2014;28(4):665-84.
111. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrenbach K, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Jama*. 2004;292(14):1724-37.

112. Sheng B, Truong K, Spitler H, Zhang L, Tong X, Chen L. The Long-Term Effects of Bariatric Surgery on Type 2 Diabetes Remission, Microvascular and Macrovascular Complications, and Mortality: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Obesity surgery*. 2017;27(10):2724-32.
113. Phillips BT, Shikora SA. The history of metabolic and bariatric surgery: Development of standards for patient safety and efficacy. *Metabolism: clinical and experimental*. 2018;79:97-107.
114. Batterham RL, Cummings DE. Mechanisms of Diabetes Improvement Following Bariatric/Metabolic Surgery. *Diabetes care*. 2016;39(6):893-901.
115. Stein J, Stier C, Raab H, Weiner R. Review article: The nutritional and pharmacological consequences of obesity surgery. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2014;40(6):582-609.
116. Arterburn DE, Telem DA, Kushner RF, Courcoulas AP. Benefits and Risks of Bariatric Surgery in Adults: A Review. *Jama*. 2020;324(9):879-87.
117. Nguyen NT, Varela JE. Bariatric surgery for obesity and metabolic disorders: state of the art. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2017;14(3):160-9.
118. Díez I, Martínez C, Sánchez-Santos R, Ruiz JC, De-la-Cruz F, Torres AJ. Recomendaciones de la SECO para la práctica de la cirugía bariátrica y metabólica (Declaración de Vitoria-Gasteiz, 2015). *BMI*. 2015;5(3):842-5.
119. Albaugh VL, Abumrad NN. Surgical treatment of obesity. *F1000Research*. 2018;7.
120. Buchwald H, Oien DM. Metabolic/bariatric surgery worldwide 2011. *Obesity surgery*. 2013;23(4):427-36.
121. Albaugh VL, Flynn CR, Tamboli RA, Abumrad NN. Recent advances in metabolic and bariatric surgery. *F1000Research*. 2016;5.
122. Benaiges D, Más-Lorenzo A, Goday A, Ramon JM, Chillarón JJ, Pedro-Botet J, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy: More than a restrictive bariatric surgery procedure? *World journal of gastroenterology*. 2015;21(41):11804-14.
123. Steenackers N, Van der Schueren B, Mertens A, Lannoo M, Grauwet T, Augustijns P, et al. Iron deficiency after bariatric surgery: what is the real problem? *The Proceedings of the Nutrition Society*. 2018;77(4):445-55.
124. Still CD, Benotti P, Hangan D, Zubair F. Metabolic Complications, Nutritional Deficiencies, and Medication Management Following Metabolic Surgery. In: Camacho D, Zundel N, editors. *Complications in Bariatric Surgery*. 1 ed. Cham: Springer Nature; 2018. p. 5-33.

125. Mingrone G, Bornstein S, Le Roux CW. Optimisation of follow-up after metabolic surgery. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2018;6(6):487-99.
126. Lupoli R, Lembo E, Saldalamacchia G, Avola CK, Angrisani L, Capaldo B. Bariatric surgery and long-term nutritional issues. *World journal of diabetes*. 2017;8(11):464-74.
127. World Health Organization [sede web]; 2021 [acceso 4 de abril de 2020]. Body mass index - BMI [aproximadamente 3 pantallas] Disponible en: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>.
128. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes care*. 2018;41(Suppl 1):S13-s27.
129. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of hepatology*. 2016;64(6):1388-402.
130. Marín R, de la Sierra A, Armario P, Campo C, Banegas JR, Gorostidi M. [2005 Spanish guidelines in diagnosis and treatment of arterial hypertension]. *Medicina clinica*. 2005;125(1):24-34.
131. Ascaso JF, Millán J, Hernández-Mijares A, Blasco M, Brea Á, Díaz Á, et al. Consensus document on the management of the atherogenic dyslipidaemia of the Spanish Society of Arteriosclerosis. *Clinica e investigacion en arteriosclerosis : publicacion oficial de la Sociedad Espanola de Arteriosclerosis*. 2017;29(2):86-91.
132. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Revista espanola de cardiologia (English ed)*. 2017;70(2):115.
133. Jellinger PS, Smith DA, Mehta AE, Ganda O, Handelsman Y, Rodbard HW, et al. American Association of Clinical Endocrinologists' Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Atherosclerosis. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2012;18 Suppl 1:1-78.
134. Álvarez-Cosmea A, Blasco-Valle M, Ferreras-Amez J, Lago-Deibe F, Navarro-Brito E, Párraga-Martínez I, et al. *Dislipemias: manejo de las dislipemias en Atención Primaria*. Barcelona: semFYC Ediciones; 2012.
135. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocrine practice :*

- official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists. 2012;18(6):988-1028.
136. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2016;26(10):1343-421.
 137. Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, Alessi CA, Bailey D, Coleman J, Jr., et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep*. 2005;28(4):499-521.
 138. Nuijten MAH, Monpellier VM, Eijsvogels TMH, Janssen IMC, Hazebroek EJ, Hopman MTE. Rate and Determinants of Excessive Fat-Free Mass Loss After Bariatric Surgery. *Obesity surgery*. 2020;30(8):3119-26.
 139. Guerreiro V, Neves JS, Salazar D, Ferreira MJ, Oliveira SC, Souteiro P, et al. Long-Term Weight Loss and Metabolic Syndrome Remission after Bariatric Surgery: The Effect of Sex, Age, Metabolic Parameters and Surgical Technique - A 4-Year Follow-Up Study. *Obesity facts*. 2019;12(6):639-52.
 140. Alizai PH, Wendl J, Roeth AA, Klink CD, Luedde T, Steinhoff I, et al. Functional Liver Recovery After Bariatric Surgery--a Prospective Cohort Study with the LiMAX Test. *Obesity surgery*. 2015;25(11):2047-53.
 141. Moizé V, Andreu A, Rodríguez L, Flores L, Ibarzabal A, Lacy A, et al. Protein intake and lean tissue mass retention following bariatric surgery. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2013;32(4):550-5.
 142. Ohira M, Watanabe Y, Yamaguchi T, Saiki A, Oshiro T, Tatsuno I. Low serum insulin-like growth factor-1 level is a predictor of low total weight loss percentage after sleeve gastrectomy. *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery*. 2020.
 143. Edén Engström B, Burman P, Holdstock C, Ohrvall M, Sundbom M, Karlsson FA. Effects of gastric bypass on the GH/IGF-I axis in severe obesity--and a comparison with GH deficiency. *European journal of endocrinology*. 2006;154(1):53-9.
 144. Verger EO, Aron-Wisnewsky J, Dao MC, Kayser BD, Oppert JM, Bouilliot JL, et al. Micronutrient and Protein Deficiencies After Gastric Bypass and Sleeve Gastrectomy: a 1-year Follow-up. *Obesity surgery*. 2016;26(4):785-96.

145. Heffron SP, Lin BX, Parikh M, Scolaro B, Adelman SJ, Collins HL, et al. Changes in High-Density Lipoprotein Cholesterol Efflux Capacity After Bariatric Surgery Are Procedure Dependent. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2018;38(1):245-54.
146. Bekheit M, Katri K, Ashour MH, Sgromo B, Abou-ElNagah G, Abdel-Salam WN, et al. Gender influence on long-term weight loss after three bariatric procedures: gastric banding is less effective in males in a retrospective analysis. *Surgical endoscopy*. 2014;28(8):2406-11.
147. Arakawa R, Febres G, Cheng B, Krikhely A, Bessler M, Korner J. Prospective study of gut hormone and metabolic changes after laparoscopic sleeve gastrectomy and Roux-en-Y gastric bypass. *PloS one*. 2020;15(7):e0236133.
148. Yang J, Gao Z, Williams DB, Wang C, Lee S, Zhou X, et al. Effect of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass versus laparoscopic sleeve gastrectomy on fasting gastrointestinal and pancreatic peptide hormones: A prospective nonrandomized trial. *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery*. 2018;14(10):1521-9.
149. Malin SK, Kashyap SR. Differences in Weight Loss and Gut Hormones: Rouen-Y Gastric Bypass and Sleeve Gastrectomy Surgery. *Current obesity reports*. 2015;4(2):279-86.
150. Yadav R, Hama S, Liu Y, Siahmansur T, Schofield J, Syed AA, et al. Effect of Roux-en-Y Bariatric Surgery on Lipoproteins, Insulin Resistance, and Systemic and Vascular Inflammation in Obesity and Diabetes. *Frontiers in immunology*. 2017;8:1512.
151. Perrone F, Bianciardi E, Benavoli D, Tognoni V, Niolu C, Siracusano A, et al. Gender Influence on Long-Term Weight Loss and Comorbidities After Laparoscopic Sleeve Gastrectomy and Roux-en-Y Gastric Bypass: a Prospective Study With a 5-Year Follow-up. *Obesity surgery*. 2016;26(2):276-81.
152. Moizé V, Andreu A, Flores L, Torres F, Ibarzabal A, Delgado S, et al. Long-term dietary intake and nutritional deficiencies following sleeve gastrectomy or Roux-En-Y gastric bypass in a mediterranean population. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. 2013;113(3):400-10.
153. Buchwald H, Estok R, Fahrenbach K, Banel D, Jensen MD, Pories WJ, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *The American journal of medicine*. 2009;122(3):248-56.e5.
154. Kalinowski P, Paluszkiwicz R, Wróblewski T, Remiszewski P, Grodzicki M, Bartoszewicz Z, et al. Ghrelin, leptin, and glycemic control after sleeve gastrectomy versus Roux-en-Y

- gastric bypass-results of a randomized clinical trial. *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery*. 2017;13(2):181-8.
155. Sabench Pereferer F, Domínguez-Adame Lanuza E, Ibarzabal A, Socas Macias M, Valentí Azcárate V, García Ruiz de Gordejuela A, et al. Quality criteria in bariatric surgery: Consensus review and recommendations of the Spanish Association of Surgeons and the Spanish Society of Bariatric Surgery. *Cirugia espanola*. 2017;95(1):4-16.
156. Bays H, Kothari SN, Azagury DE, Morton JM, Nguyen NT, Jones PH, et al. Lipids and bariatric procedures Part 2 of 2: scientific statement from the American Society for Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS), the National Lipid Association (NLA), and Obesity Medicine Association (OMA). *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery*. 2016;12(3):468-95.
157. Ministerio de Sanidad. Informe Anual del Sistema Nacional de Salud 2018 [informe en Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, 2019 [acceso en 5 de abril de 2020] Disponible en : https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/tablasEstadisticas/InfAnualSNS2018/Cap.2_SituacionSalud.pdf.
158. Abdennour M, Reggio S, Le Naour G, Liu Y, Poitou C, Aron-Wisnewsky J, et al. Association of adipose tissue and liver fibrosis with tissue stiffness in morbid obesity: links with diabetes and BMI loss after gastric bypass. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2014;99(3):898-907.
159. Coupaye M, Flamant M, Sami O, Calabrese D, Msika S, Bogard C, et al. Determinants of Evolution of Glomerular Filtration Rate After Bariatric Surgery: a 1-Year Observational Study. *Obesity surgery*. 2017;27(1):126-33.
160. Rega-Kaun G, Kaun C, Jaegersberger G, Prager M, Hackl M, Demyanets S, et al. Roux-en-Y-Bariatric Surgery Reduces Markers of Metabolic Syndrome in Morbidly Obese Patients. *Obesity surgery*. 2020;30(2):391-400.
161. Gaudrat B, Andrieux S, Florent V, Rousseau A. Psychological characteristics of patients seeking bariatric treatment versus those seeking medical treatment for obesity: is bariatric surgery a last best hope? *Eating and weight disorders : EWD*. 2020.
162. Geller S, Dahan S, Levy S, Goldzweig G, Hamdan S, Abu-Abeid S. Body Image and Emotional Eating as Predictors of Psychological Distress Following Bariatric Surgery. *Obesity surgery*. 2020;30(4):1417-23.

163. Müller A, Hase C, Pommnitz M, de Zwaan M. Depression and Suicide After Bariatric Surgery. *Current psychiatry reports*. 2019;21(9):84.
164. Morgan DJR, Ho KM, Platell C. Incidence and Determinants of Mental Health Service Use After Bariatric Surgery. *JAMA psychiatry*. 2020;77(1):60-7.
165. Ruiz-Tovar J, Oller I, Galindo I, Llaveró C, Arroyo A, Calero A, et al. Change in levels of C-reactive protein (CRP) and serum cortisol in morbidly obese patients after laparoscopic sleeve gastrectomy. *Obesity surgery*. 2013;23(6):764-9.
166. Saif T, Strain GW, Dakin G, Gagner M, Costa R, Pomp A. Evaluation of nutrient status after laparoscopic sleeve gastrectomy 1, 3, and 5 years after surgery. *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery*. 2012;8(5):542-7.
167. Kautzky-Willer A, Harreiter J, Pacini G. Sex and Gender Differences in Risk, Pathophysiology and Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocrine reviews*. 2016;37(3):278-316.
168. Wolfe BM, Kvach E, Eckel RH. Treatment of Obesity: Weight Loss and Bariatric Surgery. *Circulation research*. 2016;118(11):1844-55.
169. Yosten GL, Maric-Bilkan C, Luppi P, Wahren J. Physiological effects and therapeutic potential of proinsulin C-peptide. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2014;307(11):E955-68.
170. Pujia A, Gazzaruso C, Montalcini T. An update on the potential role of C-peptide in diabetes and osteoporosis. *Endocrine*. 2017;58(3):408-12.
171. Wahren J, Larsson C. C-peptide: new findings and therapeutic possibilities. *Diabetes research and clinical practice*. 2015;107(3):309-19.
172. Avramoglu RK, Basciano H, Adeli K. Lipid and lipoprotein dysregulation in insulin resistant states. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2006;368(1-2):1-19.
173. Hui N, Barter PJ, Ong KL, Rye KA. Altered HDL metabolism in metabolic disorders: insights into the therapeutic potential of HDL. *Clinical science (London, England : 1979)*. 2019;133(21):2221-35.
174. Rashid S, Genest J. Effect of obesity on high-density lipoprotein metabolism. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2007;15(12):2875-88.
175. van der Vorst EPC. High-Density Lipoproteins and Apolipoprotein A1. *Sub-cellular biochemistry*. 2020;94:399-420.

176. Sniderman AD, Thanassoulis G, Glavinovic T, Navar AM, Pencina M, Catapano A, et al. Apolipoprotein B Particles and Cardiovascular Disease: A Narrative Review. *JAMA cardiology*. 2019;4(12):1287-95.
177. Langlois MR, Sniderman AD. Non-HDL Cholesterol or apoB: Which to Prefer as a Target for the Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease? *Current cardiology reports*. 2020;22(8):67.
178. Vlad C, Burlacu A, Florea L, Artene B, Badarau S, Covic A, et al. A comprehensive review on apolipoproteins as nontraditional cardiovascular risk factors in end-stage renal disease: current evidence and perspectives. *International urology and nephrology*. 2019;51(7):1173-89.
179. Bays HE, Jones PH, Jacobson TA, Cohen DE, Orringer CE, Kothari S, et al. Lipids and bariatric procedures part 1 of 2: Scientific statement from the National Lipid Association, American Society for Metabolic and Bariatric Surgery, and Obesity Medicine Association: EXECUTIVE SUMMARY. *Journal of clinical lipidology*. 2016;10(1):15-32.
180. Feingold KR, Grunfeld C. Obesity and Dyslipidemia. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dungan K, et al., editors. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.
181. Maraninchi M, Padilla N, Béliard S, Berthet B, Nogueira JP, Dupont-Roussel J, et al. Impact of bariatric surgery on apolipoprotein C-III levels and lipoprotein distribution in obese human subjects. *Journal of clinical lipidology*. 2017;11(2):495-506.e3.
182. Gomez-Martin JM, Balsa JA, Aracil E, Cuadrado-Ayuso M, Rosillo M, De la Pena G, et al. Beneficial changes on plasma apolipoproteins A and B, high density lipoproteins and oxidized low density lipoproteins in obese women after bariatric surgery: comparison between gastric bypass and sleeve gastrectomy. *Lipids in health and disease*. 2018;17(1):145.
183. Carlsson ER, Allin KH, Madsbad S, Fenger M. Phosphatidylcholine and its relation to apolipoproteins A-1 and B changes after Roux-en-Y gastric bypass: a cohort study. *Lipids in health and disease*. 2019;18(1):169.
184. Hoekstra LT, de Graaf W, Nibourg GA, Heger M, Bennink RJ, Stieger B, et al. Physiological and biochemical basis of clinical liver function tests: a review. *Annals of surgery*. 2013;257(1):27-36.
185. Hohenester S, Christiansen S, Nagel J, Wimmer R, Artmann R, Denk G, et al. Lifestyle intervention for morbid obesity: effects on liver steatosis, inflammation, and fibrosis.

- American journal of physiology Gastrointestinal and liver physiology. 2018;315(3):G329-g38.
186. Burke MD. Liver function: test selection and interpretation of results. *Clinics in laboratory medicine*. 2002;22(2):377-90.
 187. Bal BS, Finelli FC, Shope TR, Koch TR. Nutritional deficiencies after bariatric surgery. *Nature reviews Endocrinology*. 2012;8(9):544-56.
 188. Guan B, Chen Y, Chong TH, Peng J, Mak TK, Wang C, et al. Effect of Bariatric Surgery on Serum Enzyme Status in Obese Patients. *Obesity surgery*. 2020.
 189. Borges-Canha M, Neves JS, Mendonça F, Silva MM, Costa C, Cabral PM, et al. The Impact of Bariatric Surgery on Hepatic Function and Predictors of Liver Steatosis and Fibrosis. *Obesity surgery*. 2020.
 190. Fakhry TK, Mhaskar R, Schwitalla T, Muradova E, Gonzalvo JP, Murr MM. Bariatric surgery improves nonalcoholic fatty liver disease: a contemporary systematic review and meta-analysis. *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery*. 2019;15(3):502-11.
 191. Lewis JR, Mohanty SR. Nonalcoholic fatty liver disease: a review and update. *Digestive diseases and sciences*. 2010;55(3):560-78.
 192. Saitta C, Pollicino T, Raimondo G. Obesity and liver cancer. *Annals of hepatology*. 2019;18(6):810-5.
 193. Kalinowski P, Paluszkiwicz R, Ziarkiewicz-Wróblewska B, Wróblewski T, Remiszewski P, Grodzicki M, et al. Liver Function in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease Randomized to Roux-en-Y Gastric Bypass Versus Sleeve Gastrectomy: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *Annals of surgery*. 2017;266(5):738-45.
 194. Schwingshackl L, Hoffmann G. Comparison of high vs. normal/low protein diets on renal function in subjects without chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2014;9(5):e97656.
 195. Jesudason DR, Clifton P. Interpreting different measures of glomerular filtration rate in obesity and weight loss: pitfalls for the clinician. *International journal of obesity (2005)*. 2012;36(11):1421-7.
 196. Inker LA, Levey AS, Coresh J. Estimated Glomerular Filtration Rate From a Panel of Filtration Markers-Hope for Increased Accuracy Beyond Measured Glomerular Filtration Rate? *Advances in chronic kidney disease*. 2018;25(1):67-75.

197. Navarro-Díaz M, Serra A, Romero R, Bonet J, Bayés B, Homs M, et al. Effect of drastic weight loss after bariatric surgery on renal parameters in extremely obese patients: long-term follow-up. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2006;17(12 Suppl 3):S213-7.
198. Heymsfield SB, Arteaga C, McManus C, Smith J, Moffitt S. Measurement of muscle mass in humans: validity of the 24-hour urinary creatinine method. *The American journal of clinical nutrition*. 1983;37(3):478-94.
199. Keshaviah PR, Nolph KD, Moore HL, Prowant B, Emerson PF, Meyer M, et al. Lean body mass estimation by creatinine kinetics. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 1994;4(7):1475-85.
200. Cauley JA. An Overview of Sarcopenic Obesity. *Journal of clinical densitometry : the official journal of the International Society for Clinical Densitometry*. 2015;18(4):499-505.
201. Zamboni M, Rubele S, Rossi AP. Sarcopenia and obesity. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*. 2019;22(1):13-9.
202. McIsaac M, Kaban G, Clay A, Berry W, Prasad B. Long-Term Impact of Bariatric Surgery on Renal Outcomes at a Community-Based Publicly Funded Bariatric Program: The Regina Bariatric Study. *Canadian journal of kidney health and disease*. 2019;6:2054358119884903.
203. Bilha SC, Nistor I, Nedelcu A, Kanbay M, Scripcariu V, Timofte D, et al. The Effects of Bariatric Surgery on Renal Outcomes: a Systematic Review and Meta-analysis. *Obesity surgery*. 2018;28(12):3815-33.
204. Chuah LL, Miras AD, Perry LM, Frankel AH, Towey DJ, Al-Mayahi Z, et al. Measurement of glomerular filtration rate in patients undergoing obesity surgery. *BMC nephrology*. 2018;19(1):383.
205. Tonneijck L, Muskiet MH, Smits MM, van Bommel EJ, Heerspink HJ, van Raalte DH, et al. Glomerular Hyperfiltration in Diabetes: Mechanisms, Clinical Significance, and Treatment. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2017;28(4):1023-39.
206. Helal I, Fick-Brosnahan GM, Reed-Gitomer B, Schrier RW. Glomerular hyperfiltration: definitions, mechanisms and clinical implications. *Nature reviews Nephrology*. 2012;8(5):293-300.
207. Chagnac A, Zingerman B, Rozen-Zvi B, Herman-Edelstein M. Consequences of Glomerular Hyperfiltration: The Role of Physical Forces in the Pathogenesis of Chronic Kidney Disease in Diabetes and Obesity. *Nephron*. 2019;143(1):38-42.

208. Seccia TM, Caroccia B, Calò LA. Hypertensive nephropathy. Moving from classic to emerging pathogenetic mechanisms. *Journal of hypertension*. 2017;35(2):205-12.
209. Caron M, Hould FS, Lescelleur O, Marceau S, Lebel S, Julien F, et al. Long-term nutritional impact of sleeve gastrectomy. *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery*. 2017;13(10):1664-73.
210. Arques S. Human serum albumin in cardiovascular diseases. *European journal of internal medicine*. 2018;52:8-12.
211. Damms-Machado A, Friedrich A, Kramer KM, Stingel K, Meile T, Küper MA, et al. Pre- and postoperative nutritional deficiencies in obese patients undergoing laparoscopic sleeve gastrectomy. *Obesity surgery*. 2012;22(6):881-9.
212. Ernst B, Thurnheer M, Schmid SM, Schultes B. Evidence for the necessity to systematically assess micronutrient status prior to bariatric surgery. *Obesity surgery*. 2009;19(1):66-73.
213. Al-Mutawa A, Anderson AK, Alsabab S, Al-Mutawa M. Nutritional Status of Bariatric Surgery Candidates. *Nutrients*. 2018;10(1).
214. Syn NL, Lee PC, Kovalik JP, Tham KW, Ong HS, Chan WH, et al. Associations of Bariatric Interventions With Micronutrient and Endocrine Disturbances. *JAMA network open*. 2020;3(6):e205123.
215. Liu H, Zhang J, Yu J, Li D, Jia Y, Cheng Y, et al. Prognostic value of serum albumin-to-creatinine ratio in patients with acute myocardial infarction: Results from the retrospective evaluation of acute chest pain study. *Medicine*. 2020;99(35):e22049.
216. Fathallah-Shaykh SA, Cramer MT. Uric acid and the kidney. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2014;29(6):999-1008.
217. Dehlin M, Jacobsson L, Roddy E. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence, treatment patterns and risk factors. *Nature reviews Rheumatology*. 2020;16(7):380-90.
218. Johnson RJ, Nakagawa T, Jalal D, Sánchez-Lozada LG, Kang DH, Ritz E. Uric acid and chronic kidney disease: which is chasing which? *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2013;28(9):2221-8.
219. Katsogridaki G, Tzovaras G, Sioka E, Perivoliotis K, Zachari E, Magouliotis D, et al. Hyperuricemia and acute gout after laparoscopic sleeve gastrectomy. *Clinical obesity*. 2019;9(2):e12296.

220. Chen LY, Zhu WH, Chen ZW, Dai HL, Ren JJ, Chen JH, et al. Relationship between hyperuricemia and metabolic syndrome. *Journal of Zhejiang University Science B*. 2007;8(8):593-8.
221. Han T, Meng X, Shan R, Zi T, Li Y, Ma H, et al. Temporal relationship between hyperuricemia and obesity, and its association with future risk of type 2 diabetes. *International journal of obesity (2005)*. 2018;42(7):1336-44.
222. Romero-Talamas H, Daigle CR, Aminian A, Corcelles R, Brethauer SA, Schauer PR. The effect of bariatric surgery on gout: a comparative study. *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery*. 2014;10(6):1161-5.
223. Anagnostis P, Athyros VG, Tziomalos K, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Clinical review: The pathogenetic role of cortisol in the metabolic syndrome: a hypothesis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2009;94(8):2692-701.
224. Tsushima Y, Nishizawa H, Tochino Y, Nakatsuji H, Sekimoto R, Nagao H, et al. Uric acid secretion from adipose tissue and its increase in obesity. *The Journal of biological chemistry*. 2013;288(38):27138-49.
225. Ali N, Perveen R, Rahman S, Mahmood S, Rahman S, Islam S, et al. Prevalence of hyperuricemia and the relationship between serum uric acid and obesity: A study on Bangladeshi adults. *PloS one*. 2018;13(11):e0206850.
226. Shirasawa T, Ochiai H, Yoshimoto T, Nagahama S, Watanabe A, Yoshida R, et al. Cross-sectional study of associations between normal body weight with central obesity and hyperuricemia in Japan. *BMC Endocrine Disorders*. 2020;20(1):2.
227. de Moura Souza A, Sichieri R. Association between serum TSH concentration within the normal range and adiposity. *European journal of endocrinology*. 2011;165(1):11-5.
228. Laurberg P, Knudsen N, Andersen S, Carlé A, Pedersen IB, Karmisholt J. Thyroid function and obesity. *European thyroid journal*. 2012;1(3):159-67.
229. Biondi B. Thyroid and obesity: an intriguing relationship. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010;95(8):3614-7.
230. Pearce EN. Thyroid hormone and obesity. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*. 2012;19(5):408-13.
231. Santini F, Marzullo P, Rotondi M, Ceccarini G, Pagano L, Ippolito S, et al. Mechanisms in endocrinology: the crosstalk between thyroid gland and adipose tissue: signal integration in health and disease. *European journal of endocrinology*. 2014;171(4):R137-52.

232. Mancini A, Di Segni C, Raimondo S, Olivieri G, Silvestrini A, Meucci E, et al. Thyroid Hormones, Oxidative Stress, and Inflammation. Mediators of inflammation. 2016;2016:6757154.
233. Neves JS, Castro Oliveira S, Souteiro P, Pedro J, Magalhaes D, Guerreiro V, et al. Effect of Weight Loss after Bariatric Surgery on Thyroid-Stimulating Hormone Levels in Patients with Morbid Obesity and Normal Thyroid Function. Obesity surgery. 2018;28(1):97-103.
234. Juiz-Valina P, Outeirino-Blanco E, Pertega S, Varela-Rodriguez BM, Garcia-Brao MJ, Mena E, et al. Effect of Weight Loss after Bariatric Surgery on Thyroid-Stimulating Hormone Levels in Euthyroid Patients with Morbid Obesity. Nutrients. 2019;11(5).
235. MacCuish A, Razvi S, Syed AA. Effect of weight loss after gastric bypass surgery on thyroid function in euthyroid people with morbid obesity. Clinical obesity. 2012;2(1-2):25-8.
236. Di J, Zhang H, Yu H, Zhang P, Wang Z, Jia W. Effect of Roux-en-Y gastric bypass on the remission of type 2 diabetes: a 3-year study in Chinese patients with a BMI <30 kg/m². Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery. 2016;12(7):1357-63.
237. Abu-Ghanem Y, Inbar R, Tyomkin V, Kent I, Berkovich L, Ghinea R, et al. Effect of sleeve gastrectomy on thyroid hormone levels. Obesity surgery. 2015;25(3):452-6.
238. Skjaerbaek C, Frystyk J, Kaal A, Laursen T, Møller J, Weeke J, et al. Circadian variation in serum free and total insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-II in untreated and treated acromegaly and growth hormone deficiency. Clinical endocrinology. 2000;52(1):25-33.
239. Gallagher D, Heymsfield SB, Heo M, Jebb SA, Murgatroyd PR, Sakamoto Y. Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. The American journal of clinical nutrition. 2000;72(3):694-701.
240. Lewitt MS, Dent MS, Hall K. The Insulin-Like Growth Factor System in Obesity, Insulin Resistance and Type 2 Diabetes Mellitus. Journal of clinical medicine. 2014;3(4):1561-74.
241. Berryman DE, Glad CA, List EO, Johannsson G. The GH/IGF-1 axis in obesity: pathophysiology and therapeutic considerations. Nature reviews Endocrinology. 2013;9(6):346-56.
242. Cornejo-Pareja I, Clemente-Postigo M, Tinahones FJ. Metabolic and Endocrine Consequences of Bariatric Surgery. Frontiers in endocrinology. 2019;10:626.
243. Takahashi Y. The Role of Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I in the Liver. International journal of molecular sciences. 2017;18(7).

244. Ren J, Anversa P. The insulin-like growth factor I system: physiological and pathophysiological implication in cardiovascular diseases associated with metabolic syndrome. *Biochemical pharmacology*. 2015;93(4):409-17.
245. Rubinek T, Modan-Moses D. Klotho and the Growth Hormone/Insulin-Like Growth Factor 1 Axis: Novel Insights into Complex Interactions. *Vitamins and hormones*. 2016;101:85-118.
246. Aguiar-Oliveira MH, Souza AHO, Oliveira CRP, Campos VC, Oliveira-Neto LA, Salvatori R. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: The multiple facets of GHRH/GH/IGF-I axis: lessons from lifetime, untreated, isolated GH deficiency due to a GHRH receptor gene mutation. *European journal of endocrinology*. 2017;177(2):R85-r97.
247. Yoshida T, Delafontaine P. Mechanisms of IGF-1-Mediated Regulation of Skeletal Muscle Hypertrophy and Atrophy. *Cells*. 2020;9(9).
248. Savastano S, Di Somma C, Barrea L, Colao A. The complex relationship between obesity and the somatotropic axis: the long and winding road. *Growth hormone & IGF research : official journal of the Growth Hormone Research Society and the International IGF Research Society*. 2014;24(6):221-6.
249. Veldhuis JD, Iranmanesh A, Ho KK, Waters MJ, Johnson ML, Lizarralde G. Dual defects in pulsatile growth hormone secretion and clearance subserve the hyposomatotropism of obesity in man. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1991;72(1):51-9.
250. Wang X, Sun H, Ma B, Gao J, Yin J, Qu S. Insulin-Like Growth Factor 1 Related to Chronic Low-Grade Inflammation in Patients with Obesity and Early Change of its Levels After Laparoscopic Sleeve Gastrectomy. *Obesity surgery*. 2020;30(9):3326-32.
251. Cirillo F, Lazzeroni P, Sartori C, Street ME. Inflammatory Diseases and Growth: Effects on the GH-IGF Axis and on Growth Plate. *International journal of molecular sciences*. 2017;18(9).
252. Calder PC, Ahluwalia N, Brouns F, Buetler T, Clement K, Cunningham K, et al. Dietary factors and low-grade inflammation in relation to overweight and obesity. *The British journal of nutrition*. 2011;106 Suppl 3:S5-78.
253. Via MA, Mechanick JI. Nutritional and Micronutrient Care of Bariatric Surgery Patients: Current Evidence Update. *Current obesity reports*. 2017;6(3):286-96.
254. Madan AK, Orth WS, Tichansky DS, Ternovits CA. Vitamin and trace mineral levels after laparoscopic gastric bypass. *Obesity surgery*. 2006;16(5):603-6.

255. Wang C, Guan B, Yang W, Yang J, Cao G, Lee S. Prevalence of electrolyte and nutritional deficiencies in Chinese bariatric surgery candidates. *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery*. 2016;12(3):629-34.
256. Toh SY, Zarshenas N, Jorgensen J. Prevalence of nutrient deficiencies in bariatric patients. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif)*. 2009;25(11-12):1150-6.
257. Suárez-Ortegón MF, Ensaldo-Carrasco E, Shi T, McLachlan S, Fernández-Real JM, Wild SH. Ferritin, metabolic syndrome and its components: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2018;275:97-106.
258. Moizé V, Deulofeu R, Torres F, de Osaba JM, Vidal J. Nutritional intake and prevalence of nutritional deficiencies prior to surgery in a Spanish morbidly obese population. *Obesity surgery*. 2011;21(9):1382-8.
259. Sandvik J, Hole T, Klockner CA, Kulseng BE, Wibe A. Intravenous Iron Treatment in the Prevention of Iron Deficiency and Anaemia After Roux-en-Y Gastric Bypass. *Obesity surgery*. 2020;30(5):1745-52.
260. Kwon Y, Kim HJ, Lo Menzo E, Park S, Szomstein S, Rosenthal RJ. Anemia, iron and vitamin B12 deficiencies after sleeve gastrectomy compared to Roux-en-Y gastric bypass: a meta-analysis. *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery*. 2014;10(4):589-97.
261. Kyio NH, Turgut S, Ozkan T, Cetin G. Evolution of Hematological Parameters During the First 2 Years After Laparoscopic Sleeve Gastrectomy: Results of a Retrospective Study. *Obesity surgery*. 2020.
262. Patel JJ, Mundi MS, Hurt RT, Wolfe B, Martindale RG. Micronutrient Deficiencies After Bariatric Surgery: An Emphasis on Vitamins and Trace Minerals [Formula: see text]. *Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*. 2017;32(4):471-80.
263. Cândido FG, Bressan J. Vitamin D: link between osteoporosis, obesity, and diabetes? *International journal of molecular sciences*. 2014;15(4):6569-91.
264. Lerchbaum E, Obermayer-Pietsch B. Vitamin D and fertility: a systematic review. *European journal of endocrinology*. 2012;166(5):765-78.
265. Grace C, Vincent R, Aylwin SJ. High prevalence of vitamin D insufficiency in a United Kingdom urban morbidly obese population: implications for testing and treatment. *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery*. 2014;10(2):355-60.

266. Targher G, Bertolini L, Scala L, Cigolini M, Zenari L, Falezza G, et al. Associations between serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*. 2007;17(7):517-24.
267. Keane JT, Elangovan H, Stokes RA, Gunton JE. Vitamin D and the Liver-Correlation or Cause? *Nutrients*. 2018;10(4).
268. Barchetta I, Cimini FA, Cavallo MG. Vitamin D Supplementation and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Present and Future. *Nutrients*. 2017;9(9).
269. Oh R, Brown DL. Vitamin B12 deficiency. *American family physician*. 2003;67(5):979-86.
270. Gille D, Schmid A. Vitamin B12 in meat and dairy products. *Nutrition reviews*. 2015;73(2):106-15.
271. Varela-Rodríguez BM, Juiz-Valiña P, Varela L, Outeiriño-Blanco E, Bravo SB, García-Brao MJ, et al. Beneficial Effects of Bariatric Surgery-Induced by Weight Loss on the Proteome of Abdominal Subcutaneous Adipose Tissue. *Journal of clinical medicine*. 2020;9(1).
272. Beilfuss A, Sowa JP, Sydor S, Beste M, Bechmann LP, Schlattjan M, et al. Vitamin D counteracts fibrogenic TGF- β signalling in human hepatic stellate cells both receptor-dependently and independently. *Gut*. 2015;64(5):791-9.
273. Gonçalves de Carvalho CM, Ribeiro SM. Aging, low-grade systemic inflammation and vitamin D: a mini-review. *European journal of clinical nutrition*. 2017;71(4):434-40.
274. Mangin M, Sinha R, Fincher K. Inflammation and vitamin D: the infection connection. *Inflammation research : official journal of the European Histamine Research Society [et al]*. 2014;63(10):803-19.
275. Ellulu MS, Patimah I, Khaza'ai H, Rahmat A, Abed Y. Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications. *Archives of medical science : AMS*. 2017;13(4):851-63.
276. McFadyen JD, Zeller J, Potempa LA, Pietersz GA, Eisenhardt SU, Peter K. C-Reactive Protein and Its Structural Isoforms: An Evolutionary Conserved Marker and Central Player in Inflammatory Diseases and Beyond. *Sub-cellular biochemistry*. 2020;94:499-520.
277. Stock W, Hoffman R. White blood cells 1: non-malignant disorders. *Lancet (London, England)*. 2000;355(9212):1351-7.
278. Abramson N, Melton B. Leukocytosis: basics of clinical assessment. *American family physician*. 2000;62(9):2053-60.
279. Riley LK, Rupert J. Evaluation of Patients with Leukocytosis. *American family physician*. 2015;92(11):1004-11.

280. de Heredia FP, Gómez-Martínez S, Marcos A. Obesity, inflammation and the immune system. *The Proceedings of the Nutrition Society*. 2012;71(2):332-8.
281. Pratley RE, Wilson C, Bogardus C. Relation of the white blood cell count to obesity and insulin resistance: effect of race and gender. *Obesity research*. 1995;3(6):563-71.
282. Lee YH, Pratley RE. The evolving role of inflammation in obesity and the metabolic syndrome. *Current diabetes reports*. 2005;5(1):70-5.
283. Hagman DK, Larson I, Kuzma JN, Cromer G, Makar K, Rubinow KB, et al. The short-term and long-term effects of bariatric/metabolic surgery on subcutaneous adipose tissue inflammation in humans. *Metabolism: clinical and experimental*. 2017;70:12-22.
284. Rao SR. Inflammatory markers and bariatric surgery: a meta-analysis. *Inflammation research : official journal of the European Histamine Research Society [et al]*. 2012;61(8):789-807.
285. Carmona-Maurici J, Cuello E, Ricart-Jané D, Miñarro A, Baena-Fustegueras JA, Peinado-Onsurbe J, et al. Effect of bariatric surgery on inflammation and endothelial dysfunction as processes underlying subclinical atherosclerosis in morbid obesity. *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery*. 2020.
286. Gómez-Ambrosi J, Gallego-Escuredo JM, Catalán V, Rodríguez A, Domingo P, Moncada R, et al. FGF19 and FGF21 serum concentrations in human obesity and type 2 diabetes behave differently after diet- or surgically-induced weight loss. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2017;36(3):861-8.
287. Askarpour M, Khani D, Sheikhi A, Ghaedi E, Alizadeh S. Effect of Bariatric Surgery on Serum Inflammatory Factors of Obese Patients: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Obesity surgery*. 2019;29(8):2631-47.
288. Rao SR, Kini S, Tamler R. Sex hormones and bariatric surgery in men. *Gender medicine*. 2011;8(5):300-11.
289. Kelly DM, Jones TH. Testosterone and obesity. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2015;16(7):581-606.
290. Villarreal-Calderón JR, Cuéllar RX, Ramos-González MR, Rubio-Infante N, Castillo EC, Elizondo-Montemayor L, et al. Interplay between the Adaptive Immune System and Insulin Resistance in Weight Loss Induced by Bariatric Surgery. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2019;2019:3940739.

291. Chen SB, Lee YC, Ser KH, Chen JC, Chen SC, Hsieh HF, et al. Serum C-reactive protein and white blood cell count in morbidly obese surgical patients. *Obesity surgery*. 2009;19(4):461-6.
292. Abad-Jiménez Z, López-Domènech S, Gómez-Abril S, Periañez-Gómez D, de Marañón AM, Bañuls C, et al. Effect of Roux-en-Y Bariatric Bypass Surgery on Subclinical Atherosclerosis and Oxidative Stress Markers in Leukocytes of Obese Patients: A One-Year Follow-Up Study. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*. 2020;9(8).
293. Cunha FM, Saavedra A, Barbosa J, Freitas P, Carvalho D, Varela A. Effect of different bariatric surgery type on the leukocyte formula. *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery*. 2016;12(7):1418-23.
294. Chiappetta S, Schaack HM, Wölnerhanssen B, Stier C, Squillante S, Weiner RA. The Impact of Obesity and Metabolic Surgery on Chronic Inflammation. *Obesity surgery*. 2018;28(10):3028-40.
295. Cohen PG. Obesity in men: the hypogonadal-estrogen receptor relationship and its effect on glucose homeostasis. *Medical hypotheses*. 2008;70(2):358-60.
296. Lee Y, Dang JT, Switzer N, Yu J, Tian C, Birch DW, et al. Impact of Bariatric Surgery on Male Sex Hormones and Sperm Quality: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Obesity surgery*. 2019;29(1):334-46.
297. Calderón B, Huerta L, Galindo J, González Casbas JM, Escobar-Morreale HF, Martín-Hidalgo A, et al. Lack of Improvement of Sperm Characteristics in Obese Males After Obesity Surgery Despite the Beneficial Changes Observed in Reproductive Hormones. *Obesity surgery*. 2019;29(7):2045-50.
298. Legro RS, Kunselman AR, Meadows JW, Kesner JS, Krieg EF, Rogers AM, et al. Time-related increase in urinary testosterone levels and stable semen analysis parameters after bariatric surgery in men. *Reproductive biomedicine online*. 2015;30(2):150-6.
299. MacDonald AA, Herbison GP, Showell M, Farquhar CM. The impact of body mass index on semen parameters and reproductive hormones in human males: a systematic review with meta-analysis. *Human reproduction update*. 2010;16(3):293-311.
300. Luconi M, Samavat J, Seghieri G, Iannuzzi G, Lucchese M, Rotella C, et al. Determinants of testosterone recovery after bariatric surgery: is it only a matter of reduction of body mass index? *Fertility and sterility*. 2013;99(7):1872-9.e1.

301. El Bardisi H, Majzoub A, Arafa M, AlMalki A, Al Said S, Khalafalla K, et al. Effect of bariatric surgery on semen parameters and sex hormone concentrations: a prospective study. *Reproductive biomedicine online*. 2016;33(5):606-11.
302. Turan E, Öztekin Ü. Relationship between visceral adiposity index and male infertility. *Andrologia*. 2020;52(4):e13548.
303. Oztekin U, Caniklioglu M, Sari S, Gurel A, Selmi V, Isikay L. The impact of body mass index on reproductive hormones, testosterone/estradiol ratio and semen parameters. *Central European journal of urology*. 2020;73(2):226-30.
304. Wu A, Shi Z, Martin S, Vincent A, Heilbronn L, Wittert G. Age-related changes in estradiol and longitudinal associations with fat mass in men. *PloS one*. 2018;13(8):e0201912.
305. van Dronkelaar C, van Velzen A, Abdelrazek M, van der Steen A, Weijts PJM, Tieland M. Minerals and Sarcopenia; The Role of Calcium, Iron, Magnesium, Phosphorus, Potassium, Selenium, Sodium, and Zinc on Muscle Mass, Muscle Strength, and Physical Performance in Older Adults: A Systematic Review. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2018;19(1):6-11.e3.
306. Mohammadifard N, Gotay C, Humphries KH, Ignaszewski A, Esmailzadeh A, Sarrafzadegan N. Electrolyte minerals intake and cardiovascular health. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2019;59(15):2375-85.
307. Palmer SC, Hayen A, Macaskill P, Pellegrini F, Craig JC, Elder GJ, et al. Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Jama*. 2011;305(11):1119-27.
308. Anderson JJ. Potential health concerns of dietary phosphorus: cancer, obesity, and hypertension. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2013;1301:1-8.
309. Obeid OA. Low phosphorus status might contribute to the onset of obesity. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2013;14(8):659-64.
310. Lips MA, de Groot GH, Berends FJ, Wiezer R, van Wagenveld BA, Swank DJ, et al. Calorie restriction and Roux-en-Y gastric bypass have opposing effects on circulating FGF21 in morbidly obese subjects. *Clinical endocrinology*. 2014;81(6):862-70.
311. Li H, Wu G, Fang Q, Zhang M, Hui X, Sheng B, et al. Fibroblast growth factor 21 increases insulin sensitivity through specific expansion of subcutaneous fat. *Nature communications*. 2018;9(1):272.

312. Xie T, Leung PS. Fibroblast growth factor 21: a regulator of metabolic disease and health span. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2017;313(3):E292-e302.
313. Strowski MZ. Impact of FGF21 on glycemic control. *Hormone molecular biology and clinical investigation*. 2017;30(2).
314. Crujeiras AB, Gomez-Arbelaez D, Zulet MA, Carreira MC, Sajoux I, de Luis D, et al. Plasma FGF21 levels in obese patients undergoing energy-restricted diets or bariatric surgery: a marker of metabolic stress? *International journal of obesity (2005)*. 2017;41(10):1570-8.
315. Fjeldborg K, Pedersen SB, Møller HJ, Richelsen B. Reduction in serum fibroblast growth factor-21 after gastric bypass is related to changes in hepatic fat content. *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery*. 2017;13(9):1515-23.
316. Hosseinzadeh A, Roever L, Alizadeh S. Surgery-Induced Weight Loss and Changes in Hormonally Active Fibroblast Growth Factors: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Obesity surgery*. 2020;30(10):4046-60.
317. BonDurant LD, Potthoff MJ. Fibroblast Growth Factor 21: A Versatile Regulator of Metabolic Homeostasis. *Annual review of nutrition*. 2018;38:173-96.
318. Dolegowska K, Marchelek-Mysliwiec M, Nowosiad-Magda M, Slawinski M, Dolegowska B. FGF19 subfamily members: FGF19 and FGF21. *Journal of physiology and biochemistry*. 2019;75(2):229-40.
319. Luo Y, Ye S, Chen X, Gong F, Lu W, Li X. Rush to the fire: FGF21 extinguishes metabolic stress, metaflammation and tissue damage. *Cytokine & growth factor reviews*. 2017;38:59-65.
320. Giralt M, Gavaldà-Navarro A, Villarroya F. Fibroblast growth factor-21, energy balance and obesity. *Molecular and cellular endocrinology*. 2015;418 Pt 1:66-73.
321. Steinert RE, Feinle-Bisset C, Asarian L, Horowitz M, Beglinger C, Geary N. Ghrelin, CCK, GLP-1, and PYY(3-36): Secretory Controls and Physiological Roles in Eating and Glycemia in Health, Obesity, and After RYGB. *Physiological reviews*. 2017;97(1):411-63.
322. Barazzoni R, Zanetti M, Nagliati C, Cattin MR, Ferreira C, Giuricin M, et al. Gastric bypass does not normalize obesity-related changes in ghrelin profile and leads to higher acylated ghrelin fraction. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2013;21(4):718-22.

323. Karcz-Socha I, Zwirska-Korczala K, Zembala M, Borgiel-Marek H, Karcz K. Ghrelin PYY 3-36 serum changes in left ventricular hypertrophic, insulin-resistant, hypertensive obese patients. *Obesity facts*. 2011;4(5):386-92.
324. Rodríguez A, Gómez-Ambrosi J, Catalán V, Gil MJ, Becerril S, Sáinz N, et al. Acylated and desacyl ghrelin stimulate lipid accumulation in human visceral adipocytes. *International journal of obesity (2005)*. 2009;33(5):541-52.
325. Ezquerro S, Méndez-Giménez L, Becerril S, Moncada R, Valentí V, Catalán V, et al. Acylated and desacyl ghrelin are associated with hepatic lipogenesis, β -oxidation and autophagy: role in NAFLD amelioration after sleeve gastrectomy in obese rats. *Scientific reports*. 2016;6:39942.
326. Terra X, Auguet T, Guiu-Jurado E, Berlanga A, Orellana-Gavaldà JM, Hernández M, et al. Long-term changes in leptin, chemerin and ghrelin levels following different bariatric surgery procedures: Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy. *Obesity surgery*. 2013;23(11):1790-8.
327. Zhang Y, Ji G, Li G, Hu Y, Liu L, Jin Q, et al. Ghrelin reductions following bariatric surgery were associated with decreased resting state activity in the hippocampus. *International journal of obesity (2005)*. 2019;43(4):842-51.
328. Holdstock C, Engström BE, Ohrvall M, Lind L, Sundbom M, Karlsson FA. Ghrelin and adipose tissue regulatory peptides: effect of gastric bypass surgery in obese humans. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2003;88(7):3177-83.
329. Malin SK, Samat A, Wolski K, Abood B, Pothier CE, Bhatt DL, et al. Improved acylated ghrelin suppression at 2 years in obese patients with type 2 diabetes: effects of bariatric surgery vs standard medical therapy. *International journal of obesity (2005)*. 2014;38(3):364-70.
330. Navarro García MI, González-Costea Martínez R, Torregrosa Pérez N, Romera Barba E, Periago MJ, Vázquez Rojas JL. Fasting ghrelin levels after gastric bypass and vertical sleeve gastrectomy: An analytic cohort study. *Endocrinología, diabetes y nutrición*. 2020;67(2):89-101.
331. Scerif M, Goldstone AP, Korbonits M. Ghrelin in obesity and endocrine diseases. *Molecular and cellular endocrinology*. 2011;340(1):15-25.
332. Xu HC, Pang YC, Chen JW, Cao JY, Sheng Z, Yuan JH, et al. Systematic Review and Meta-analysis of the Change in Ghrelin Levels After Roux-en-Y Gastric Bypass. *Obesity surgery*. 2019;29(4):1343-51.

333. Korner J, Inabnet W, Febres G, Conwell IM, McMahon DJ, Salas R, et al. Prospective study of gut hormone and metabolic changes after adjustable gastric banding and Roux-en-Y gastric bypass. *International journal of obesity* (2005). 2009;33(7):786-95.
334. Pfluger PT, Kampe J, Castaneda TR, Vahl T, D'Alessio DA, Kruthaupt T, et al. Effect of human body weight changes on circulating levels of peptide YY and peptide YY3-36. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2007;92(2):583-8.
335. Ballantyne GH. Peptide YY(1-36) and peptide YY(3-36): Part II. Changes after gastrointestinal surgery and bariatric surgery. *Obesity surgery*. 2006;16(6):795-803.
336. Sanches E, Timmermans M, Topal B, Celik A, Sundbom M, Ribeiro R, et al. Cardiac remodeling in obesity and after bariatric and metabolic surgery; is there a role for gastrointestinal hormones? *Expert review of cardiovascular therapy*. 2019;17(11):771-90.
337. Landecho MF, Tuero C, Valentí V, Bilbao I, de la Higuera M, Frühbeck G. Relevance of Leptin and Other Adipokines in Obesity-Associated Cardiovascular Risk. *Nutrients*. 2019;11(11).
338. Alamuddin N, Vetter ML, Ahima RS, Hesson L, Ritter S, Minnick A, et al. Changes in Fasting and Prandial Gut and Adiposity Hormones Following Vertical Sleeve Gastrectomy or Roux-en-Y-Gastric Bypass: an 18-Month Prospective Study. *Obesity surgery*. 2017;27(6):1563-72.
339. Hebebrand J, Milos G, Wabitsch M, Teufel M, Führer D, Bühlmeier J, et al. Clinical Trials Required to Assess Potential Benefits and Side Effects of Treatment of Patients With Anorexia Nervosa With Recombinant Human Leptin. *Frontiers in psychology*. 2019;10:769.
340. Misra M, Klibanski A. Endocrine consequences of anorexia nervosa. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2014;2(7):581-92.
341. Almabhouh FA, Md Mokhtar AH, Malik IA, Aziz N, Durairajanayagam D, Singh HJ. Leptin and reproductive dysfunction in obese men. *Andrologia*. 2020;52(1):e13433.
342. Ponce González JG, Guadalupe-Grau A, Rodríguez-González FG, Torres-Peralta R, Morales-Alamo D, Rodríguez-García L, et al. Androgen receptor gene polymorphisms and maximal fat oxidation in healthy men. A longitudinal study. *Nutricion hospitalaria*. 2017;34(5):1089-98.
343. Makki K, Froguel P, Wolowczuk I. Adipose tissue in obesity-related inflammation and insulin resistance: cells, cytokines, and chemokines. *ISRN inflammation*. 2013;2013:139239.

ANEXO I. Tablas Suplementarias

Tabla Suplementaria 1. Definiciones históricas y recientes del Síndrome Metabólico. Modificado de (28, 29).

Características clínicas y bioquímicas	OMS 1998	EGIR 1999	NCEP ATP III 2001	AACE 2003	IDF 2005	AHA/NHLBI 2005	Consenso (AHA/NHLBI + IDF) 2009
Resistencia a la insulina	Alteración de la tolerancia a la glucosa, alteración de la glucosa basal, DM2 o disminución de la sensibilidad a la insulina, más de dos de los siguientes	Insulina en plasma superior al percentil 75 de pacientes no diabéticos, más dos de los siguientes	Tres de los siguientes	Intolerancia a la glucosa o alteración de la glucosa basal, más cualquiera de los siguientes		Tres de los siguientes	Tres de los siguientes
Obesidad	Obesidad abdominal (en hombres, índice cintura-cadera > 0,9 o 0,85 en mujeres, o IMC > 30 kg/m ²)	Perímetro de cintura ≥ 94 cm en hombres, ≥ 80 cm en mujeres	Perímetro de cintura en hombres, > 102 cm, en mujeres > 88 cm	IMC ≥ 25 kg/m ²	IMC > 30 kg/m ² o perímetro de cintura con valores étnicos específicos, más dos de los siguientes	Perímetro de cintura ≥ 102 cm en hombres, ≥ 88 cm en mujeres	Perímetro de cintura elevado (definiciones específicas según la población y el país)
Concentración de glucosa en plasma	Alteración de la tolerancia a la glucosa, alteración de la glucosa basal o DM2	Concentración de glucosa basal en plasma ≥ 110 mg/dl	Concentración de glucosa basal en plasma ≥ 110 mg/dl	Alteración de la glucosa basal o intolerancia a la glucosa	Concentración de glucosa basal en plasma ≥ 100 mg/dl	Concentración de glucosa basal en plasma ≥ 100 mg/dl	Concentración de glucosa basal en plasma ≥ 100 mg/dl o con tratamiento para la diabetes
HTA	PA ≥ 140/90 mmHg	PA ≥ 140/90 mmHg o con medicación antihipertensiva	PA ≥ 130/85 mmHg	PA ≥ 130/85 mmHg	PA ≥ 130/85 mmHg o con medicación antihipertensiva	PA ≥ 130/85 mmHg o con medicación antihipertensiva	PA ≥ 130/85 mmHg o con medicación antihipertensiva
Triglicéridos	TG ≥ 150 mg/dl	TG ≥ 150 mg/dl o en tratamiento	TG ≥ 150 mg/dl	TG ≥ 150 mg/dl	TG ≥ 150 mg/dl o en tratamiento	TG ≥ 150 mg/dl o en tratamiento	TG ≥ 150 mg/dl o en tratamiento
cHDL	cHDL < 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres	cHDL < 39 mg/dl en hombres o mujeres o en tratamiento	cHDL < 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres	cHDL < 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres	cHDL < 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres, o en tratamiento	cHDL < 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres, o en tratamiento	cHDL < 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres, o en tratamiento
Otros	Albúmina urinaria excretada ≥ 20 µg/min o ratio						

OMS, Organización Mundial de la Salud; EGIR, Grupo Europeo de Estudio de Resistencia a la Insulina; NCEP ATP III, Panel de expertos del Programa nacional de educación sobre el colesterol para la detección, evaluación y tratamiento del colesterol alto en sangre en adultos; AACE, Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos; IDF, Federación Internacional de Diabetes; AHA, Asociación Americana del Corazón; NHLBI, Instituto Nacional del Corazón, Pulmones y Sangre. HTA, hipertensión arterial; cHDL, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; DM2, diabetes *mellitus* tipo 2; IMC, índice de masa corporal; PA, presión arterial; TG, triglicéridos.

Tabla Suplementaria 2. Adipoquinas alteradas durante la obesidad y/o DM2. Modificado de (343).

Adipoquina	Distribución	Función	Alteración durante la obesidad
Leptina	Secretada predominantemente por TAB, en menor grado por hipotálamo, epitelio gástrico, placenta y gónadas	Regula el consumo de energía y el comportamiento en la alimentación. También regula el almacenamiento de grasa y la señalización de la insulina	Incrementado en modelos de obesidad de ratones. Aumentado durante la obesidad humana y correlacionado con el IMC y disminuido en la pérdida de peso
Resistina	En roedores, secretada por los adipocitos. En humanos, secretada predominantemente por macrófagos y monocitos circulantes, y en menor medida por TAB	Implicada en el metabolismo de la glucosa, en la regulación de la gluconeogénesis y en la resistencia a la insulina, en roedores. Rol proinflamatorio en humanos	Concentraciones circulantes aumentadas en modelos de obesidad en ratones. Incrementada durante la obesidad humana y correlacionada con resistencia a la insulina en pacientes diabéticos
<i>TNF-α</i>	Expresada por macrófagos y adipocitos (TAV > TAS)	Afecta al metabolismo de insulina y glucosa. Provoca resistencia a la insulina y estimula la lipólisis	Incrementada en ratones en modelos de obesidad. Incrementada en humanos obesos y correlacionada con IMC
IL-6	Un tercio de los niveles circulantes se expresan predominantemente por adipocitos. También se expresa en macrófagos, musculoesquelético, células endoteliales y fibroblastos	Papel controvertido en el desarrollo de resistencia a la insulina. Afecta al metabolismo de la glucosa	Incrementada en los niveles circulantes en humanos obesos y correlacionada con adiposidad y reducida con pérdida de peso. Incrementada en pacientes con DM2
IL-7	Secretada por células endoteliales estromales y vasculares	Citoquina inmune homeostática. Regula el peso corporal, masa y función del tejido adiposo, y la señalización de la insulina	Incrementada en individuos obesos mórbidos
IL-8	Secretada por adipocitos (TAV > TAS) y macrófagos	Quimiotaxis neutrófila	Incrementada durante la obesidad y relacionada con masa grasa y niveles de <i>TNF-α</i>
IL-1	Secretada principalmente por adipocitos y macrófagos	Rol de quimiotaxis macrófaga y termogénesis	Incrementada en ratones obesos. Incrementada durante la obesidad humana y predictiva de DM2
<i>RBP4</i>	Secretada por adipocitos, macrófagos y hepatocitos	Afecta a la sensibilidad de la insulina, liberación de la glucosa hepática y señalización de la insulina en músculo	Incrementados los niveles circulantes durante la obesidad y correlacionada con IMC y resistencia a la insulina
<i>MCP-1</i>	Secretada por tejido adiposo	Afecta a la sensibilidad a la insulina e incrementa el reclutamiento de macrófagos en el tejido adiposo y la inflamación	Incrementada en modelos de obesidad de ratones. Incrementada en individuos con DM2
<i>PAI-1</i>	Expresada por TAB	Potente inhibidor de la ruta fibrinolítica	Incrementada durante la obesidad humana e individuos con DM2
<i>CXCL5</i>	Secretada por macrófagos dentro de la fracción vascular estromal	Interfiere con la señalización de la insulina en músculo	Los niveles circulantes son mayores en individuos obesos con resistencia a la insulina que en personas con obesidad sensibles a la insulina y disminuyeron después de 4 semanas a dieta baja en calorías
Visfatina	Expresada en hígado, músculo, TAB, médula ósea y linfocitos	Papel en la sensibilidad a la insulina, secreción de la insulina y propiedades inflamatorias	Incrementada durante la obesidad y correlacionada con la adiposidad visceral en humanos
Quemerina	En roedores y humanos, expresada en la placenta y TAB	Regula el desarrollo de adipocitos y la función metabólica	Incrementados los niveles circulantes en pacientes con obesidad y DM2, y correlacionada con la grasa corporal, la glucosa y el metabolismo de los lípidos

Tabla Suplementaria 2. Continuación.

Adipoquina	Distribución	Función	Alteración durante la obesidad
Vaspinina	Secretada por TAB, hipotálamo, islotes pancreáticos y piel	Mejora la sensibilidad a la insulina	Incrementada durante la obesidad y DM2
Adiponectina	Secretada solamente por el tejido adiposo. Baja producción en hombres	Efecto sensibilizante a la insulina, mejora la resistencia a la insulina y el metabolismo de la glucosa	Disminuida en modelos de obesidad en ratón. Disminuida durante la obesidad humana y correlacionada negativamente con IMC. Incrementada después de la pérdida de peso
IL-10	Secretada por monocitos, macrófagos, células dendríticas y células B y T	Mejora la sensibilización a la insulina y el transporte de glucosa	Atenuada en pacientes con DM2 e incrementada con pérdida de peso
Omentina	Expresada en corazón, pulmones, ovarios y placenta y predominantemente secretada por TAB	Mejora la captación de glucosa en los adipocitos humanos y tiene efecto antiinflamatorio	Disminución de los niveles circulantes en obesos. En individuos intolerantes a la glucosa o con DM2, los niveles circulantes son más bajos en comparación con los controles pareados

TNF- α , factor de necrosis tumoral alfa; *Il-6*, interleuquina 6; *IL-7*, interleuquina 7; *IL-8*, interleuquina 8; *IL-1*, interleuquina 1; *RBP4*, proteína de unión a retinol 4; *MCP-1*, proteína quimiotáctica de monocitos 1; *PAI-1*, inhibidor del activador de plasminógeno 1; *CXCL5*, ligando 5 de la quimiocina CXC; *IL-10*, interleuquina 10; TAB, tejido adiposo blanco; TAV, tejido adiposo blanco visceral; TAS, tejido adiposo blanco subcutáneo; IMC, índice de masa corporal; DM2, diabetes *mellitus* tipo 2.

Tabla Suplementaria 3. Resumen de las hormonas gastrointestinales y pancreáticas, su principal localización, función, estímulo y sus efectos en la regulación de la saciedad. Modificado de (78).

Hormona	Localización principal	Efecto	Estímulo principal
Amilina	Células β -pancreáticas	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibición de vaciamiento gástrico • Señal de saciedad central • Homeostasis de la glucosa 	<ul style="list-style-type: none"> • Desconocido
Colecistoquinina	Células I en el intestino delgado proximal	<ul style="list-style-type: none"> • Contracción de la vesícula biliar • Incremento de la motilidad GI • Secreción de las enzimas pancreáticas • Inhibición de la ingesta alimentaria 	<ul style="list-style-type: none"> • Lípidos, especialmente ácidos grasos de cadena larga, no ácidos grasos de cadena media • Proteínas hidrolizadas (aminoácidos)
Gastrina	Células G en el antro pilórico, duodeno	<ul style="list-style-type: none"> • Estimulación de la secreción ácida 	<ul style="list-style-type: none"> • Expansión del estómago • Alcohol, café y proteínas • Inhibición por somatostatina, secretina, <i>GIP</i>, neotensina, pH bajo y dieta alta en grasa
Ghrelin	Células p/D1 en estómago y duodeno	<ul style="list-style-type: none"> • Estimulación de la ingesta alimentaria • Liberación de <i>GH</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Ayuno • Inhibición: carbohidratos y lípidos
Glicentina	Células L en intestino delgado distal e intestino grueso	<ul style="list-style-type: none"> • Incrementa el crecimiento de la mucosa • Inhibición del vaciamiento gástrico 	<ul style="list-style-type: none"> • Ácidos biliares
Glucagón	Células α en el páncreas	<ul style="list-style-type: none"> • Incremento de la glucosa 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipoglucemia
<i>GLP-1</i>	Células L en intestino delgado distal e intestino grueso	<ul style="list-style-type: none"> • Reducción de la secreción gástrica ácida y del vaciamiento gástrico • Deceleración del tránsito ileal • Inducción de la proliferación celular pancreática, transcripción de la insulina y secreción de <i>GIP</i> • Supresión de la secreción de glucagón • Reducción de la ingesta alimentaria 	<ul style="list-style-type: none"> • Carbohidratos (especialmente monosacáridos) • Lípidos (ácidos grasos de cadena media y larga) • Proteínas • Ejercicio
<i>GLP2</i>	Células L en intestino delgado distal e intestino grueso	<ul style="list-style-type: none"> • Incremento del crecimiento de la mucosa • Inhibición de la ingesta alimentaria 	<ul style="list-style-type: none"> • Lípidos (ácidos grasos de cadena larga, no ácidos grasos de cadena media) • Proteínas
<i>GIP</i>	Células K en intestino delgado proximal	<ul style="list-style-type: none"> • Mejora de la secreción insulínica • Inhibición del vaciamiento gástrico • Secreción gástrica ácida • Inhibición de la secreción de la ghrelin 	<ul style="list-style-type: none"> • Carbohidratos • Ácidos grasos • Aminoácidos
Insulina	Células β -pancreáticas	<ul style="list-style-type: none"> • Descenso de glucosa debido a la glucosa que entra en las células • Estimulación de la síntesis de glucógeno • Hormonas anabólicas • Inhibición del apetito en el SNC 	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperglucemia

Tabla Suplementaria 3. Continuación.

Hormona	Localización principal	Efecto	Estímulo principal
Motilina	Células M en intestino delgado proximal	<ul style="list-style-type: none"> • Mejora de la motilidad intestinal 	<ul style="list-style-type: none"> • Lípidos • Distensión gástrica • Ácidos biliares • pH bajo en duodeno • Nervios neuronales • Serotonina
Nefastina-1	Células P/D1 en estómago y duodeno	<ul style="list-style-type: none"> • Reducción de la ingesta alimentaria • Retardo del vaciado gástrico • Inducción de la secreción de insulina 	<ul style="list-style-type: none"> • Desconocidos
Neurotensina	Células N en intestino delgado distal	<ul style="list-style-type: none"> • Estimulación de la secreción de ácidos gástricos, biliares y pancreáticos • Inhibición de la motilidad gástrica e intestinal • Estimulación del crecimiento de la mucosa intestinal • Reducción de la ingesta alimentaria 	<ul style="list-style-type: none"> • Lípidos
Obestatina	Células P/D1 en estómago y duodeno	<ul style="list-style-type: none"> • Reducción de la ingesta alimentaria 	<ul style="list-style-type: none"> • Desconocido
OXM	Células L en intestino delgado distal e intestino grueso	<ul style="list-style-type: none"> • Reducción de la ingesta alimentaria 	<ul style="list-style-type: none"> • Desconocido
PP	Células PP pancreáticas	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución del vaciado gástrico, tránsito intestinal y saciedad 	<ul style="list-style-type: none"> • En respuesta a la comida • Hipoglucemia inducida por insulina • Ejercicio
PYY	Células L en intestino delgado distal e intestino grueso	<ul style="list-style-type: none"> • Reducción del vaciado gástrico, tránsito intestinal, ingesta de comida y apetito • Incremento de la absorción de agua y electrolitos 	<ul style="list-style-type: none"> • Dieta baja en carbohidratos • Ácidos grasos de cadena corta • Proteínas • Ejercicio
Secretina	Células S en duodeno	<ul style="list-style-type: none"> • Estimulación de la secreción de bicarbonato pancreático • Inhibición de la secreción de ácido gástrico, contracción colónica y motilidad • Desencadenante de la secreción de insulina 	<ul style="list-style-type: none"> • pH bajo en duodeno • Proteínas digeridas
Serotonina	Células EC en estómago, intestino delgado y grueso	<ul style="list-style-type: none"> • Incremento de la secreción gástrica y pancreática, y motilidad intestinal • Aceleración del tránsito intestinal • Disminución del apetito • Liberación de insulina 	<ul style="list-style-type: none"> • Estimulación química (pH), mecánica y neurológica • Ácidos grasos de cadena corta • Ingesta de glucosa • Desconocido

Tabla Suplementaria 3. Continuación.

Hormona	Localización principal	Efecto	Estímulo principal
Somatostatina	Células D en estómago, intestino y páncreas	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibición de la liberación de las hormonas GI (por ejemplo, gastrina), secreción biliar y función exocrina del intestino y páncreas • Modulación de la liberación de insulina 	• Desconocido
Xenina	Células K en intestino delgado proximal	<ul style="list-style-type: none"> • Reducción de la ingesta alimentaria • Incremento de la motilidad GI • Homeostasis de la glucosa 	• Desconocido

GLP-1, péptido similar al glucagón tipo 1; *GLP-2*, péptido similar al glucagón tipo 2; *GIP*, péptido insulínico dependiente de glucosa; OXM, oxintomodulina; PP, péptido pancreático; PYY, péptido tirosina-tirosina; GI, gastrointestinal; *GH*, hormona de crecimiento; SNC, sistema nervioso central.

Tabla Suplementaria 4. Efecto de las hormonas gastrointestinales y pancreáticas en la saciedad, cambios en la obesidad y cambios en la pérdida de peso en humanos. Modificado de (78).

Hormona	Efecto en la saciedad	Cambios durante la obesidad	Cambios en la pérdida de peso debida a intervención en el estilo de vida	Cambios en la pérdida de peso debido a la cirugía bariátrica
Amilina	Aumento	Aumentada	Disminución	Constante
Colecistoquinina	Aumento	Sin cambios	Disminución	Constante
Gastrina	Probablemente ninguno	Disminuida	Desconocido	Aumento (<i>VSG</i>), disminución (<i>RYGB</i>)
Ghrelina	Disminución	Disminuida	Aumento	Disminución (<i>VSG</i>), constatae/disminución (<i>RYGB</i>)
Glicentina	Probablemente ninguno	Desconocido	Desconocido	Desconocido
Glucagón	Probablemente ninguno	Desconocido	Desconocido	Aumento (<i>RYGB</i>)
<i>GLP-1</i>	Aumento	Disminución	Aumento/disminución	Aumento (<i>VSG</i> y <i>RYGB</i>)
<i>GLP-2</i>	Aumento	Desconocido	Desconocido	Constante o aumento (<i>RYGB</i>)
<i>GIP</i>	Incierto	Aumentado	Constante en humanos sin DM2, disminución en humanos con DM2	Constante en humanos sin DM2 (<i>RYGB</i>), disminución en humanos con DM2 (<i>RYGB</i>)
Insulina	Aumento	Aumentado	Disminución	Disminución
Motilina	Probablemente ninguno	Desconocido	Desconocido	Desconocido
Nefastina-1	Aumento	Aumentado	Desconocido	Disminución (<i>VSG</i> y <i>RYGB</i>)
Neurotensina	Aumento	Desconocido	Desconocido	Aumento (<i>RYGB</i>)
Obestatina	Aumento	Aumentada	Aumento	Aumento (<i>VSG</i>), sin cambios (<i>RYGB</i>)
<i>OXM</i>	Aumento	Desconocido	Desconocido	Desconocido
<i>PP</i>	Aumento	Disminuido	Aumento (niños con pérdida de peso lenta)	Constante
<i>PYY</i>	Aumento	Disminuido	Aumento (niños con pérdida de peso lenta), disminución (adultos)	Aumento (<i>VSG</i> y <i>RYGB</i>)
Secretina	Aumento	Desconocido	Desconocido	Desconocido
Serotonina	Aumento	Desconocido	Desconocido	Desconocido
Somatostatina	Aumento	Desconocido	Desconocido	Constante
Xenina	Aumento	Aumentado	Desconocido	Desconocido

GLP-1, péptido similar al glucagón tipo 1; *GLP-2*, péptido similar al glucagón tipo 2; *GIP*, péptido insulínico dependiente de glucosa; *OXM*, oxintomodulina; *PP*, péptido pancreático; *PYY*, péptido tirosina-tirosina; DM2, diabetes *mellitus* tipo 2; *RYGB*, baipás gástrico en Y de Roux; *VSG*, gastrectomía vertical en manga.

ANEXO II. Consentimiento Informado



HOJA DE INFORMACIÓN PARA EL PARTICIPANTE

TITULO PROYECTO: *Evolución de las hormonas gastrointestinales y microARNs tras la disminución de la adiposidad y la modificación de los niveles GH. El eje cerebro-intestino*

IDENTIDAD RESPONSABLE: *Dr. Fernando Cordido Carballido*

SERVICIO MÉDICO / GRUPO DE INVESTIGACIÓN: *Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario A Coruña. Xerencia Xestión Integrada A Coruña (XXIAC)*

D.

/

Dña.:

.....

(Espacio para colocar la etiqueta con los datos del donante muestra)

INTRODUCCIÓN.-

Le proponemos participar en el proyecto de investigación titulado “*Evolución de las hormonas gastrointestinales tras la disminución de la adiposidad y la modificación de los niveles GH. El eje cerebro-intestino*”. Este proyecto tiene como finalidad aumentar el conocimiento de la enfermedad que usted padece y por la que va a ser tratado.

Toda investigación biomédica sobre enfermedades requiere recoger datos y muestras biológicas de personas afectadas por la patología a estudiar y de personas no afectadas por dicha enfermedad para analizarlas y obtener conclusiones para conocer mejor y avanzar en el diagnóstico y/o tratamiento de las enfermedades que se van a investigar. Las muestras obtenidas para el diagnóstico o control de las enfermedades, una vez utilizadas con esta finalidad, resultan también útiles y necesarias para la investigación.

Siguiendo lo establecido por la Ley 14/2007, de Investigación Biomédica, la Ley Orgánica 15/1999, de Protección de Datos Personales, y sus normas de desarrollo, le solicitamos que lea detenidamente este documento de información y el consentimiento informado que se le adjunta al final para su firma.

Este documento se le proporciona con el fin de darle información suficiente para que pueda entender los posibles riesgos y beneficios derivados de su participación en esta línea de investigación, decidiendo si desea ser incluido o no en la misma. Antes de tomar su decisión, lea atentamente este documento y haga tantas preguntas como desee hasta asegurarse de que lo ha entendido y desea participar.

Su participación en este proyecto de investigación es totalmente voluntaria. Si firma el consentimiento informado, confirmará que desea participar. Puede negarse a participar o retirar su consentimiento en cualquier momento posterior a la firma sin tener que explicar los motivos. Su no-participación o retirada posterior del consentimiento no afectará en modo alguno a su atención sanitaria presente o futura.

El objetivo de este proyecto de investigación es estudiar la evolución de una serie de hormonas en diferentes grupos de pacientes afectados de obesidad y pacientes no afectados de obesidad, observando igualmente su relación en cuanto a los niveles de glucosa. Por tanto, dichas muestras serán utilizadas en el proyecto de investigación antes mencionado cuyo investigador principal es el Dr. Fernando Cordido Carballido del grupo de investigación del Servicio de Endocrinología y serán recogidas bajo su supervisión.

Debe saber que la realización de este proyecto de investigación en el que se utilice estas muestras, será previamente autorizada por el Comité de Ética competente.

La finalidad principal de este proyecto, es progresar en el conocimiento de las hormonas relacionadas con el sobrepeso y en la obesidad y en su prevención, diagnóstico, pronóstico y tratamiento médico. Para ello y, dentro de la propia labor asistencial que realizamos con pacientes como usted, obtendremos diferentes muestras biológicas para analizar y estudiar. Las muestras obtenidas para el diagnóstico o control de las enfermedades, una vez utilizadas con esta

finalidad, resultan también útiles y necesarias para la investigación. De hecho, muchos de los avances científicos obtenidos en los últimos años en medicina son fruto de este tipo de estudios. Sin embargo, hay ocasiones en que estas muestras sobrantes son insuficientes y es necesario obtener alguna pequeña muestra adicional.

El tiempo aproximado de duración total de este estudio de investigación es de tres años, a lo largo de los cuales seleccionaremos a los candidatos idóneos para el desarrollo de la investigación, obtendremos las muestras biológicas y los datos necesarios y realizaremos los análisis de los resultados para obtener conclusiones referentes al objeto del estudio.

Lo que le solicitamos es AUTORIZACIÓN para obtener, dentro del proyecto de investigación que le hemos descrito:

- **UNA MUESTRA DE SANGRE ADICIONAL** a la que se le deba extraer en las analíticas de rutina que se le deban realizar en este servicio de endocrinología, como parte de la atención sanitaria de seguimiento y control de la enfermedad que padece.
- **Si por la patología concreta que usted padece, va a ser sometido a una intervención quirúrgica abdominal,** necesitaríamos que nos autorice a derivar a investigación **PARTE DEL TEJIDO ADIPOSEO (GRASA) Y ESTÓMAGO QUE SE LE VAA EXTRAER** como parte de la cirugía que es necesario realizarle.
- **INFORMACIÓN CLÍNICA** que nos permita analizar conjuntamente los resultados clínicos y los resultados derivados de las técnicas con las que se analicen las muestras.
Para el buen desarrollo de los estudios de investigación, es necesario obtener datos clínicos relativos al donante de las muestras, por lo que necesitaremos acceder a su historia clínica para recabar la información que será conservada junto a la muestra.
Las condiciones de conservación y uso de dicha información serán las indicadas en el apartado de Confidencialidad de este documento.

Las muestras y la información asociada a las mismas se almacenarán en las áreas establecidas para tal fin, dentro de las instalaciones de la XXIAC, bajo la responsabilidad del **Dr. Fernando Cordido Carballido**.

Es muy importante subrayar que, **para la obtención de las muestras, no se le someterá a ninguna prueba ni riesgo adicional al inherente al proceso asistencial al que va a ser sometido.**

La donación de estas muestras no impedirá que usted o su familia puedan usarlas cuando sea necesario por motivos de salud, siempre que estén disponibles.

RIESGOS.-

La obtención de las muestras antes descritas se realizará durante el proceso asistencial que se le proporciona en este centro. Usted no sufrirá ningún riesgo adicional por donar estas muestras a investigación.

COMPENSACIÓN Y BENEFICIOS.-

Usted no obtendrá ningún beneficio económico directo por su participación en los estudios de investigación que se lleven a cabo con sus muestras, ni tendrá derechos sobre posibles beneficios comerciales de los descubrimientos que puedan conseguirse como resultado de la investigación biomédica.

La posibilidad de estudiar sus muestras, puede beneficiar en el futuro a pacientes con la misma enfermedad que usted padece o enfermedades relacionadas con la misma. No obstante, dado que las investigaciones pueden durar años, es posible que usted no obtenga un beneficio directo de los resultados.

CONFIDENCIALIDAD.-

Toda la información que se obtenga de analizar sus muestras, así como toda la información clínica referente a usted utilizada en esta línea de investigación, será considerada confidencial y tratada en consecuencia, de acuerdo con lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de Diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal (LOPD), la Ley 14/2007, de 3 de Julio de Investigación Biomédica (LIBM) y las normas de desarrollo de ambas leyes.

Para garantizar la confidencialidad de su identidad (asegurar que la información de su muestra no se relaciona con su identidad), su muestra sólo irá identificada desde su entrada en el proyecto de investigación, con un código. Sólo este código, y nunca su identidad aparecerá en el material con el que se trabaje. La relación entre su código y su identidad, quedará custodiada por el personal autorizado del Grupo de Investigación del Servicio de Endocrinología de la

XXIAC, INIBIC, en una base de datos de gestión de información que cumple todos los requisitos legales exigidos, tanto por la LOPD como por la LIBM y las normativas que las desarrollan. En base a todo ello, le informamos que se adoptarán todas las medidas necesarias para que tal información, no esté disponible salvo para el personal autorizado, el cual tiene el **deber legal de guardar secreto**. De esta manera podemos asegurar que cualquier información que se obtenga a partir de sus muestras, permanezca confidencial pero pueda ser asociada a sus datos, por si fuera información de interés clínico.

Es importante que entienda, que es posible que sus muestras y los datos asociados a las mismas sean cedidas a otros investigadores, nacionales o internacionales, que colaboren en nuestras investigaciones; o que algunas de las técnicas necesarias para el análisis de sus muestras se realicen en otros centros colaboradores, ubicados en ocasiones en territorio nacional y en otras en el extranjero. En todo caso, le informamos que dichas cesiones siempre se efectuarán de un modo no identificable, es decir, sólo se cederá la muestra asociada a datos genéricos (sexo, patología, peso, edad,...) y codificados, que evitarán que el receptor de la muestra pueda conocer su identidad. A todos ellos se les exigirá que nos garanticen que trabajarán con el mismo nivel de protección de datos exigido por la normativa española de protección de datos de carácter personal, y que, nos proporcionen información referente a la trazabilidad de la muestra y, nos notifiquen la destrucción o devolución de la muestra sobrante, una vez finalizados los estudios que a ellos les correspondan hacer. Usted puede autorizarnos o no a realizar las cesiones aquí indicadas, indicando su decisión en el apartado correspondiente de la hoja de firma del consentimiento informado.

Por otro lado, es posible que los resultados de las investigaciones sean publicados en la literatura científica, pero entendiendo estos resultados como los obtenidos de la totalidad de las muestras, no los resultados individuales. Si este fuera el caso, su identidad permanecerá completamente confidencial y nunca formará parte de ninguna publicación. Con su aceptación a participar en este estudio de investigación, usted accede a que esta información pueda ser transferida en las mencionadas condiciones.

Puede ejercitar los **DERECHOS ACCESO, RECTIFICACIÓN, CANCELACIÓN Y/O OPOSICIÓN (DERECHOS ARCO)** que le reconoce la normativa española de protección de datos, dirigiendo su solicitud por escrito junto a una copia de su DNI (con el fin de garantizar que el ejercicio de estos derechos es realizado por la persona autorizada para ello) a:

- **ENTREGA EN PERSONA**, en la Secretaría del Servicio de Endocrinología de la XXIAC, a la atención de **Dr. Fernando Cordido Carballido**
- **CORREO POSTAL:**
Dr. Fernando Cordido Carballido
Servicio de Endocrinología.
Planta tercera, Hospital A Coruña
Xerencia Xestión Integrada A Coruña
As Xubias, 84. A Coruña. 15006

Si usted decide **REVOCAR SU CONSENTIMIENTO**, deberá hacernos llegar a la *Secretaría del Servicio Endocrinología de la XXIAC*, a la atención del **Dr. Fernando Cordido Carballido** la hoja de revocación totalmente cubierta y firmada que aparece al final de este documento.

Una vez cubiertos todos los campos nos la puede hacer llegar de cualquiera de las maneras descritas anteriormente.

INFORMACIÓN ADICIONAL.- Usted puede contactar con el médico responsable de este estudio, si le surge cualquier duda sobre su participación en esta línea de investigación o sobre sus derechos como paciente, en el **Teléfono: 981 17 81 27**. En todo momento se pondrán los medios necesarios para facilitarle la información más adecuada.

NUEVOS HALLAZGOS Y RESULTADOS.-

La evaluación de los resultados se hará sólo por grupos (por ejemplo, hombres / mujeres, grupos de edad, diagnósticos, etc.) y no de forma individual. Debe comprender que los resultados de valor que se pudieran obtener provendrían del estudio de múltiples muestras, y en ningún caso de la suya exclusivamente.

Las implicaciones médicas de los resultados de las distintas pruebas, si es que los hay, sólo serán conocidas cuando se haya completado la investigación.

Usted debe saber que, en cumplimiento de la LIBM, tiene derecho a conocer o no, la información obtenida con el análisis de sus muestras.

En el caso de que usted decida no ser informado, la ley establece que cuando la información obtenida sea necesaria para evitar un grave perjuicio para la salud de sus familiares biológicos, un Comité de expertos estudiará el caso y deberá decidir entre la conveniencia o no de informar a los afectados o a sus representantes legales.

DESTINO DE LA MUESTRA UNA VEZ FINALIZADO EL PROYECTO DE INVESTIGACION.-

El remanente de su muestra y de las muestras derivadas del estudio de la misma será almacenado en **la Colección de muestras para la investigación de enfermedades endocrinas, metabólicas y nutricionales creada por el Dr. Fernando Cordido Carballido** en el Servicio de Endocrinología de la XXIAC y cuya finalidad es utilizar, las muestras almacenadas, en las distintas investigaciones que este grupo de investigación realice en referencia al estudio de distintas enfermedades endocrinas, metabólicas y nutricionales tales como la obesidad, la diabetes, etc. Por tanto, dichas muestras serán utilizadas en los distintos proyectos de investigación en los que participe la responsable de la colección, el **Dr. Fernando Cordido Carballido** y el Grupo de Investigación del Servicio de Endocrinología de la XXIAC. Debe saber que la realización de todos estos proyectos de investigación en los que se utilicen estas muestras, será previamente autorizada por el Comité de Ética competente.

En una segunda fase, cuando así lo estime conveniente el investigador responsable de la custodia de su muestra, el **Dr. Fernando Cordido Carballido**, y siempre en el supuesto de que las muestras no se hubiesen agotado, el remanente será almacenado en el **Biobanco A Coruña (XXIAC)**.

El Biobanco es un banco de almacenamiento de muestras de origen humano bajo criterios de calidad, para su utilización en investigaciones nacionales o internacionales dentro del campo de la biomedicina. Su funcionamiento se centra en gestionar, bajo criterios de seguridad, calidad y eficiencia; la recepción, procesamiento, almacenamiento y posterior cesión de muestras a los investigadores solicitantes, para que utilicen las mismas en sus proyectos de investigación; siempre y cuando, éstos cumplan todos los requisitos éticos y legales exigibles para este tipo de prácticas, tal y como establece la LIBM y la normativa que la complementa.

El remanente de sus muestras será enviado al Biobanco A Coruña, para ser almacenadas en las instalaciones de dicho Banco de Muestras y, posteriormente, ser cedidas a los investigadores que hayan pasado la aprobación del Comité de Ética y del Comité Científico del Biobanco. A los estudios de investigación para los que se quieran utilizar las muestras almacenadas en el Biobanco A Coruña, se les exigirá tener la aceptación del Comité de Ética correspondiente, tal y como se establece en la normativa aplicable. Las cesiones de muestras para su utilización en un proyecto de investigación internacional se realizarán siguiendo las pautas establecidas para estos supuestos en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal y en el Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal.

Para garantizar la confidencialidad de su identidad, su muestra sólo irá identificada desde su entrada en el Biobanco con un código. Sólo este código, y nunca su identidad aparecerá en el material con el que se trabaje. La relación entre su código y su identidad quedará custodiada por el personal autorizado del Biobanco en una base de datos de gestión de información que cumple todos los requisitos legales exigidos tanto por la LOPD como por la LIBM y las normativas que las desarrollan, en base a todo ello le informamos que se adoptarán todas las medidas necesarias para que tal información no esté disponible salvo para el personal autorizado, el cual tiene el deber legal de guardar secreto. De esta manera podemos asegurar que cualquier información que se obtenga a partir de sus muestras permanezca confidencial pero pueda ser asociada a sus datos por si fuera información de interés clínico.

Es importante que entienda que la cesión de las muestras a los investigadores que nos las soliciten, siempre se efectuará de un modo no identificable, es decir, sólo se cederá la muestra asociada a datos genéricos (sexo, patología, peso, edad,...) y codificados que evitarán que el investigador receptor de la muestra pueda conocer su identidad. A todos ellos se les exigirá que nos garanticen que trabajarán con el mismo nivel de protección de datos exigido por la normativa española de protección de datos de carácter personal, y que, nos proporcionen información referente a la trazabilidad de la muestra y, nos notifiquen la destrucción o devolución de la muestra sobrante, una vez finalizada la investigación para la que se le autorizó a usar la muestra. Usted puede autorizarnos o no a realizar las cesiones aquí indicadas, indicando su decisión en el apartado correspondiente de la hoja de firma del consentimiento informado.

La donación de estas muestras no impedirá que usted o su familia puedan usarlas cuando sea necesario por motivos de salud, siempre que estén disponibles.

RESTRICCIONES DE USO.-

Usted puede indicarnos si quiere establecer algún tipo de restricción sobre sus muestras y datos, en relación a su posible uso en determinados proyectos de investigación o en cuanto a determinadas cesiones. Para ello dispone de un apartado específico en la hoja de firma del consentimiento informado.

INFORMACIÓN DISPONIBLE PARA EL PARTICIPANTE.-

El Biobanco y/o la persona responsable del proyecto de investigación tendrán a disposición de los participantes la información sobre los proyectos de investigación en los que se utilicen las muestras y datos.

En determinadas circunstancias el Comité de Ética competente podrá decidir si es necesario contactar con el participante para facilitarle información de manera individualizada.

De producirse un eventual cierre del biobanco o revocación de la autorización para su constitución y funcionamiento, la información sobre el destino de las muestras estará a su disposición en la página web de la XXIAC y del INIBIC, www.hospitalcoruna.es, www.inibic.es y en el Registro Nacional de Biobancos para Investigación Biomédica del Instituto de Salud Carlos III (ISC III), con página web www.isciii.es, con el fin de que pueda manifestar su conformidad o disconformidad con el destino previsto para las muestras.



CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PARTICIPANTE MAYOR DE EDAD

Nombre y apellidos del participante:.....

(Espacio para colocar la etiqueta con los datos del donante muestra)

Si ha comprendido la información que se le ha proporcionado, ha resuelto cualquier duda que pudiese tener y decide colaborar con el Proyecto de Investigación titulado: *Evolución de las hormonas gastrointestinales tras la disminución de la adiposidad y la modificación de los niveles GH. El eje cerebro-intestino*, en los términos indicados en el documento informativo que se le entrega junto con este consentimiento, por favor, lea y firme a continuación esta hoja.

Si no está de acuerdo con alguno de los apartados nos lo puede indicar marcando la casilla NO correspondiente. Si firma esta hoja sin marcar ningún NO, entenderemos que acepta todo lo aquí indicado.

Presto libremente mi conformidad para participar el Proyecto de Investigación titulado: *Evolución de las hormonas gastrointestinales tras la disminución de la adiposidad y la modificación de los niveles GH. El eje cerebro-intestino*.

- Autorizo a que obtengan las muestras antes indicadas en la Hoja de Información que me han facilitado: NO
- Autorizo a que consulten y obtengan información de mis datos clínicos: NO
- Acepto que contacten conmigo cuando sea necesario: NO
- Quiero ser informado de los resultados de las investigaciones que sean de interés para mi salud: NO

Teléfono / E-mail de contacto:

CESIONES: Autorizo a que mis muestras y datos sean cedidas, en las condiciones indicadas, para la realización de este proyecto de investigación:

COMUNITARIAS NO EXTRACOMUNITARIAS NO

Autorizo a que mis muestras y datos sean depositados en *Colección de muestras para la investigación de enfermedades endocrinas, metabólicas y nutricionales*, en las condiciones indicadas. NO

Autorizo a que mis muestras y datos sean cedidos al *Biobanco A Coruña*, en las condiciones indicadas, para su utilización en cualquier investigación biomédica. NO

Firma del participante Firma del profesional responsable
Identidad del participante: Identidad del responsable:.....

Firma del testigo
Da fe del consentimiento verbal del participante, el cual lo autoriza a firmar en su nombre

Identidad del testigo: **DNI:**
.....

Solo se firmará en aquellos casos en los que el participante no pueda leer y/o escribir y delegue la firma en el testigo.

Firma del representante legal

Identidad representante legal: **DNI:**
.....

Solo se firmará en aquellos casos en los que el participante esté incapacitado legalmente.

En, a de de

Le agradecemos su desinteresada colaboración con el avance de la ciencia y la medicina.



REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

Yo, D./Dña.....con DNIrevoco el consentimiento
prestado en fecha.....de.....de 20..... Y no deseo proseguir la donación voluntaria, que doy con esta
fecha por finalizada.

- SOLICITO ELIMINACIÓN SOLO DE LAS MUESTRAS.
- SOLICITO ELIMINACIÓN SOLO DE MIS DATOS PERSONALES.
La muestra quedará anonimizada irreversiblemente y podrá ser utilizada en proyectos de investigación.
- SOLICITO ELIMINACIÓN TOTAL DE MIS DATOS Y MUESTRAS.

Fdo.:

En.....a.....de.....de 20.....

Yo, D./Dña.....con DNI.....

Como representante legal de D/Dña....., con DNI.....,

Revoco el consentimiento prestado en fecha.....de.....de 20.....y no deseo proseguir la donación
voluntaria, que doy con esta fecha por finalizada.

- SOLICITO ELIMINACIÓN SOLO DE LAS MUESTRAS.
- SOLICITO ELIMINACIÓN SOLO DE SUS DATOS PERSONALES.
La muestra quedará anonimizada irreversiblemente y podrá ser utilizada en proyectos de investigación.
- SOLICITO ELIMINACIÓN TOTAL DE SUS DATOS Y MUESTRAS.

Fdo.:

En.....a.....de.....de 20.....

ANEXO III. Referencias de los Análisis Sanguíneos

Tabla Suplementaria 5. Parámetros, valores de referencia y unidades de medida de los análisis clínicos.

Parámetro	Valores de referencia	Unidades
25-hidroxi Vitamina D Total	30,0 – 50,0	ng/ml
Ácido Fólico	3,4 – 25,0	ng/ml
Ácido Úrico	2,4 – 5,7	mg/dl
Albúmina	3,5 – 5,0	g/dl
Apolipoproteína A	107,0 – 214,0	mg/dl
Apolipoproteína B	51,0 – 171,0	mg/dl
Bilirrubina Total	0,1 – 1,3	mg/dl
Calcio	8,5 – 10,1	mg/dl
<i>cHDL</i>	35,0 – 90,0	mg/dl
<i>cLDL</i>	0,0 – 150,0	mg/dl
Cloro	98,0 – 108,0	mEq/l
Colesterol Total	0,0 – 220,0	mg/dl
Cortisol	5,0 – 25,0	μg/dl
Creatinina	0,49 – 1,1	mg/dl
Estradiol	20,0 – 60,0	pg/ml
Ferritina	15,0 – 150,0	ng/ml
Filtrado Glomerular	> 60	ml/min/1,73m ²
Fosfatasa Alcalina	91,0 – 240,0	UI/l
Fósforo	2,7 – 4,5	mg/dl
<i>GH</i>	0,0 – 5,0	ng/ml
Glucosa	70,0 – 110,0	mg/dl
<i>GGT</i>	5,0 – 36,0	UI/l
<i>GOT</i>	5,0 – 40,0	UI/l
<i>GPT</i>	5,0 – 40,0	UI/l
<i>HbA1c</i>	4,0 – 6,1	%
Hemoglobina	12,0 – 16,0	g/dl
Hierro	37,0 – 145,0	μg/dl
<i>IGF-1</i>	74,0 – 196,0	ng/ml
Insulina	6,0 – 27,0	μUI/ml
Leucocitos	4,0 – 11,5	x 10 ⁹ /l
Péptido C	0,9 – 7,1	ng/ml
Potasio	3,5 – 5,0	mEq/l
Proteína C reactiva	0,0 – 0,5	mg/dl
Proteínas Totales	6,0 – 8,0	g/dl
Saturación	20,0 – 55,0	%
Sodio	135,0 – 145,0	mEq/l
T4 Libre	0,75 – 1,86	ng/dl
Testosterona Total	241,0 – 827,0	ng/dl
<i>TIBC</i>	250,0 – 400,0	μg/dl
Triglicéridos	30,0 – 200,0	mg/dl
<i>TSH</i>	0,55 – 4,78	μUI/ml
Urea	10,0 – 50,0	mg/dl
Vitamina B12	200,0 – 950,0	pg/ml

cHDL, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; *cLDL*, colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; *GH*, hormona de crecimiento; *GGT*, glutamil transpeptidasa; *GOT*, aspartato aminotransferasa; *GPT*, alaninoamino transferasa; *HbA1c*, hemoglobina glicosilada; *IGF-1*, factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1; T4, tiroxina; *TIBC*, capacidad total de fijación del hierro; *TSH*, hormona estimulante de la tiroides.

Tabla Suplementaria 6. Unidades de medida de *FGF21*, ghrelina acilada, PYY₃₋₃₆ y leptina.

Parámetro	Unidades
<i>FGF21</i>	pg/ml
Ghrelina acilada	pg/ml
PYY ₃₋₃₆	ng/ml
Leptina	ng/ml

FGF21, factor de crecimiento de fibroblastos 21; PYY₃₋₃₆, péptido tirosina-tirosina 3-36.

PUBLICACIONES

- Varela-Rodríguez BM*, Juiz-Valiña P*, Varela L, Outeiriño-Blanco E, Bravo SB, García-Brao MJ, Mena E, Noguera JF, Valero-Gasalla J, Cordido F, Sangiao-Alvarellos S. Beneficial Effects of Bariatric Surgery-Induced by Weight Loss on the Proteome of Abdominal Subcutaneous Adipose Tissue. *J Clin Med.* 2020;9(1):213.
- Juiz-Valiña P, Pena-Bello L, Cordido M, Outeiriño-Blanco E, Pértega S, Varela-Rodríguez B, García-Brao MJ, Mena E, Sangiao-Alvarellos S, Cordido F. Altered GH-IGF-1 Axis in Severe Obese Subjects is Reversed after Bariatric Surgery-Induced Weight Loss and Related with Low-Grade Chronic Inflammation. *J Clin Med.* 2020;9(8):E2614.

*, Estos autores contribuyeron igualmente a este artículo.

