



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.



**Universitat Autònoma
de Barcelona**

**Efectes de la cirurgia bariàtrica sobre paràmetres
cardiometabòlics i del fetge gras no alcohòlic en l'obès
metabòlicament sa i sobre els requeriments de
levotiroxina**

Helena Julià Pratllusà



**Universitat Autònoma
de Barcelona**

**Efectes de la cirurgia bariàtrica sobre paràmetres
cardiometabòlics i del fetge gras no alcohòlic en l'obès
metabòlicament sa i sobre els requeriments de
levotiroxina**

Tesi doctoral presentada per:

Helena Julià Pratllusà

Directors de Tesi:

Dr. Albert Goday Arno

Dr. David Benaiges Boix

Tutor:

Dr. Albert Goday Arno

**Programa de Doctorat en Medicina - Departament de Medicina
Barcelona, 2022**

Al Pablo

AGRAÏMENTS

En aquest apartat m'agradaria donar les gràcies a tots aquells que d'una manera o una altra han contribuït a finalitzar aquest treball.

En primer lloc, m'agradaria expressar la meva gratitud als meus directors de tesi, el Dr. David Benaiges i el Dr. Albert Goday, per oferir-me l'oportunitat d'implicar-me en aquesta aventura. Per mi ha sigut un privilegi comptar amb la seva guia i experiència i em sento profundament afortunada d'haver-me pogut desenvolupar professionalment al seu costat. Aquesta tesi és una realitat gràcies a la seva inestimable ajuda i al temps que al llarg d'aquests anys hi han dedicat.

Agraïixo a tots els que formen el Servei d'Endocrinologia i Nutrició de l'Hospital del Mar per l'esforç que han dedicat a la meva formació. En concret, a la Dra. Maria José Carrera per la seva empatia i comprensió. També a tots els residents amb els que he compartit dubtes, alegries, pors, guàrdies, congressos, dinars i sopars i, sobretot, passió per l'Endocrinologia. Menció especial al Dr. Pedro-Botet per la seva disponibilitat, temps dedicat i els suggeriments aportats durant l'elaboració de la tesi.

A les meves companyes de l'Hospital Althaia de Manresa, la Dra. Carme Vilardell, la Dra. Eulàlia Colomé, la Dra. Engràcia Saló, la Dra. Laura Boswell i els equips d'infermeria i de nutrició per la seva confiança i per l'aprenentatge tant personal com professional que em brinden cada dia.

Als meus amics, que han comprès la importància que per mi ha representat aquest projecte i m'han recolzat en tot moment.

El meu agraïment final va dirigit al pilar fonamental de la meva vida, la meva família. Als meus pares i germà, per tot el què han fet per mi, per ser el millor exemple i pel seu suport incondicional. Al meu fill, per la seva generositat, pel temps que aquest treball ens ha robat i per haver estat la meva principal font de motivació. Al Víctor, per ser el millor company de vida que podria haver escollit, per confiar en mi, per arrancar-me sempre un somriure, per aquells caps de setmana que ha fet de pare i mare i m'han permès treure temps d'on no n'hi havia, per la gran dosi de paciència, per haver sigut consol i per sostenir-me en els moments més durs. Tot el que sóc és gràcies a ells.

LLISTAT D'ABREVIACIONS

BGYR: By-pass gàstric en Y-de-Roux
GT: Gastrectomia tubular
mcg: Micrograms
kg: Quilogram
mg: Mil·ligram
dL: Decilitre
FGNA: Fetge gras no alcoholòlic
OMMS: Obès mòrbid metabòlicament sa
NAFLD: Non-alcoholic fatty liver disease
MHMO: Metabolically healthy morbidly obese
RYGB: Roux-en-Y gastric bypass
SG: Sleeve gastrectomy
DM2: Diabetis mellitus tipus 2
IMC: Índex de massa corporal
cm: Centímetres
m²: Metres quadrats
MRGE: Malaltia per reflux gastroesofàgic
SAHS: Síndrome d'apnea hipoapnea del son
RR: Risc relatiu
%EPP: Percentatge d'excés de pes perdut
SOS: Swedish Obese Subjects
OR: Odds ratio
HbA1c: Hemoglobina glicosilada
c-HDL: Colesterol de lipoproteïnes d'alta densitat
HR: Hazard ratio
OMS: Obès metabòlicament sa
TSH: Tirotropina
LT4: Levotiroxina
EHNA: Esteatohepatitis no alcoholica
IL-1: Interleuquina 1
IL-6: Interleuquina 6
FNT α : Factor de necrosi tumoral alfa
AAGG: Àcids grassos lliures

GLP-1: Pèptid similar al glucagó-1
FGF19: Factor de creixement dels fibroblasts 19
ALT: Alanina aminotransferasa
GGT: Gamma-glutamil transpeptidasa
NFS: NAFLD fibrosis score
EASL: Associació Europea per a l'Estudi del Fetge
AST: Aspartat aminotransferasa
BJI: Bypass jejuno-ileal
BG: Banda gàstrica
DBP: Derivació biliopancreàtica
GVE: Gastroplàstia vertical endoscòpica
%PPT: Percentatge de pèrdua de pes total
BG: Banda gàstrica
OMM: Obès metabòlicament malalt
OMMM: Obès mòrbid metabòlicament malalt
NCEP: National Cholesterol Education Program
ATP III: Adult Treatment Panel III
NHANES: The National Health and Nutrition Examination Surveys
HOMA-IR: Homeostatic model assessment for insulin resistance
c-LDL: Colesterol de lipoproteïnes de baixa densitat
IBP: Inhibidor de la bomba de protons
RBP4: Proteïna 4 d'unió al retinol
FGF21: Factor de creixement dels fibroblasts 21
AFABP: Proteïna lligadora d'àcids grassos d'adipòcits
DPP4: Dipeptidil peptidasa 4

ÍNDEX

Resum	12
Abstract	14
1. Introducció	16
1.1. Obesitat	17
1.1.1. Epidemiologia	18
1.1.2. Fisiopatologia de l'obesitat	19
1.1.3. Comorbiditats associades a l'obesitat	20
1.1.4 La cirurgia bariàtrica com a tractament de l'obesitat	20
1.1.4.1. Tècniques de cirurgia bariàtrica	21
1.1.4.2. Pèrdua de pes després de la cirurgia bariàtrica	22
1.1.4.3. Efectes de la cirurgia bariàtrica sobre les comorbiditats associades a l'obesitat	24
1.2. Tiroide	28
1.3. Fetge gras no alcohòlic	31
1.3.1. Diagnòstic de FGNA	33
1.3.2. Tractament de FGNA	34
1.4. Obès metabòlicament sa	38
1.4.1. Associació entre OMMS i FGNA	40
2. Hipòtesis de treball	42
3. Objectius de treball	44
3.1. Objectiu principal	45
3.2. Objectius secundaris	45
4. Compendi de publicacions	46
4.1. Original 1	47
4.2. Original 2	55
5. Resum global dels resultats	63
5.1. Evolució dels requeriments de LT4	64
5.2. Efecte de la cirurgia bariàtrica sobre paràmetres cardiometabòlics i del FGNA en OMMS	65

6. Resum global de la discussió	67
6.1. Efectes del BGYR i la GT sobre la teràpia tiroïdal substitutiva	68
6.2. Efectes de la cirurgia bariàtrica sobre els paràmetres cardiometabòlics i el FGNA en OMMS	73
7. Conclusions	80
8. Futures investigacions	82
9. Referències bibliogràfiques	85

RESUM

L'evidència disponible és extensa pel que fa a l'efecte beneficiós de la cirurgia bariàtrica com a tractament efectiu per la pèrdua de pes i algunes de les comorbiditats associades a l'obesitat. No obstant, hi ha aspectes relacionats amb la cirurgia bariàtrica que han estat menys estudiats i la present tesi ha profunditzat en l'anàlisi de dos d'ells a través de dos estudis que s'han publicat en revistes científiques. El primer estudi ha avaluat els efectes cardiometabòlics i sobre el fetge gras no alcohòlic de la cirurgia bariàtrica a mig termini en 191 pacients amb obesitat mòrbida sense comorbiditats clínicament rellevants associades, anomenats obesos mòrbids metabòlicament sans. Aquest subgrup de pacients han representat un 21,5% dels pacients candidats a cirurgia bariàtrica. Els resultats d'aquest estudi mostren una millora en els paràmetres cardiometabòlics com la pressió arterial sistòlica i diastòlica (de $135,1 \pm 22,1$ i $84,2 \pm 14,3$ mmHg a $117,7 \pm 19,2$ i $73,0 \pm 10,9$ mmHg; $p < 0,05$), el perfil lipídic (els triglicèrids milloren de $88,0$ [rang, $79,5-103,5$] mg/dL a $61,0$ [rang, $2,0-76,5$] mg/dL; $p < 0,05$) o la glucèmia plasmàtica (de $91,0 \pm 5,6$ mg/dL a $87,2 \pm 5,2$ mg/dL; $p < 0,05$) i en els paràmetres del fetge gras no alcohòlic incloent els nivells de transaminases i el NAFLD fibrosis score (de $-1,0 \pm 1,0$ a $-1,9 \pm 1,2$; $p < 0,05$) que es mantenen als 5 anys de la cirurgia. El segon article publicat, ha avaluat els requeriments de LT4 en 35 pacients amb obesitat i hipotiroïdisme candidats a cirurgia bariàtrica comprant les dues principals tècniques quirúrgiques: el BGYR i la GT. Malgrat que la LT4 és un fàrmac amb una finestra terapèutica molt estreta i que possiblement els seus requeriments poden veure's modificats pels canvis anatòmics i fisiològics que la cirurgia bariàtrica provoca i que varien segons la tècnica quirúrgica utilitzada, no hi ha recomanacions clares sobre el seu ajustament després de la cirurgia bariàtrica. Els resultats mostren una disminució en la dosi total diària de LT4 després de la GT (de $133,7 \pm 50,3$ mcg/dia a $104,3 \pm 43,3$ mcg/dia; $p = 0,047$) sense canvis en el grup BGYR i un augment de la dosi total diària de LT4 ajustada pel pes després del BGYR (d' $1,11 \pm 0,38$ mcg/kg·dia a $1,57 \pm 0,74$ mcg/kg·dia; $p = 0,005$) sense canvis en el grup GT. Aquestes diferències entre grups són significatives als 2 anys de la cirurgia. En conclusió, el

present projecte de tesi demostra beneficis de la cirurgia bariàtrica sobre paràmetres cardiometabòlics i sobre el FGNA en els pacients OMMS a mig termini i diferències en els requeriments de LT4 segons la tècnica quirúrgica realitzada als 2 anys de la cirurgia.

ABSTRACT

There is extensive evidence on the beneficial effect of bariatric surgery as an effective treatment for weight loss and some of the obesity-related comorbidities. However, there are aspects related to bariatric surgery that have been less studied and the present thesis has deepened on the analysis of two of them through two studies that have been published in scientific journals. The first study evaluated the effects of bariatric surgery on cardiometabolic parameters and non-alcoholic fatty liver in the mid-term in 191 patients with morbid obesity without clinically relevant comorbidities associated, called metabolically-healthy morbidly obese. This subgroup of patients accounts for 21.5% of bariatric surgery candidates. The results of this study show an improvement in cardiometabolic parameters including blood pressure (from 135.1 ± 22.1 and 84.2 ± 14.3 mm Hg to 117.7 ± 19.2 and 73.0 ± 10.9 mm Hg; $p < 0.05$), lipid profile (triglycerides improve from 88.0 [range, 79.5–103.5] mg/dL to 61.0 [range, 2.0–76.5] mg/dL; $p < 0.05$) or plasma glucose (from 91.0 ± 5.6 mg/dL to 87.2 ± 5.2 mg/dL; $p < 0.05$) and in non-alcoholic fatty liver parameters including transaminase levels and NAFLD fibrosis score (from -1.0 ± 1.0 to -1.9 ± 1.2 ; $p < 0.05$) that remain at 5 years after surgery. The second published study assesses levothyroxine requirements in 35 obese patients with hypothyroidism candidates for bariatric surgery comparing the two predominant surgical techniques: RYGB and SG. Although levothyroxine is a drug with a narrow therapeutic window and presumably its requirements may be modified by the anatomical and physiological changes that bariatric surgery causes and which vary according to the surgical technique used, there are no clear recommendations on its adjustment after bariatric surgery. The results of the study show a decrease in the total daily dose of levothyroxine after SG (from 133.7 ± 50.3 mcg/day at baseline to 104.3 ± 43.3 mcg/day at 2 years; $p = 0.047$) without changes in the RYGB group and an increase in the weight-based total daily dose of levothyroxine after RYGB (from 1.11 ± 0.38 mcg/kg·day at baseline to 1.57 ± 0.74 mcg/kg·day at 2 years; $p = 0.005$) without changes in the SG group. These differences between groups are significant at 2 years after surgery. In conclusion, the present thesis demonstrates benefits of bariatric surgery on cardiometabolic parameters and on NAFLD in MHMO patients in the medium term and differences

in levothyroxine requirements according to the surgical technique performed 2 years after surgery.

1. INTRODUCCIÓ

1.1. Obesitat

L'obesitat és una malaltia crònica, recidivant i progressiva (1) que es defineix com una acumulació anòmala o excessiva de greix que pot ser perjudicial per la salut (2). Les conseqüències poden variar considerablement entre els individus obesos en funció, entre d'altres, del grau d'excés de greix i de la seva distribució corporal.

Existeix evidència sòlida que associa l'obesitat amb una major prevalença de processos crònics com les malalties cardiovasculars, la DM2, problemes osteoarticulars i alguns tipus de càncer (2).

A la pràctica clínica, l'obesitat es mesura internacionalment utilitzant l'IMC. L'IMC es correlaciona amb la proporció de greix corporal i s'utilitza com a paràmetre per calcular el grau d'obesitat (3). L'IMC classifica les persones en: baix pes; normopès, sobrepès, obesitat grau I, obesitat grau II i obesitat mòrbida o grau III (2).

Taula 1. *Classificació dels grups ponderals segons l'índex de massa corporal en adults segons l'Organització Mundial de la Salut (2)*

CATEGORIA	IMC (kg/m ²)
Baix pes	≤ 18,5
Normopès	18,5 – 24,9
Sobrepès	25 – 29,9
Obesitat grau I	30 – 34,9
Obesitat grau II	35 – 39,9
Obesitat grau III (mòrbida)	≥ 40

No obstant, no només la quantitat de greix sinó també la seva distribució juga un paper important en la morbimortalitat relacionada amb l'obesitat. L'acumulació de greix visceral augmenta el risc de patir malalties metabòliques com la DM2, la hipertensió arterial o la dislipèmia i el risc cardiovascular. Per tant, una altra manera de determinar el risc de malalties relacionades amb l'obesitat és la mesura de la circumferència de la cintura.

Taula 2. *Valors de risc de complicacions metabòliques segons la circumferència de la cintura (4)*

	Homes	Dones
Risc alt	> 94 cm	> 80 cm
Risc extrem	> 102 cm	> 88 cm

1.1.1. Epidemiologia

L'epidèmia de l'obesitat és un problema creixent que suposa un desafiament tant per la salut pública com per a l'atenció mèdica individualitzada. La causa fonamental de l'obesitat és un desequilibri energètic a llarg termini entre les calories ingerides i les calories consumides. En aquest sentit, la sobrealimentació i el sedentarisme han esdevingut una gran amenaça sanitària provocant que la prevalença d'obesitat s'hagi triplicat en els últims 40 anys a tot el món (5). Al 2016, l'Organització Mundial de la Salut estimava que a nivell mundial un 15% de les dones i un 11% dels homes presentaven criteris d'obesitat (2). A Espanya, s'estima que, entre la població adulta de 25 a 64 anys, un 39,3% presenta sobrepès i un 21,6% obesitat, d'aquests, un 1,6% té obesitat mòrbida (IMC >40 kg/m²) (6). El més preocupant, però, és que l'excés de pes en els adults a Espanya està en ascens. En aquest sentit, l'obesitat va augmentar del 17,4% al 22,1% en homes i del 15,9% al 18% en dones entre el 2006 i el 2016. És més, l'obesitat mòrbida va augmentar d'una manera encara més important passant del 0,53% al 0,87% en homes i del 0,98% a l'1,39% en dones en el mateix període (7). Tot això provoca un sobrecost mèdic directe de 1.950.000.000 euros/any a Espanya. No només això, una altra dada també inquietant és que les prediccions indiquen que l'obesitat seguirà augmentant en els pròxims anys. De fet, s'estima que al 2030 el 28,7% d'homes i el 20,8% de dones tindran obesitat mentre que l'1,34% d'homes i l'1,98% de dones tindran obesitat mòrbida. En aquest context, el sobrecost s'estima podria arribar a ser d'uns 3.000.000.000 euros/any (7)..

1.1.2. Fisiopatologia de l'obesitat

L'obesitat és una malaltia complexa de causa multifactorial en la que una varietat de factors ambientals actuen sobre un subjecte genèticament o epigenètica susceptible modificant-li la resposta a l'excés calòric (8).

Inicialment, a causa d'un desequilibri energètic, s'observa una acumulació perifèrica de teixit adipós. Al mateix temps, s'inicia un estat inflamatori de baix grau i una alteració de l'homeòstasi sistèmica però que no s'associa a alteracions metabòliques. No obstant, l'acumulació de greix implica l'aparició de les primeres alteracions funcionals com l'estrès articular, la MRGE o la SAHS. Aquesta fase i les complicacions esmentades es consideren totalment reversibles amb la pèrdua de pes.

L'acumulació persistent de greix afavoreix el dipòsit de "greix ectòpic" incloent fetge, múscle i greix visceral. El dipòsit ectòpic de greix juga un paper fonamental en el desenvolupament de les alteracions metabòliques (9) ja que provoca lipotoxicitat que altera la funció del teixit adipós i dels òrgans afectats. La lipotoxicitat afavoreix l'augment de les adipoquines i citoquines inflamatòries i l'alteració del metabolisme dels triglicèrids i dels hidrats de carboni que promouen la resistència a la insulina i un augment de l'estrès oxidatiu. Tot això, predisposa a l'aparició de comorbiditats, com la DM2, la hipertensió arterial i la dislipèmia. Per tant, globalment, la distribució del greix és més determinant que la quantitat de greix en el desenvolupament de malalties associades a l'obesitat. Aquesta fase i les seves complicacions segueixen sent reversibles amb la pèrdua de pes.

Finalment, el dipòsit crònic de greix, la contínua lesió dels òrgans i teixits per la lipotoxicitat i la persistència de les comorbiditats associades condiciona un grau de fragilitat en aquests pacients que es manifesta amb una variable incapacitat per les activitats de la vida diària secundària a les limitacions funcionals pròpies de l'obesitat, en un major risc d'esdeveniments cardiovasculars i en una taxa de mortalitat més elevada. Malauradament, els resultats d'aquestes complicacions majors no són reversibles.

El reconeixement de les condicions reversibles i la prevenció de complicacions majors són essencials per la recuperació de la qualitat de vida.

1.1.3. Comorbiditats associades a l'obesitat

En les últimes dècades, les comorbiditats associades a l'obesitat han suscitat un gran interès. L'obesitat ha demostrat estar implicada en el desenvolupament de comorbiditats com la DM2, la hipertensió arterial i la dislipèmia a més del FGNA, algunes alteracions hormonals com l'hipotiroïdisme, la SAHS, l'osteoartritis, el càncer i la malaltia cardiovascular. De fet, és difícil trobar una patologia que no augmenti la seva prevalença o que no empitjori amb l'aparició de l'obesitat (1,10).

Comparats amb els adults amb normopès, aquells amb obesitat mòrbida presenten més RR de patir diabetis (RR: 7,37), hipertensió arterial (RR: 6,38), hipercolesterolèmia (RR: 1,88), asma (RR: 2,72), artrosi (RR: 4,41) i mala qualitat de vida (RR: 4,19) (11). En conjunt, l'obesitat és responsable de l'increment de la mortalitat de causa cardiovascular i càncer. En un estudi de seguiment amb 1,46 milions d'adults, es va estimar que per cada 5 punts d'increment d'IMC per sobre de 25 kg/m² hi ha un augment del 30% del risc de mort per qualsevol causa, del 40% de mortalitat de causa cardiovascular o del 60-120% de desenvolupar diabetis, malaltia renal o hepàtica (12).

1.1.4 La cirurgia bariàtrica com a tractament de l'obesitat

El tractament de l'obesitat és un repte. Actualment les opcions de tractament inclouen per una banda el tractament convencional amb canvis en l'estil de vida i/o farmacoteràpia i per una altra la cirurgia bariàtrica.

El tractament inicial de l'obesitat és el tractament convencional. No obstant, aquest té una eficàcia limitada. Aconsegueix una pèrdua ponderal poc significativa entorn el 4-8% a curt-mig termini i sol fracassar a l'hora de mantenir-la a llarg

termini (13). La cirurgia bariàtrica és l'únic tractament que ha demostrat una pèrdua de pes significativa a curt, mig i llarg termini junt amb una millora substancial de les comorbiditats en persones amb obesitat greu (14,15).

El 1991 el National Institute of Health d'Estats Units va establir els criteris de cirurgia bariàtrica pel tractament de l'obesitat ja que els resultats obtinguts amb les diferents tècniques quirúrgiques superaven els riscos quirúrgics de la intervenció. El grup va concloure que els pacients amb un IMC entre 35,0 i 39,9 kg/m² amb una comorbiditat relacionada amb l'obesitat o els pacients amb un IMC ≥ 40 kg/m² eren candidats a cirurgia bariàtrica (15). Un criteri adicional era el fracàs del tractament mèdic per perdre pes i sempre que no hi haguessin contraindicacions. Aquests criteris s'han interpretat de manera variable durant tots aquests anys però s'han mantingut en la seva essència fins l'actualitat (16).

La selecció dels pacients candidats a cirurgia bariàtrica i la indicació del tipus de tècnica quirúrgica s'ha de realitzar per part d'un equip multidisciplinar que inclogui professionals mèdics, cirurgians, psiquiatres i nutricionistes i l'operació ha de ser realitzada per un cirurgià amb una àmplia experiència en el camp de la cirurgia bariàtrica. S'ha de tenir en compte també les preferències del pacient, el patró alimentari, l'IMC, l'edat, les comorbiditats associades i el risc quirúrgic.

1.1.4.1 Tècniques de cirurgia bariàtrica

Existeixen diferents tècniques de cirurgia bariàtrica amb diversos efectes sobre el pes i les comorbiditats segons els canvis anatòmics i fisiològics que produeixen. A més, aquestes tècniques també difereixen en la seva reversibilitat i taxa de complicacions. Les tècniques quirúrgiques més freqüentment realitzades en l'actualitat són el BGYR i la GT (1).

El BGYR s'ha considerat la tècnica gold standard de cirurgia bariàtrica durant molts anys per la seva eficàcia i la baixa taxa de complicacions. Es tracta d'una tècnica que combina la restricció gàstrica mitjançant una gastroplàstia i la

malabsorció mitjançant el bypass del duodè i la part proximal de jejú. Es crea un sac gàstric d'aproximadament 25 ml distal a la unió gastroesofàgica i s'escurça l'intestí mitjançant una gastrojejunostomia que genera una nansa biliar de 50 cm aproximadament i una nansa alimentària de 150 cm aproximadament. La nansa comuna és on els sucus gàstrics es barregen amb el menjar convertint-lo en nutrients absorbibles. Quant més curta és la nansa comuna, major és l'efecte malabsortiu.

Per la seva banda, la GT va ser plantejada inicialment com un primer pas quirúrgic en pacients amb obesitat extrema ($IMC \geq 50\text{kg/m}^2$) per posteriorment realitzar una tècnica malabsortiva amb menor risc quirúrgic. Ara bé, els estudis han demostrat resultats similars al BGYR en quant a pèrdua de pes i millora de comorbiditats pel que actualment s'utilitza com a tècnica única en tots els rangs d'obesitat en els que la cirurgia bariàtrica està indicada (17). De fet, en els últims anys la GT ha guanyat popularitat per la seva simplicitat, eficàcia i seguretat i a Europa és la tècnica quirúrgica més utilitzada (18,19). Tècnicament, es tracta d'un procediment restrictiu irreversible que resseca longitudinalment el 80% del cos i el fundus de l'estómac convertint-lo en un tub llarg i estret que recorre la curvatura menor.

1.1.4.2. Pèrdua de pes després de la cirurgia bariàtrica

Els estudis que comparen la pèrdua de pes després de la cirurgia bariàtrica amb el tractament convencional a curt termini es resumeixen en el meta-anàlisi de Ribaric G et al. (20) que inclou assaigs clínics i estudis de cohorts amb un temps de seguiment de $17,3 \pm 5,7$ mesos. El tractament convencional inclou des del tractament habitual pel metge de família a intervencions dietètiques intenses amb dietes molt baixes en calories i programes d'activitat física intensa. Els resultats mostren que, independentment de la tècnica utilitzada, la cirurgia bariàtrica aconsegueix millors resultats que les intervencions no quirúrgiques. De forma global, el %EPP va ser del 75,3% (rang 57,2-94,6%) per a la cirurgia bariàtrica vs. 11,3% (rang 5,7-29,8%) per al tractament convencional. Múltiples

assajos clínics aleatoritzats han demostrat que els pacients perden més pes a mig termini (5 anys) després de la cirurgia bariàtrica comparat amb el tractament convencional (diferència mitja -26kg (95% interval de confiança -31 a-21); $p < 0,001$) (21).

No hi ha assajos clínics aleatoritzats que comparin la cirurgia bariàtrica amb el tractament convencional a llarg termini (10 anys o més), però hi ha dades d'estudis observacionals sobre els seus efectes a llarg termini. L'estudi de cohorts SOS (22) va incloure 2010 pacients intervinguts de cirurgia bariàtrica (BGYR, banda gàstrica i gastroplàstia vertical anellada) i un grup de 2037 subjectes emparellats per a 18 variables que van rebre atenció mèdica habitual. Els subjectes intervinguts van perdre un 16,1% del seu pes inicial als 10 anys després de la cirurgia; mentre que en el grup no quirúrgic, als 10 anys havien guanyat un 1,6% del pes. Quan s'analitzava el subgrup de pacients intervinguts de BGYR, que representaven el 13% dels individus quirúrgics, en el moment nadir havien perdut el 32% del pes i després de 10 anys el 25% (23). En referència a la GT, es tracta d'una tècnica més recent pel que hi ha pocs estudis a mig i llarg termini. Una revisió sistemàtica mostra un %EPP del 58.4% als 5 anys després de la GT (24).

Els estudis que comparen el BGYR i la GT mostren resultats similars entre les dues tècniques. S'han realitzat dos assajos clínics aleatoritzats comparant la pèrdua de pes entre les dues tècniques als 5 anys després de la cirurgia bariàtrica. Tots dos assaigs van establir els resultats de la pèrdua de pes com a objectius principals i no van trobar diferències clínicament significatives. Per una banda, l'assaig clínic SM-BOSS realitzat per Peterli R et al. (25), va incloure 217 pacients amb una edat mitjana de 45,5 anys i un índex de massa corporal mitjà de 43,9 kg/m². Aquest estudi no va observar diferències estadísticament significatives en quant al percentatge de pèrdua d'excés d'IMC entre les dues tècniques als 5 anys: 68,3% pel BGYR i 61,1% per la GT ($p = 0.22$). D'altra banda, l'estudi SLEEVEPASS realitzat per Salminen P et al. (26) va aleatoritzar 240 pacients amb una edat mitjana de 48 anys i un índex de massa corporal mitjà de 45,9 kg/m²; d'aquests, 193 (80,4%) van completar el seguiment a 5 anys. En aquest

estudi, el %EPP als 5 anys va ser significativament més elevat en els pacients intervinguts de BGYR; no obstant, es va considerar clínicament no significatiu ja que no es van complir els criteris d'equivalència establerts en el disseny de l'estudi.

La cirurgia bariàtrica indueix una pèrdua de pes amb almenys tres fases ben definides. A la primera fase hi ha una pèrdua inicial ràpida i substancial de pes, que dura de mitja de 12 a 18 mesos. Després d'aconseguir el nadir de pes, la segueix una segona fase de manteniment de la pèrdua ponderal. Tot i que l'objectiu en aquesta última fase és mantenir la pèrdua de pes, sovint es produeix una tercera fase amb recuperació en un percentatge variable de la pèrdua de pes que finalment va seguida d'una estabilització del pes perdut a llarg termini (27).

1.1.4.3 Efectes de la cirurgia bariàtrica sobre les comorbiditats associades a l'obesitat

Durant l'última dècada, el nombre de procediments de cirurgia bariàtrica realitzats a tot el món ha augmentat considerablement (28). Aquest augment no és degut només a l'increment de la prevalença global d'obesitat, sinó també per la creixent evidència dels beneficis per a la salut associats a la cirurgia bariàtrica més enllà de la pèrdua de pes (22).

La cirurgia bariàtrica ha demostrat també ser més eficaç per millorar les comorbiditats associades a l'obesitat fins al punt que aquestes entrin en remissió (entès com a normalització dels paràmetres que defineixen la comorbiditat, sense necessitat de medicació específica) (21,29) i per disminuir la mortalitat (22) en pacients amb obesitat comparat amb el tractament convencional.

La DM2 és la comorbiditat associada a l'obesitat més estudiada en el context de la cirurgia bariàtrica seguida de la resta de comorbiditats relacionades amb la síndrome metabòlica com la dislipèmia i la hipertensió arterial (23,29). Els assajos clínics aleatoritzats amb 2 anys de seguiment (21) mostren que la cirurgia

aconsegueix una taxa de remissió de la DM2 22 vegades superior al tractament convencional i que l'HbA1c es redueix un 2% després de la cirurgia i només un 0.5% amb el tractament mèdic. La cirurgia bariàtrica també ha demostrat ser superior en la remissió de la síndrome metabòlica, en la disminució del nivell de triglicèrids i en l'augment de les concentracions de c-HDL comparat amb el tractament convencional. A més, els pacients intervinguts tenen menys necessitat de tractament mèdic per la DM2 o altres malalties cardiovasculars. El metaanàlisi de Buchwald H et al. (29), al 2004, tenia com objectiu determinar l'impacte de la cirurgia bariàtrica sobre el pes i les comorbiditats associades. Inclou 1846 pacients d'estudis que se centraven en la remissió de DM2 amb un temps de seguiment de 6 a 36 mesos i va mostrar una taxa de resolució de la DM2 del 76,8% (IC95% 70,7 – 82,9%) i una taxa de milloria que globalment era del 86% (IC95% 78,4-93,7%). En un segon metaanàlisi de Buchwald H et al., es va valorar la resolució de la DM2 segons el temps de seguiment dels estudis, així en els que tenien menys de 2 anys la taxa de resolució de la DM2 va ser del 82% mentre que en els estudis amb més de 2 anys va ser del 62%, mostrant que amb el temps aquest percentatge s'atenua (30). A llarg termini, comptem amb les dades de l'estudi SOS (22). Als 2 anys de la cirurgia la taxa de resolució de la DM2 va ser del 72%; però en el seguiment a 10 anys, la meitat dels pacients que havien experimentat la resolució als 2 anys, van patir una recurrència de la mateixa. Altrament, la cirurgia es va associar amb una major disminució de la mortalitat per qualsevol causa (HR = 0,71; p <0,001), càncer i malaltia cardiovascular comparat amb el grup control. A més, la incidència de DM2 també era menor en els pacients intervinguts, la cirurgia bariàtrica va disminuir el risc de DM2 el 96%, 84% i 78% als 2, 10 i 15 anys respecte el tractament convencional. Els resultats van ser similars per la resta de factors de risc cardiovascular com la dislipèmia o la hipertensió arterial i també es va observar una disminució en les taxes de resolució a mig i llarg termini (22). Per tant, està clar que la cirurgia bariàtrica aconsegueix millors resultats que el tractament no quirúrgic en la resolució de les comorbiditats, però amb el temps aquests resultats es van atenuant, probablement en relació al reguany ponderal (31).

Tradicionalment, la milloria en les comorbiditats s'ha atribuït a la pèrdua de pes aconseguida per la restricció de la ingesta d'aliments, la malabsorció dels nutrients ingerits, o ambdues; al disminuir l'excés d'adipositat en els sistemes homeostàtics del nostre organisme. En aquest sentit, la taxa de resolució d'algunes comorbiditats com la hipertensió arterial és proporcional a la pèrdua ponderal. No obstant, l'efecte de la cirurgia bariàtrica sobre altres comorbiditats és diferent; per exemple la DM2 té taxes de resolució molt elevades que ocorren quan encara no s'han aconseguit pèrdues ponderals significatives (29). Actualment se sap que el tracte gastrointestinal regula el pes corporal i l'homeòstasi de la glucosa. Múltiples estudis han demostrat que la cirurgia bariàtrica modifica la fisiologia intestinal provocant canvis en els nivells d'hormones intestinals i altres factors reguladors de l'homeòstasi. Aquestes alteracions juguen un paper fonamental en els efectes metabòlics de la cirurgia més enllà de la pèrdua de pes (32).

En resum, la cirurgia bariàtrica es considera el tractament més eficaç per a l'obesitat greu i l'obesitat amb comorbiditats ja que, a part de la reducció de pes, aporta un benefici per a la salut dels pacients incloent una disminució en la mortalitat i una milloria significativa en algunes comorbiditats com la diabetis, la hipertensió i la dislipèmia entre d'altres (13).

Tot i l'extensa evidència científica que avala l'ús de la cirurgia bariàtrica per millorar o resoldre les comorbiditats prèviament descrites, manca informació sobre el seu efecte en altres comorbiditats, tant metabòliques com hormonals, més recentment relacionades amb l'obesitat. En aquest sentit, el FGNA o l'hipotiroïdisme primari són comorbiditats amb una prevalença molt més elevada en la població obesa comparat amb la població general pel que resulta interessant avaluar l'efecte de la cirurgia bariàtrica sobre elles ja que si es demostra un benefici aportaria una valor terapèutic substancial.

Un altre aspecte que ha estat escassament estudiat en el camp de la cirurgia bariàtrica és el del pacient amb obesitat sense comorbiditats associades, anomenat obès metabòlicament sa. Tot i que habitualment l'obesitat s'associa als

trastorns que defineixen la síndrome metabòlica, aquestes alteracions metabòliques i cardiovasculars es distribueixen de forma desigual entre les persones amb obesitat (33,34). En concret, existeix un subconjunt de pacients amb obesitat, que no pateixen en el període d'estudi les anomalies esmentades anteriorment malgrat tenir un excés de teixit adipós (33). Tenint en compte els clars beneficis de la cirurgia bariàtrica sobre les comorbiditats associades a l'obesitat, és objecte de debat fins a quin punt la cirurgia és una opció efectiva pel que fa als efectes metabòlics i cardiovasculars en aquests pacients sense comorbiditats associades i fins i tot se'n podria qüestionar la seva indicació.

1.2. Tiroide

L'obesitat, com ja s'ha comentat, es relaciona amb múltiples comorbiditats que afecten diferents funcions de l'organisme, incloent alteracions hormonals i, en concret, de la funció tiroïdal. La patogènia dels trastorns tiroïdals és parcialment desconeguda però inclou la disfunció del sistema immunitari, agents ambientals i factors genètics. L'hipotiroïdisme primari, definit com un augment dels nivells circulants de TSH amb o sense alteració dels nivells de tiroxina, és la patologia endocrina més freqüent en persones amb obesitat. S'estima que el 19% de les persones amb obesitat tenen hipotiroïdisme clínic o subclínic i tenen una probabilitat augmentada de requerir tractament hormonal substitutiu amb LT4 (35,36). En aquest sentit, un metaanàlisi mostrà que la població obesa té un 86% més de risc de patir hipotiroïdisme que la població amb normopes (OR=1.86; 95%IC 1.63-2.11, $P < 0.001$) (37). De fet, alguns estudis han demostrat una correlació positiva entre l'obesitat i els valors plasmàtics de TSH (38,39). A més, s'han observat canvis en els nivells de TSH i d'hormones tiroïdals quan aquests pacients perden pes (40,41).

Les hormones tiroïdals s'encarreguen de controlar la ingesta alimentària i la despesa energètica corporal de manera que l'hipotiroïdisme pot induir l'obesitat o dificultar la pèrdua de pes quan l'obesitat ja està establerta. No obstant, aquesta relació entre obesitat i malaltia tiroïdal sembla ser bidireccional ja que l'eix tiroïdal regula el teixit adipós i, a la vegada, el teixit adipós modifica l'eix tiroïdal. Els mecanismes pels quals l'obesitat influeix en el risc de patir trastorns de la tiroide no es coneixen en profunditat però s'ha proposat que hi intervindrien factors associats amb la lipotoxicitat com les citoquines proinflamàtoies o la leptina que alterarien la captació de iode per part de les cèl·lules tiroïdals, augmentarien la permeabilitat dels vasos sanguinis de la glàndula, modularien l'expressió de les deiodinases i afavoririen l'autoimmunitat (42).

La cirurgia bariàtrica pot produir canvis en els requeriments de LT4 en els pacients amb obesitat (43) potencialment per diferents mecanismes. Alguns d'aquests estan relacionats amb els canvis anatòmics i fisiològics després de la

cirurgia bariàtrica que poden modificar significativament l'absorció de fàrmacs i nutrients (44). En primer lloc, la LT4 s'absorbeix principalment en el jejú i la primera part de l'ili (45). Per tant, seria esperable un canvi en la seva absorció després de la cirurgia bariàtrica, i en concret després del BGYR que modifica la part superior de l'intestí prim. El fet de saltar-se la part superior de l'intestí prim escurça el temps de trànsit intestinal, i redueix l'àrea de superfície intestinal efectiva disponible per a la permeabilitat del fàrmac; disminuint d'aquesta manera la probabilitat de completar la seva dissolució i absorció. En segon lloc, les sals biliars i altres secrecions biliopancreàtiques contribueixen a la solubilitat dels fàrmacs lipòfils com la LT4, i després del BGYR, aquestes secrecions només estan disponibles a la nansa comuna a la part inferior de l'intestí prim. En tercer lloc, un pH gàstric baix d'aproximadament 1 afavoreix la dissolució exitosa de la LT4. No obstant, després de la cirurgia bariàtrica, el pH gàstric augmenta significativament pel menor contingut de cèl·lules parietals en el sac gàstric postquirúrgic, pel tractament profilàctic amb IBPs que segueixen la majoria de pacients intervinguts i, en el cas de les cirurgies derivatives com el BGYR, també per l'anastomosi gastrojejunal i la manca d'esfínter pilòric efectiu que permet que el contingut intestinal i gàstric es barrejin (44). A més, els pacients han de prendre suplementes de vitamines i minerals com el ferro i el calci que formen complexos insolubles amb el fàrmac i també dificulten la correcta absorció de LT4 (46). Tots aquests mecanismes comporten un potencial deteriorament en l'absorció de LT4 després de la cirurgia bariàtrica.

Un altre factor seria la pèrdua de pes. Així, el pes corporal s'utilitza freqüentment per estimar la dosi de LT4 necessària en un pacient amb la funció tiroïdal disminuïda, per tant, la pèrdua de pes ocasionada per la cirurgia bariàtrica conduiria a un descens dels requeriments de LT4. Concretament, alguns estudis han demostrat que la dosi de LT4 es correlaciona amb la massa magra de l'individu i no amb la massa grassa (47,48). Altres estudis suggereixen que la pèrdua de pes contribueix a una millor absorció de la LT4, per una millora en la farmacocinètica del fàrmac. També cal tenir en compte que la LT4 és un fàrmac lipòfil amb un gran volum de distribució al teixit adipós. Atesa la disminució del volum de distribució amb la pèrdua de pes, seria esperable que la seva

biodisponibilitat augmentés. A més, amb la pèrdua de pes, la conversió de T4 a T3 és més eficient (49) i també hi ha una disminució dels nivells de leptina que pot provocar una disminució en la secreció de TSH, la qual cosa conduiria a una disminució de la dosi requerida de LT4 després de la cirurgia bariàtrica (50).

La LT4 és un fàrmac amb una finestra terapèutica molt estreta pel que petits canvis en els seus nivells poden suposar alteracions de la TSH amb conseqüències clíniques significatives. Per això, és imprescindible un correcte ajustament de la dosi de LT4 després de la cirurgia bariàtrica. No obstant, hi ha pocs estudis que avaluïn els canvis en els requeriments de LT4 comparant el BGYR i la GT. És més, tot i ser una situació relativament freqüent a la pràctica clínica diària, no hi ha recomanacions específiques que orientin en el maneig de la teràpia tiroïdal substitutiva després de la cirurgia bariàtrica.

1.3. Fetge gras no alcohòlic

El FGNA ha esdevingut la principal causa de disfunció hepàtica al món (51) i està estretament relacionat amb l'obesitat i la síndrome metabòlica. Es defineix com un augment >5% del contingut de lípid en els hepatòcits. Engloba un ampli espectre de condicions clíniques amb diferents nivells de gravetat que inclouen l'esteatosi simple quan >66% dels hepatòcits presenten un augment del contingut lipídic, l'EHNA quan l'esteatosi es combina amb inflamació i lesió dels hepatòcits; i pot progressar cap a fibrosi, cirrosi i, fins i tot, carcinoma hepatocel·lular (52).

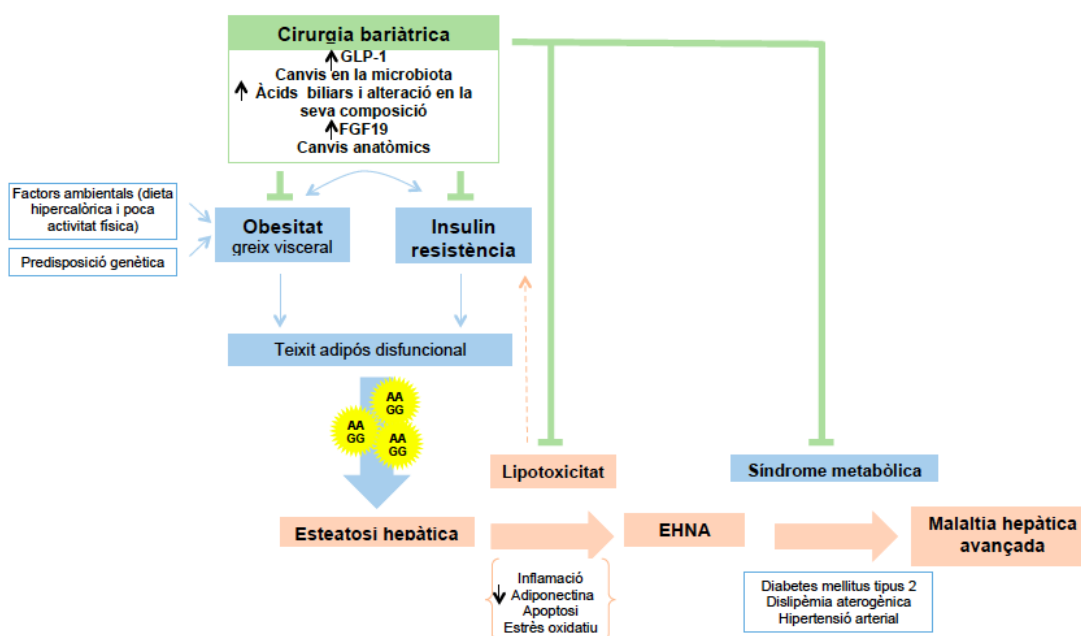
Des d'un punt de vista epidemiològic, la prevalença de FGNA ha augmentat en paral·lel a l'epidèmia de l'obesitat, passant del 15% al 2005 al 25% al 2010. És més, el 90% dels pacients amb obesitat mòrbida presenten FGNA, una taxa clarament superior a l'observada en la població general (53). En aquest sentit, Li et al. descriuen en un metanàlisi un risc 3.5 vegades superior de desenvolupar FGNA en persones amb obesitat comparat amb persones amb normopès i una associació positiva entre l'IMC i el risc de FGNA (risc relatiu (RR): 1,2; 95% IC: 1,1-1,3 per 1-unitat d'increment en l'IMC) (54).

Tanmateix, el vincle entre el FGNA i la síndrome metabòlica és complex i bidireccional. De fet, el FGNA és causa i conseqüència de la síndrome metabòlica i per això des de fa uns anys se'l considera la manifestació hepàtica de la síndrome metabòlica (55).

La progressió de la malaltia és imprevisible; un 20% dels pacients evolucionen ràpidament a EHNA i un 5% d'aquests desenvolupen fibrosi, el 80% restant sol tenir una progressió més lenta (51). És important destacar que la probabilitat de desenvolupar EHNA i fibrosi hepàtica és molt més alta en pacients amb obesitat que en pacients amb normopès i també augmenta en paral·lel al número de comorbiditats de la síndrome metabòlica que presenta el pacient (51). Aquesta associació és crucial ja que els estadis més avançats de la malaltia comporten taxes de mortalitat més elevades, sobretot per malaltia cardiovascular (56).

L'inici i progressió del FGNA, al igual que l'obesitat, és multifactorial incloent factors genètics, epigenètics i ambientals. La resistència a la insulina junt amb l'excés de teixit adipós i, en concret, de teixit adipós visceral son els estímuls inicials que impulsen la lipòlisi i l'alliberació d'àcids grassos lliures provocant l'acumulació de triglicèrids al fetge que substitueixen el teixit hepàtic normal per fetge gras. Si l'esteatosi hepàtica no es tracta a temps, la lipotoxicitat del teixit adipós visceral disfuncional afavoreix l'estrès oxidatiu i altera la secreció de citoquines proinflamatòries (com IL-1, IL-6 i FNT α) i d'adipoquines (com la leptina i l'adiponectina). Aquestes alteracions promouen la infiltració del teixit hepàtic per cèl·lules immunitàries provocant la mort d'hepatòcits i la inflamació hepàtica amb la conseqüent evolució de la malaltia cap a EHNA. Novament, si la inflamació hepàtica es perllonga en el temps apareix la fibrogènesi en un subgrup de pacients que pot evolucionar cap a cirrosi o inclús carcinoma hepatocel·lular (57) (Figura 1).

Figura 1. Fisiopatologia del FGNA i la seva relació amb l'obesitat. Es representen amb línies verdes els mecanismes pels quals la cirurgia bariàtrica millora el FGNA.



AA/GG: àcids grassos lliures; FGNA: fetge gras no alcohòlic; EHNA: esteatohepatitis no alcohòlica; GLP-1: peptid similar al glucagó-1; FGF19: factor de creixement dels fibroblasts 19. Adaptada de Julia H et al (57).

1.3.1. Diagnòstic de FGNA

El FGNA es tracta d'un diagnòstic d'exclusió en el que s'han de descartar causes secundàries incloent fàrmacs esteatogènics, altres malalties hepàtiques cròniques com hepatitis víriques o autoimmunitàries i la ingesta d'alcohol diària ≥ 30 g en homes i ≥ 20 g en dones. El mètode diagnòstic d'elecció és la biòpsia hepàtica, no obstant, es tracta d'una tècnica cara, invasiva i que associa riscos com el sagnat (58).

A la pràctica clínica habitual, s'utilitzen tècniques radiològiques i marcadors bioquímics pel diagnòstic i seguiment del FGNA.

Pel diagnòstic d'esteatosi tradicionalment s'ha utilitzat en primer lloc l'ecografia al ser una tècnica accessible i econòmica. No obstant, la seva sensibilitat disminueix força si l'esteatosi afecta $<20\%$ dels hepatòcits i perd sensibilitat en pacients amb obesitat mòrbida (58). L'elastografia és una tècnica també freqüentment utilitzada a la pràctica clínica pel diagnòstic i seguiment de l'esteatosi i la fibrosi hepàtiques. Tot i que hi ha estudis amb resultats prometedors que posicionen l'elastografia com un tècnica que podria substituir a la biòpsia hepàtica en pacients amb obesitat greu (59), manquen estudis més robustos per establir l'elastografia com a tècnica d'elecció en el camp de la cirurgia bariàtrica (57).

Els nivells sèrics elevats d'ALT i GGT es consideren biomarcadors fiables de FGNA (60,61). L'ALT i la GGT s'associen amb lesió i inflamació dels hepatòcits i amb un augment de l'estrès oxidatiu dins dels mitocondris dels hepatòcits, respectivament (60). La GGT també està estretament relacionada amb la resistència a la insulina i la tolerància anormal a la glucosa (62–66). Els nivells dels enzims hepàtics solen ser normals en pacients amb esteatosi simple i aquests augmenten en pacients amb EHNA. A mesura que la malaltia avança cap a la fibrosi, la disminució en la inflamació s'associa amb nivells més baixos d'enzims en sang, tot i que solen ser més alts que en l'esteatosi simple (62,64). En aquest sentit, hi ha un 11-30% dels pacients amb diagnòstic histològic de FGNA que presenten nivells d'enzims hepàtics normals, aquests pacients solen

trobar-se en fases molt inicials de la malaltia o en fases avançades de fibrosi, quan no hi ha una inflamació significativa (67).

Pel diagnòstic de la fibrosi, s'han desenvolupat múltiples tests serològics que usen paràmetres clínics i bioquímics fàcils d'obtenir. Un dels més coneguts és el NFS amb una sensibilitat del 82% i una especificitat del 98% que ha sigut validat en una meta-anàlisi (68) i en cohorts de pacients amb obesitat amb indicació de cirurgia bariàtrica (69,70). A més, el seu ús està recomanat per l'EASL per descartar fibrosi hepàtica avançada i pel seguiment dels pacients amb FGNA (71).

El NFS es calcula amb la fórmula descrita per Angulo P et al (72).

$$\text{NFS} = -1.675 + 0.037 \times \text{edat (anys)} + 0.094 \times \text{IMC (kg/m}^2\text{)} + 1.13 \times \text{intolerància a la glucosa/diabetis (si = 1, no = 0)} + 0.99 \times \text{ratio AST/ALT} - 0.013 \times \text{plaquetes (x10}^9\text{/L)} - 0.66 \times \text{albúmina (g/dL)}.$$

Un valor < -1,455 es considera un risc baix de fibrosi avançada, un valor entre -1,455 i 0,675 es considera un valor indeterminat de fibrosi avançada i un valor > 0,675 es considera una risc alt de fibrosi avançada.

1.3.2. Tractament de FGNA

Malgrat l'alta prevalença de FGNA a tot el món i la morbimortalitat associada, no hi ha cap fàrmac específicament aprovat pel seu tractament. En conseqüència, el tractament del FGNA està dirigit a reduir els factors de risc metabòlics modificables i, per tant, la recomanació inicial de les principals societats científiques per al tractament del FGNA inclouen l'abordatge de l'obesitat mitjançant canvis en l'estil de vida (dieta i exercici) i el control de les comorbiditats associades com la hipertensió arterial, la dislipèmia i la DM2 (9,16,73). Cal tenir en consideració, però, que s'ha proposat que es necessita una pèrdua de pes $\geq 3\%$ per millorar l'esteatosi, $\geq 5\%$ per millorar la inflamació i $\geq 10\%$ per millorar la fibrosi (74); i que una pèrdua de pes $\geq 10\%$ amb tractament convencional és difícil d'aconseguir i sobretot difícil de mantenir (22).

Actualment, està ben establert que la cirurgia bariàtrica és l'estratègia terapèutica més eficaç per als pacients amb obesitat mòrbida. L'evidència científica disponible ha demostrat amb escreix que la cirurgia bariàtrica proporciona una pèrdua de pes significativa i una millora en les comorbiditats relacionades amb l'obesitat, que a la vegada estan implicades en la patogènia del FGNA, de manera sostinguda i a llarg termini (21,29) pel que tindria un efecte sinèrgic sobre els diferents factors de risc implicats en l'inici i progressió del FGNA. En concret, s'han descrit efectes de la cirurgia bariàtrica en vies metabòliques relacionades amb el control glucèmic i lipídic, canvis en les hormones intestinals, en la motilitat gastrointestinal, en els àcids biliars; i tots aquests mecanismes estarien implicats en la milloria del FGNA (57) (Figura 1). Per tot això, la cirurgia bariàtrica es postula com un tractament efectiu pel FGNA a mig i llarg termini.

De fet, múltiples estudis de cohorts han demostrat que la cirurgia bariàtrica condueix a una milloria histològica i bioquímica del FGNA sobretot a curt termini (66,75–78) ja que els estudis a mig termini són més escassos i no han inclòs pacients intervinguts de GT (Taula 3). A més, tot i que disposem d'estudis a curt termini que avaluen l'efecte de la cirurgia bariàtrica sobre el FGNA utilitzant scores predictius com el NFS (79–87) no disposem d'estudis utilitzant aquest score a mig termini (Taula 4).

En conseqüència, tot i l'evidència disponible, donat l'escàs nombre d'estudis a mig termini junt amb la manca d'estudis que incloguin pacients intervinguts amb GT i l'absència d'assajos clínics aleatoritzats, la indicació de cirurgia bariàtrica en els pacients obesos amb FGNA segons les diferents guies clíniques publicades és ambigua (56).

Taula 3. Estudis que avaluen l'efecte de la cirurgia bariàtrica sobre el FGNA a mig termini

Autor, País	Any	Seguiment	n	Tècnica	Pes inicial	Pèrdua de pes	Biòpsia	Enzims hepàtics
Schneck A et al., França	2016	55 mesos	9	BGYR	IMC 42 kg/m ²	IMC 27,1 kg/m ²	Milloria esteatosi	Descens ALT
Caiazzo R et al., França	2014	5 anys	1236	BGYR, BG	IMC 49,8 ± 8,2 kg/m ²	IMC 38,5 ± 8,6 kg/m ²	Milloria esteatosi i EHNA	Descens ALT, AST, GGT, FA
Mathurin P et al., França	2009	5 anys	381	BJI, BGYR, BG	IMC 50 ± 7,8 kg/m ²	IMC 39 ± 8,2 kg/m ²	Milloria esteatosi i EHNA. Augment fibrosi	Descens ALT, GGT
Alexandrides T et al., Grècia	2007	5 anys	137	DBP, BGYR	IMC 46,1 ± 2,9 kg/m ²	IMC 32,6 ± 5,6 kg/m ²	x	Descens AST, ALT, GGT
Meinhardt N et al., Brasil	2006	67 ± 42.88 mesos	25	BJI	IMC 52,8 ± 7,5 kg/m ²	IMC 35,7 ± 7,5 kg/m ²	No canvis en esteatosi, EHNA ni fibrosi	No canvis en AST, ALT, GGT
Kral J et al., Canadà	2004	74 mesos	104	DBP	IMC 47 ± 8,4 kg/m ²	IMC 31 ± 7,9 kg/m ²	Milloria EHNA i fibrosi	Descens AST, ALT, FA, GGT

BJI: bypass jejuno-ileal, BG: banda gàstrica, DBP: derivació biliopancreàtica, BGYR: bypass gàstric en Y-de-Roux; IMC: índex de massa corporal, EHNA: esteatohepatitis no alcohòlica

Taula 4. Estudis que avaluen l'efecte de la cirurgia bariàtrica sobre el FGNA utilitzant el NFS

Autor, País	Any	Seguiment	n	Tècnica	Pes inicial	Pèrdua de pes	NFS inicial	NFS final
Jagtap N et al., Índia	2021	1 any	26	GVE	Pes 99,43 ± 21,89 kg	%PPT 18,07	0,228 ± 1,00	-0,552 ± 1,16
Hempel F et al., Alemanya	2021	1 any	39	BGYR	IMC 51,94 (41,56-61,85) kg/m ²	IMC 32,64 (17,88- 54,37)	-0,24 (-3,01 – 2,78)	-2,36 (-5,44 – 0,4)
Hajifathalian K et al., Estats Units	2021	2 anys	118	GVE	IMC 40,00 ± 7,00 kg/m ²	%EPP 45,5 (38,1-52,8)	-1,13 ± 1,49	- 1,73
Espinet E et al., Espanya	2019	1 any	30	GVE Baló	IMC 38,22 ± 6,55 kg/m ²	%EPP 44,02 ± 20,1 %	-2,9 ± 1,02	-3,5 ± 0,95
Yeo S et al., Singapur	2019	1 any	192	BGYR GT BG	IMC 41,6 ± 7,98 kg/m ²	IMC 31,6 ± 6,20 kg/m ²	-1,27 ± 1,56	-2,00± 1,43
Koh Z et al., Singapur	2019	2 anys	174	GT	IMC 42,6 ± 8,32 kg/m ²	% PPT 27,1 ± 9,27	-1,19 ± 1,75	-1,71 ± 1,56
Jimenez L et al., Brasil	2018	3 anys	90	BGYR	IMC 35,7 ± 2,8 kg/m ²	IMC 27 ± 3,2 kg/m ²	1,12 ± 1,21	0,63 ± 1,16
Nickel F et al., Alemanya	2018	1 any	100	BGYR GT	IMC 48,6 ± 7,4 kg/m ²	IMC 34,1 ± 6,9 kg/m ²	-1,03 ± 1,51	-1,71 ± 1,30
Cazzo E et al., Brasil	2015	1 any	63	BGYR	IMC 37,4 ± 3,0 kg/m ²	IMC 26,5 ± 3,4 kg/m ²	1,14 ± 1,26	0,07 ± 1,03

NFS: NAFLD fibrosis score; GVE: gastroplàstia vertical endoscòpica; %PPT: percentatge de pèrdua de pes total; BGYR: bypass gàstric en Y-de-Roux; IMC: índex de massa corporal; %EPP: percentatge d'excés de pes perdut; BG: banda gàstrica

1.4. Obès metabòlicament sa

El concepte d'OMS descriu un subgrup de persones amb obesitat ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) que no presenten complicacions cardiometabòliques aparents com DM2, hipertensió arterial o dislipèmia en un moment determinat a diferència de l'OMM. Si el pacient presenta un $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$ sense alteracions cardiometabòliques associades se l'anomena OMMS per diferenciar-lo de l'OMMM.

No hi ha una definició estandarditzada d'OMS/OMMS però la més utilitzada és la que va proposar Wildman R et al. (88) basant-se en els criteris per definir la síndrome metabòlica del NCEP-ATP III en la cohort NHANES 2000-2004 (89): triglicèrids en plasma $\geq 150 \text{ mg/dl}$, c-HDL en sèrum $< 40 \text{ mg/dl}$ en homes o $< 50 \text{ mg/dl}$ en dones, pressió arterial sistòlica $\geq 130 \text{ mmHg}$ i pressió arterial diastòlica $\geq 85 \text{ mmHg}$, glucosa basal en sang $\geq 100 \text{ mg/dl}$, resistència a la insulina determinada pel HOMA-IR elevat, proteïna C reactiva $> 0.1 \text{ mg/l}$; o bé, tractament farmacològic per dislipèmia, diabetis o hipertensió o alguna manifestació de malaltia cardiovascular. Es considera OMS/OMMS aquell subjecte que presenta 0 o 1 d'aquests criteris.

La condició d'OMS és relativament comuna entre la població amb obesitat. A Europa, l'estudi "The Healthy Obese Project", va analitzar 10 cohorts de 7 països europeus diferents utilitzant els criteris de síndrome metabòlica aprovats pel NCEP-ATP III. La prevalença d'OMS va ser del 17% (rang 11,6 a 26,3%) (90). Pel que fa a la condició d'OMMS tampoc és infreqüent i s'estima que es troba en el 7-28% de les persones amb obesitat, la variabilitat en la prevalença ve donada sobretot per les diferències en les característiques dels pacients dels diferents estudis (91). En concret, la freqüència d'OMS/OMMS és especialment elevada en dones i pacients més joves (92).

Els pacients OMS/OMMS presenten una menor quantitat de greix ectòpic (menys greix visceral i hepàtic), menor grau d'inflamació sistèmica i una sensibilitat a la insulina normal comparat amb els pacients OMM/OMMM (92). Es tracta de subjectes que tenen la capacitat de respondre a l'excés d'energia corporal

reclutant adipòcits subcutanis sans i això els confereix una protecció relativa a les alteracions metabòliques associades a l'obesitat.

No obstant, aquest fenotip no és tan benigne com pot semblar ja que dades de grans estudis epidemiològics i metaanàlisis han demostrat que els subjectes OMS tenen un risc augmentat de malaltia cardiovascular (93), DM2 (94), insuficiència cardíaca i mortalitat per totes les causes comparat amb pacients amb normopès metabòlicament sans (95,96). Resulta interessant destacar el Nurse's Health Study, amb un seguiment de 30 anys i que va incloure més de 90000 participants, en el que les dones OMS tenien un 57% més risc de patir malaltia cardiovascular que les dones amb normopès (97).

És més, la salut metabòlica no és una condició estable (98). En aquest sentit, en una metaanàlisi de 12 estudis que incloïa més de 5.900 individus amb un seguiment de 3 a 10 anys, la meitat dels participants classificats com a OMS van desenvolupar anomalies metabòliques durant el seguiment (99). També en l'estudi prospectiu Pizarra (100), amb més de 1000 participants, gairebé un 48% dels individus OMS es van convertir en OMM als 6 anys de seguiment. Per tant, el pacient OMS/OMMS es troba en un estat reversible de l'obesitat que, si no es tracta, pot evolucionar amb el temps cap a un fenotip metabòlicament malalt.

La cirurgia bariàtrica ha demostrat múltiples beneficis en pacients amb obesitat mòrbida sobre el pes i les comorbiditats associades a l'obesitat (29). No obstant, es planteja la qüestió de si els pacients OMMS també es beneficiarien d'aquests efectes cardiometabòlics de la cirurgia bariàtrica, i de si hi ha beneficis per a la salut més enllà del pes perdut en aquests subjectes aparentment sans que justifiquin la indicació de cirurgia. Sens dubte, la cirurgia bariàtrica proporciona altres importants efectes no metabòlics com la millora en la SAHS, l'artropatia, disminueix la incidència de càncer i millora de la qualitat de vida, però les dades sobre el perfil metabòlic després de la cirurgia bariàtrica en aquest particular grup de pacients amb obesitat mòrbida son escasses i difícils de quantificar. En aquest sentit, en un estudi previ del nostre grup (101) amb 222 pacients amb obesitat greu ($IMC > 40 \text{ kg/m}^2$) intervinguts de cirurgia bariàtrica va mostrar una milloria

significativa en els marcadors cardiometabòlics 1 any després de la cirurgia bariàtrica en pacients OMMS i una pèrdua de pes similar als pacients OMMM. És més, la majoria de pacients OMMM van esdevenir OMMS 1 any després de la cirurgia. Tot i això, i tenint en compte que s'ha documentat una recuperació de pes als 12-18 mesos després de la cirurgia, alguns dels beneficis metabòlics observats a curt termini es podrien perdre als 5 anys de la cirurgia i part dels pacients OMMM que esdevenen metabòlicament sans a l'any de la cirurgia podrien tornar a revertir cap a un fenotip metabòlicament malalt. No obstant, els efectes cardiometabòlics a mig termini de la cirurgia bariàtrica en OMMS no han estat avaluats.

1.4.1. Associació entre obès mòrbid metabòlicament sa i FGNA

El risc de desenvolupar FGNA i la seva progressió és poc conegut en pacients OMMS. Hi ha estudis que indiquen que els pacients OMMS poden tenir un risc més elevat de desenvolupar FGNA que els pacients amb normopes (102–105). Per exemple, en un estudi que va incloure 270 pacients OMS intervinguts amb cirurgia bariàtrica, la prevalença histològica de FGNA va ser elevada; aproximadament un 35% d'aquests pacients obesos tenien esteatosi, un 10% EHNA i un 10% fibrosi avançada (106). Més interessant, en una cohort de 77425 subjectes metabòlicament sans i inicialment sense FGNA, Chang Y et al. (103) va trobar que l'augment de l'IMC s'associava de manera independent amb una major incidència de FGNA als 4,5 anys, per la qual cosa va suggerir que el fenotip obès, independentment de la síndrome metabòlica, podria augmentar el risc de desenvolupar FGNA. A més, alguns estudis també descriuen taxes més elevades de formes avançades de FGNA en pacients OMS (104–106). En un estudi de cohorts de 60.000 pacients adults (el 22% era OMS) amb FGNA diagnosticat per tècniques radiològiques, Kim Y et al. va informar que l'IMC s'associava de manera independent amb la progressió de fibrosi hepàtica avaluada amb el NFS tant en individus OMS com OMM durant un seguiment mitjà de 7,7 anys (107). No obstant, la prevalença d'EHNA i fibrosi avançada en pacients OMS sembla ser molt menor que en pacients OMM (104,105). En un estudi d'uns 1100 pacients amb

diagnòstic histològic de FGNA, Ampuero J et al. va demostrar que, comparat amb individus no obesos, els pacients OMS tenien un risc de patir EHNA aproximadament 2 vegades més elevat, mentre que els pacients OMM tenen un risc aproximadament 3,5 vegades més alt d'EHNA després d'ajustar per edat, sexe, HOMA-IR, recompte de plaquetes i nivell de transaminases sèriques (105). Els resultats van ser similars per al risc de fibrosi hepàtica avançada (105). Alguns estudis també han suggerit que el FGNA s'associa de manera independent amb la progressió del fenotip metabòlicament sa al fenotip metabòlicament malalt (108), tot i que l'impacte del FGNA en la transició d'OMS/OMMS a OMM/OMMM no està ben caracteritzat.

En resum, l'evidència actual suggereix que els pacients OMS tenen un risc més elevat de FGNA i progressió de la malaltia hepàtica que els individus amb normopès metabòlicament sans però aquest risc és generalment menor que l'observat en pacients OMM.

Com s'ha comentat prèviament, existeixen estudis que suggereixen el benefici histològic i bioquímic de la cirurgia bariàtrica sobre el FGNA en pacients amb obesitat. Ara bé, l'evidència a mig termini és escassa i, a més, es desconeix quin és el paper concret de la cirurgia bariàtrica sobre el FGNA en els pacients obesos sense altres comorbiditats associades. Si es pren en consideració que el desenvolupament de comorbiditats cardiometabòliques i FGNA comparteixen un mecanisme patogènic comú, seria plausible que la cirurgia bariàtrica es consideri una opció de tractament per als pacients obesos metabòlicament sans amb FGNA.

2. Hipòtesis de treball

- Els pacients amb obesitat i hipotiroïdisme intervinguts de cirurgia bariàtrica requereixen un ajustament en la dosi de LT4.
- Els pacients intervinguts amb BGYR, al ser una tècnica amb un component malabsortiu més important, requeriran més dosi de LT4 després de la cirurgia que els pacients intervinguts amb GT.
- Més enllà de la pèrdua de pes, la cirurgia bariàtrica té un efecte beneficiós sobre els diferents components de la síndrome metabòlica i sobre el FGNA tant en pacients OMMS com OMMM a mig termini.
- Els pacients OMMM que després de la cirurgia esdevenen metabòlicament sans, mantenen aquesta millora a mig termini.

3. Objectius de treball

3.1. Objectiu principal

- Avaluar els efectes de la cirurgia bariàtrica sobre tres situacions poc estudiades prèviament: els pacients OMMS, el FGNA i sobre els requeriments de LT4 .

3.2. Objectius secundaris

- Comparar els efectes de dues tècniques de cirurgia bariàtrica (BGYR i GT) en pacients obesos amb hipotiroïdisme sobre:
 - La dosi total diària de LT4
 - La dosi diària de LT4 segons el pes corporal
- Determinar la prevalença d'OMMS en una cohort de cirurgia bariàtrica
- Estudiar els efectes de la cirurgia bariàtrica als 5 anys en pacients OMMS i OMMM sobre:
 - Paràmetres cardiometabòlics clínics i analítics.
 - El FGNA amb els nivells d'enzims hepàtics sèrics i el risc de fibrosi avançada amb el NFS.
- Determinar si els pacients OMMS intervinguts de cirurgia bariàtrica romanen en aquest estat als 5 anys de la cirurgia.

4. Compendi de publicacions

Els resultats d'aquesta tesi doctoral queden recollits en els següents articles originals que conformen aquesta secció de la memòria de tesi:

4.1. Original 1

Helena Julià, David Benaiges, Paula Mollà, Juan Pedro-Botet, Montserrat Villatoro, Laia Fontané, Jose M. Ramon, Elisenda Climent, Juana A. Flores Le Roux, Alberto Goday

Changes in Thyroid Replacement Therapy after Bariatric Surgery: Differences between Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass and Laparoscopic Sleeve Gastrectomy

Obes Surg. 2019;29(8):2593-2599

Factor d'impacte (2019): 3,41
1r Quartil

doi: 10.1007/s11695-019-03890-9

doi: 10.1007/s11695-019-03890-9

doi: 10.1007/s11695-019-03890-9

doi: 10.1007/s11695-019-03890-9

doi: 10.1007/s11695-019-03890-9

doi: 10.1007/s11695-019-03890-9

doi: 10.1007/s11695-019-03890-9

4.2. Original 2

Alberto Goday, Helena Julià, Aleix de Vargas-Machuca, Juan Pedro-Botet, Sergi Benavente, Jose M. Ramon, Manuel Pera, Anna Casajoana, Montserrat Villatoro, Laia Fontané, Maria Bisbe, Elisenda Climent, Olga Castañer, Juana A. Flores Le Roux, David Benaiges

Bariatric surgery improves metabolic and nonalcoholic fatty liver disease markers in metabolically healthy patients with morbid obesity at 5 years

Surg Obes Relat Dis. 2021;17(12):2047-2053

Factor d'impacte (2021): 4,73

1r Quartil

doi: 10.1016/j.soard.2021.07.021

doi: 10.1016/j.soard.2021.07.021

doi: 10.1016/j.soard.2021.07.021

doi: 10.1016/j.soard.2021.07.021

doi: 10.1016/j.soard.2021.07.021

doi: 10.1016/j.soard.2021.07.021

doi: 10.1016/j.soard.2021.07.021

5. Resum global dels resultats

5.1. Evolució dels requeriments de levotiroxina

Es van incloure trenta-cinc pacients tractats preoperatòriament per hipotiroidisme amb LT4. D'aquests, 22 (62,8%) es van sotmetre a BGYR i 13 (37,1%) a GT. Tots els pacients inclosos van completar un seguiment de 2 anys.

Inicialment, el 91,4% dels pacients amb hipotiroidisme eren dones, amb una edat mitjana de $45,2 \pm 9,9$ anys i un IMC de $42 \pm 4,4$ kg/m².

Excepte l'IMC, que era més alt en el grup de BGYR, no hi havia diferències estadísticament significatives en les característiques inicials entre els subjectes intervinguts amb BGYR i els intervinguts amb GT.

Durant el seguiment, no es van detectar diferències significatives en el %EPP entre els grups ($p = 0,76$).

L'evolució de la dosi total diària de LT4 va variar entre les dues tècniques quirúrgiques ($p = 0,046$): va disminuir significativament en el grup GT ($133,7 \pm 50,3$ mcg/dia a l'inici fins a $104,3 \pm 43,3$ mcg/dia als 2 anys; $p = 0,047$), mentre que es va mantenir estable en el grup BGYR ($129,5 \pm 46,1$ mcg/dia a l'inici fins a $125,2 \pm 55,7$ mcg/dia als 2 anys; $p = 1,000$). Les diferències es van fer significatives entre els grups als 24 mesos de seguiment.

El percentatge de pacients amb reducció, augment o cap canvi en els requeriments de dosi total diària de LT4 no va ser estadísticament significatiu entre grups.

Els canvis en la dosi diària de LT4 basada en el pes també van diferir entre els grups durant el seguiment ($p = 0,005$), augmentant en el grup BGYR ($1,11 \pm 0,38$ mcg/kg·dia inicial fins a $1,57 \pm 0,74$ mcg/kg·dia als 2 anys; $p = 0,005$) sense canvis significatius en el grup GT ($1,15 \pm 0,35$ mcg/kg·dia inicial fins a $1,11 \pm 0,49$ mcg/kg·dia als 2 anys; $p = 1,000$). Les diferències entre grups es van fer significatives als 18 mesos de seguiment.

5.2. Efectes de la cirurgia bariàtrica sobre paràmetres cardiometabòlics i del FGNA en OMMS

Es van incloure 191 pacients (47,6%) amb un IMC \geq 40 kg/m². Quaranta-un pacients (21,5%) van complir els criteris d'OMMS.

En el grup OMMM, 46 subjectes (24,1%) van complir els criteris per a 2 anomalies metabòliques, 47 (24,6%) per a 3, 34 (17,8%) per a 4 i 23 (12,0%) per a 5. En el grup OMMS, 7 pacients (3,7%) no tenien cap anomalia metabòlica i 34 (17,8%) en tenien una.

Es va observar una tendència augmentada en el %PPT, IMC i %EPP durant el seguiment en pacients OMMS en comparació amb pacients OMMM. La diferència va ser estadísticament significativa al quart any després de la cirurgia només en %PPT i %EPP.

En quant a l'evolució dels marcadors cardiometabòlics el 1r i 5è any després de la cirurgia els subjectes OMMS i OMMM van mostrar un augment significatiu de c-HDL i una disminució de tots els marcadors cardiometabòlics restants 1 any després de la cirurgia en comparació amb els valors inicials. Els pacients OMMS van mostrar un augment del colesterol total, la glucosa plasmàtica, l'HbA1c i l'HOMA-IR entre el primer i el cinquè any després de la cirurgia, tot i que es van mantenir més baixos que abans de la cirurgia, excepte pel colesterol total i l'HbA1c, que no van mostrar diferències respecte al valor prequirúrgic. Finalment, no es van detectar canvis entre 1 i 5 anys després de la cirurgia per al c-LDL, els triglicèrids i la pressió arterial sistòlica i diastòlica. El c-HDL va seguir millorant entre el primer i cinquè any després de la cirurgia.

Pel que fa als paràmetres de FGNA, ambdós grups van mostrar una caiguda dels nivells d'ALT, GGT i NFS un any després de la cirurgia que es va estabilitzar després, excepte l'ALT, que va continuar disminuint en pacients amb OMMS als 5 anys.

Es van detectar diferències en la reducció dels paràmetres cardiometabòlics entre grups. Dels 150 pacients inicialment OMMM, 128 (85,3%) havien esdevingut metabòlicament sans 1 any després de la cirurgia i d'aquests, 108 (84,4%) s'havien mantingut sans després de 5 anys. Dels 22 pacients que van romandre OMMM el primer any, 6 (27,3%) van esdevenir metabòlicament sans després de 5 anys. Per tant, dels 150 pacients OMMM que es van sotmetre a cirurgia bariàtrica, 114 (76%) estaven metabòlicament sans després de 5 anys. La persistència dels criteris OMMM als 5 anys de seguiment es va observar en un 4,3% dels pacients amb 2 criteris, un 25,2% amb 3, un 32,4% amb 4 i un 47,8% amb 5. Tots els 41 subjectes OMMS inicials es van mantenir amb criteris d'obesitat metabòlicament saludable 1 any després de la cirurgia, i només 1 (2,4%) es va tornar metabòlicament malalt als 5 anys.

6. Resum global de la discussió

La realització i finalització d'aquest projecte d'investigació pretén conèixer els efectes de la cirurgia bariàtrica sobre alguns paràmetres cardiometabòlics i hormonals que no s'havien estudiat en profunditat fins ara. D'una banda, ha permès conèixer l'efecte que tenen dues de les principals tècniques de cirurgia bariàtrica, el BGYR i la GT, sobre els requeriments de LT4 en pacients amb hipotiroïdisme. D'altra banda, s'ha analitzat l'efecte cardiometabòlic i sobre el FGNA de la cirurgia bariàtrica en pacients OMMS i també s'ha avaluat si el benefici cardiometabòlic de la cirurgia bariàtrica en pacients OMMS i OMMM es manté a mig termini.

6.1. Efectes del BGYR i la GT sobre la teràpia tiroïdal substitutiva

L'Original 1 del projecte de tesi ha demostrat que els requeriments de LT4 varien segons la tècnica de cirurgia bariàtrica realitzada, BGYR o GT.

Els pacients intervinguts amb BGYR mantenen la dosi total diària de LT4 sense canvis però amb un augment de la dosi total diària quan s'ajusta pel pes. En canvi, els pacients intervinguts amb GT mostren una disminució en els requeriments de la dosi total diària de LT4 després de la cirurgia però sense canvis en la dosi total diària de LT4 quan s'ajusta pel pes.

Altres estudis que han avaluat l'evolució de la teràpia tiroïdal substitutiva després de la cirurgia bariàtrica en pacients intervinguts de BGYR o GT (109–112) tenen un període de seguiment heterogeni i la majoria inclouen un baix nombre de pacients intervinguts de GT. A més, només dos estudis (109,112) comparen directament els dos procediments. Sundaram U et al. (109) van incloure 74 pacients, la majoria d'ells intervinguts amb BGYR (73%) i només un 11% amb GT. D'acord amb els resultats del nostre estudi, la proporció de pacients que requerien una reducció en la dosi total diària de LT4 era més alta en el grup GT (50% en el grup GT vs 22% en el grup BGYR) mentre que la proporció de pacients que

requerien un augment en la dosi de LT4 ajustada pel pes era més alta en el grup BGYR (85 i 66% en els grups BGYR i GT, respectivament). En contra dels nostres resultats, en dues terceres parts dels pacients intervinguts amb GT la dosi total diària de LT4 ajustada pel pes va augmentar. Aquesta discrepància podria explicar-se per la variabilitat en el període de seguiment que anava de 3 a 108 mesos, incloent pacients amb un seguiment molt curt. En aquest sentit, en el nostre estudi, hem trobat un augment de la dosi total diària de LT4 ajustada pel pes en els primers 3-6 mesos després de la GT, probablement per un retràs en l'ajustament inicial de la dosi quan ja s'ha produït una pèrdua considerable de pes. Un altre estudi també va comparar les dues tècniques quirúrgiques sense mostrar diferències en la dosi total diària de LT4 i l'ajustada pel pes a l'any de seguiment (112). Aquests resultats són similars als del nostre estudi si considerem el primer any després de la cirurgia, ja que les diferències entre els procediments quirúrgics són significatives a partir dels 18 mesos després de la cirurgia, quan la dosi de LT4 s'ajusta i s'estabilitza. A més, els autors de l'estudi comparaven pacients intervinguts amb BGYR i pacients intervinguts amb GT o banda gàstrica, analitzant aquests dos últims procediments en un únic grup. S'ha de tenir en compte que els requeriments del LT4 podrien diferir entre aquells pacients intervinguts amb GT o banda gàstrica, ja que la GT accelera el buidament de l'estómac i la motilitat intestinal (113) mentre que la banda gàstrica retarda el buidatge gàstric (114). Altres estudis que han avaluat els canvis en la teràpia tiroïdal substitutiva no comparaven directament BGYR i GT o incloïen pacients operats amb un únic procediment. Fierabracci P et al. (110), en un estudi que incloïa el 60% dels pacients intervinguts amb BGYR, va descriure un augment de la dosi total diària de LT4 ajustada pel pes d'1,1 a 1,4 mcg/kg al dia; similar als resultats observats en el nostre estudi. Dos estudis que incloïen exclusivament pacients intervinguts amb BGYR (115,116) tampoc van requerir canvis en la dosi total diària, però sí que van observar una reducció en la dosi total de LT4 en el 35 i el 43% dels subjectes. De la mateixa manera, en el nostre estudi, un 40,9% dels pacients intervinguts amb BGYR també van requerir una disminució de la dosi total de LT4. Finalment, els estudis realitzats majoritàriament o exclusivament en pacients sotmesos a GT (111,117) tenien resultats consistents amb els observats en el nostre grup de GT: una reducció en la dosi total diària de LT4. Aggarwal S et

al. (117) mostrava una reducció mitjana de 36,15 mcg/dia (-28,78%) de LT4 als 18 mesos i en el nostre estudi aquesta disminució va ser de 29,6 mcg/dia (-22,11%).

Els factors implicats en la modificació dels requeriments de LT4 després de la cirurgia bariàtrica són múltiples i s'han revisat a la introducció. En primer lloc, l'absorció de la LT4 es modifica a causa de la nova configuració de l'anatomia gastrointestinal. Les dues tècniques quirúrgiques avaluades en aquest estudi impliquen factors que previsiblement empitjoren l'absorció del fàrmac. Per una part, augmenten el pH gàstric degut a la resecció de part de l'estomac que disminueix la quantitat de cèl·lules parietals i per l'ús d'IBPs en la majoria de pacients i, per l'altra, molts pacients precisen tractament amb suplementes de ferro i calci que formen complexos insolubles amb la LT4. Cal tenir en compte, però, que la modificació anatòmica realitzada en el BGYR involucra, a més, altres factors limitadors per l'absorció del fàrmac que no estan presents en el cas de la GT. Aquests processos que només es donen en el BGYR inclouen l'alteració del lloc d'absorció, l'anastomosi gastrojejunal i la manca d'esfínter pilòric efectiu que permet que el contingut intestinal i gàstric es barregi augmentant encara més el pH gàstric i una menor disponibilitat de les secrecions biliopancreàtiques que dificulta la solubilitat de la LT4. En segon lloc, la pèrdua de pes obtinguda després de la cirurgia bariàtrica afavoreix l'absorció de la LT4 per diferents mecanismes que inclouen canvis en els nivells de leptina, una major conversió de T4 a T3 i un menor volum de distribució que milloraria la seva farmacocinètica. Aquests canvis en l'absorció de LT4 s'han objectivat, primer, en algunes publicacions de casos clínics on es demostra una disminució en l'absorció del comprimit de LT4 després del BGYR (118,119); i posteriorment, en estudis més grans (120,121) que mostren una millora en l'absorció de LT4 després de la GT i cap canvi després del BGYR. Per últim, la reducció de la massa magra corporal després de la cirurgia conduiria a una disminució en els requeriments totals de LT4 (110,122). S'ha postulat que la massa magra, implicada en la degradació de la tiroxina, és la que millor correlació té amb els requeriments del LT4 (48). Un estudi que va avaluar la composició corporal en 20 pacients amb obesitat després de la cirurgia bariàtrica va demostrar que la dosi de LT4 ajustada per la massa magra corporal es va mantenir sense canvis mentre que la dosi de LT4 ajustada per la massa grassa

corporal va augmentar un 63% de mitja (110). Cal tenir en compte que, després de la cirurgia bariàtrica, la pèrdua de pes s'associa a un descens molt important de massa grassa però també a una pèrdua de massa magra tot i que en menor mesura, amb una proporció 3:1 (123). Per tant, ja que hi ha una reducció global en la massa magra després de la cirurgia, seria esperable una reducció en la dosi total de LT4, i com que proporcionalment es perd més massa grassa que múscul, s'hauria d'esperar un augment en la dosi de LT4 ajustada pel pes.

Amb tot això, és possible doncs, que la disminució en la dosi total de LT4 després de la GT es pugui atribuir a l'augment en l'absorció per la pèrdua de pes i a la modesta reducció de massa magra després de la cirurgia. L'estabilitat en la dosi de LT4 ajustada pel pes abans i després de la GT, tot i la generosa pèrdua de massa grassa en comparació amb la massa magra després de la cirurgia, implica que probablement l'augment en l'absorció seria el mecanisme predominant i neutralitzaria l'esperable augment de requeriments de LT4 ajustat pel pes. Aquesta interpretació es recolza en que el descens en la dosi total de LT4 és evident als 3 mesos després de la cirurgia quan encara no s'ha produït una pèrdua de pes important. En canvi, després del BGYR l'augment de la dosi de LT4 ajustada pel pes si que podria explicar-se pel relatiu augment de massa magra respecte la massa grassa i per un teòric empitjorament en l'absorció de LT4 amb les tècniques derivatives. Després del BGYR, globalment la dosi total diària de LT4 es va mantenir sense canvis però s'ha de tenir en compte que el 40,9% dels pacients van mostrar un descens en els seus requeriments. Aquesta heterogeneïtat en la dosi total de LT4 després del BGYR es podria atribuir a diferents taxes de pèrdua de massa magra en context de diferències en l'activitat física realitzada pels pacients després de la cirurgia bariàtrica (123,124).

Una altra dada interessant de l'estudi és el descens en els nivells de TSH tres mesos després de la cirurgia en la meitat dels pacients intervinguts amb GT que indica un retràs en l'ajustament del tractament tiroïdal substitutiu en aquests pacients. Aquests resultats suggereixen que l'ajust de la dosi de LT4 s'hauria d'iniciar abans dels tres mesos en els pacients intervinguts de GT.

L'estudi actual té algunes limitacions. En primer lloc, es tracta d'un estudi retrospectiu amb un nombre de pacients petit. En segon lloc, s'ha detectat una heterogeneïtat moderada en els requeriments de la LT4 entre els diferents pacients. Una font d'aquesta heterogeneïtat és l'etiologia de l'hipotiroïdisme, que és desconeguda en la majoria dels pacients inclosos. Els pacients amb hipotiroïdisme autoimmunitari tenen diferents requeriments de LT4 segons la funcionalitat residual del tiroide. De fet, en pacients amb hipotiroïdisme autoimmunitari intervinguts de cirurgia bariàtrica s'ha descrit un descens progressiu en la funció del tiroide causant un augment en els requeriments de LT4 (110,116). No obstant, la mida de la mostra i la variabilitat en els requeriments de LT4 són similars a altres estudis. Una altra limitació és que la contribució de la pèrdua de massa magra després de la cirurgia bariàtrica al canvi en la dosi LT4 no s'ha avaluat, ja que la composició de massa corporal no es va analitzar.

En resum, aquest estudi profunditza en l'efecte de la cirurgia bariàtrica sobre els requeriments de dosi de LT4 en els pacients amb hipotiroïdisme i pot guiar l'equip mèdic en l'ajust de la dosi de LT4 després de la cirurgia bariàtrica, especialment després del BGYR i la GT. Durant els 2 anys de seguiment d'aquest estudi s'ha demostrat la importància d'un control freqüent dels nivells de TSH després de la cirurgia bariàtrica. En el cas dels pacients intervinguts amb GT, és especialment recomanable realitzar un control abans dels tres mesos després de la cirurgia. Seria interessant veure l'evolució dels requeriments a més llarg termini per observar si la dosi de LT4 es manté estable o segueix patint modificacions com seria esperable si hi ha canvis en el pes o per la pròpia evolució de la malaltia tiroïdal, en aquest sentit un estudi recent ha observat que la dosi de LT4 es manté estable en la majoria de pacients entre els 24-48 mesos després de la cirurgia (125).

6.2. Efectes de la cirurgia bariàtrica sobre els paràmetres cardiometabòlics i el FGNA en OMMS

L'Original 2 d'aquest projecte ha avaluat els beneficis de la cirurgia bariàtrica en els pacients OMMS. Els pacients OMMS mostren millores pel que fa a la pèrdua de pes i els paràmetres cardiometabòlics i del FGNA després de la cirurgia bariàtrica. En els pacients OMMS, tot i que els marcadors cardiometabòlics es troben dins els valors normals abans de la cirurgia, aquests milloren després de la cirurgia. A més, aquesta milloria en els marcadors cardiometabòlics i del FGNA es manté als 5 anys.

L'evidència disponible mostra que la taxa de progressió d'OMS a OMM es troba entre el 33,1 i el 84% en funció del temps de seguiment de cada un dels estudis (91). Per tant, un resultat molt rellevant d'aquest estudi és que tots els pacients inicialment OMMS es mantenen metabòlicament sans un any després de la cirurgia i només un progressa cap a metabòlicament malalt als 5 anys. Convé destacar també, però, que la transició d'OMMS a OMMM no és necessàriament un camí unidireccional. En aquesta línia, un altre resultat clínic a destacar de l'estudi és que el 85,3% de pacients OMMM esdevenen metabòlicament sans 1 any després de la cirurgia i, d'aquests, el 84,4% es mantenen metabòlicament sans als 5 anys. És més, un 27,3% dels pacients OMMM que no esdevenen metabòlicament sans el primer any post-cirurgia continuen millorant i es converteixen en metabòlicament sans als 5 anys.

La prevalença d'OMMS no és menyspreable. De fet, es podria considerar una condició relativament freqüent en pacients en estadis avançats d'obesitat que tenen indicació de cirurgia bariàtrica ja que un 21,5% dels pacients de l'estudi complien els criteris d'OMMS. En aquest sentit, Pelascini E et al. (126), aplicant els mateixos criteris d'OMMS en una cohort bariàtrica, va trobar una prevalença similar del 20,6%. En canvi, altres estudis han informat de prevalences més elevades d'OMMS (88,127) utilitzant diferents criteris per definir OMMS i/o aplicant-los en una cohort amb diferents característiques basals.

Respecte al %EPP després de la cirurgia, aquest augmenta gradualment amb un pic als 12-18 mesos i posteriorment disminueix de manera lenta en ambdós grups. Concretament, al comparar subjectes OMMS amb OMMM, els primers mostren un %EPP discretament superior, que esdevé significatiu al quart any després de la cirurgia. Aquesta pèrdua de pes dels pacients OMMS es podria explicar per la seva menor edat que és un factor predictor per una major pèrdua de pes. D'acord amb això, un estudi que inclou pacients més joves (edat mitjana: 34,7 anys per a OMMS i 41,1 anys per a OMMM) va trobar diferències en el %EPP als 2 anys després de la cirurgia bariàtrica però aquestes diferències van desaparèixer a l'ajustar per edat (127). Un altre estudi també mostra una pèrdua més important del percentatge de pèrdua d'excés d'IMC en els OMMM però, en aquest cas, aquest és independent del sexe i l'edat (126). Els autors hipotetitzen que la resistència a la pèrdua de pes en els pacients OMMM podria ser conseqüència de diferències en l'estructura del teixit adipós que influenciaria la seva remodelació a nivell molecular.

A banda de ser més joves, els pacients OMMS tenen un menor perímetre de cintura i marcadors cardiometabòlics i de FGNA en nivells més saludables abans de la cirurgia. Aquestes característiques ja s'han observat en estudis previs (92,126–129) i s'explicarien per la pròpia definició d'OMMS.

Pel que fa a l'evolució dels marcadors cardiometabòlics, alguns empitjoren entre el primer i el cinquè any després de la cirurgia però es mantenen significativament per sota dels nivells previs a la cirurgia. Com a excepció, trobem que els nivells de colesterol total i l'HbA1c mostren valors similars als previs a la cirurgia 5 anys després de la intervenció.

En aquest sentit, l'evolució del pes explicaria en gran mesura l'evolució favorable dels paràmetres cardiometabòlics i del FGNA. Doncs, tot i que s'observa una lleugera recuperació de pes entre els 18 i els 24 mesos de la cirurgia, els pacients segueixen mantenint un pes molt inferior a l'inicial. Això suggeriria que l'empitjorament de certs marcadors entre el primer i el cinquè any de la cirurgia no es pot atribuir només a l'augment de pes. A més, alguns marcadors milloren fins i

tot abans que comenci la pèrdua de pes. Com s'ha comentat prèviament, la cirurgia bariàtrica produeix un efecte metabòlic que va molt més enllà de la pèrdua de pes en el que probablement també hi intervenen factors de la fisiologia intestinal incloent canvis en els nivells de determinades incretines i adipoquines, modificacions en la microbiota intestinal i alteracions en la circulació d'àcids biliars (32). Cal fer esment específic a l'evolució del perfil lipídic que s'ha d'avaluar de manera independent. En concret, la millora dels nivells de c-LDL sembla estar determinada principalment per les modificacions en l'anatomia intestinal després de la cirurgia; això explicaria l'estabilitat dels nivells de c-LDL entre el primer i el cinquè any després de la cirurgia. En canvi, s'observa una millora en els nivells de c-HDL més enllà del primer any després de la cirurgia; fenomen que també s'ha observat en estudis previs sense poder esclarir la causa (130). És per això que l'augment del colesterol total als 5 anys s'explica per l'augment del c-HDL i no s'ha d'interpretar com un empitjorament.

En quant al FGNA, per una banda, s'observa una reducció en els nivells d'ALT ja el primer any després de la cirurgia i aquests segueixen millorant als 5 anys, probablement en relació a la pèrdua de pes. Igualment, múltiples estudis que han avaluat l'efecte de la cirurgia bariàtrica en els nivells dels enzims hepàtics també han mostrat millora en els valors d'ALT a mig i llarg termini proporcional a la pèrdua de pes (66,131,132). La GGT, per altra banda, està estretament relacionada amb la insulinoresistència i la intolerància a la glucosa. En conseqüència, l'estancament dels nivells de GGT entre el primer i cinquè any podria tenir relació amb l'empitjorament del HOMA-IR i l'HbA1C observat durant aquest període. Una novetat d'aquest estudi és que avalua l'evolució del risc de fibrosi a mig termini en pacients OMMS a través del NFS. El risc de fibrosi millora el primer any després de la cirurgia i es manté estable posteriorment, indicant que, tot i que només un pacient OMMS té un NFS amb alt risc de fibrosi hepàtica inicialment, els pacients amb un risc indeterminat de fibrosi hepàtica podrien millorar a un risc baix de fibrosi hepàtica durant el primer any després de la cirurgia i mantenir aquesta protecció a mig termini. Altres estudis ja havien observat una millora del NFS després de la cirurgia bariàtrica però només a curt termini i sense diferenciar l'estat metabòlic dels pacients, la millora observada es

correlacionava només parcialment amb la pèrdua de pes pel que probablement la resta de beneficis cardiometabòlics també hi jugarien un paper important (81,83). Per tant, aquests resultats suggereixen que la cirurgia bariàtrica també té un efecte positiu en la progressió del FGNA en pacients OMMS a mig termini.

La distribució anormal de greix amb un augment del dipòsit de greix visceral i hepàtic és una condició determinant de salut metabòlica (92). De fet, l'esteatosi hepàtica a l'ecografia i les alteracions dels marcadors de FGNA s'observen amb més freqüència en subjectes OMMM que en OMMS. El FGNA prediu el risc de desenvolupar DM2 (133), síndrome metabòlica i esdeveniments cardiovasculars (134). Lee C et al. (135) van trobar que la fibrosi hepàtica i l'EHNA per histologia es correlacionaven amb el fenotip metabòlicament malalt, independentment d'altres variables. És per això que afegir informació sobre la presència de FGNA a l'avaluació dels fenotips OMMS i OMMM proporcionaria informació més precisa per descriure i diferenciar els fenotips OMMS i OMMM.

Quan es comparen els OMMS i els OMMM, s'observa una resposta més àmplia a la cirurgia bariàtrica en els pacients OMMM que en els OMMS. Aquest benefici més ampli en els OMMM dels marcadors cardiometabòlics i de FGNA a 1 i 5 anys s'explicaria pel pitjor punt de partida metabòlic, que ofereix a aquests pacients més marge per millorar. No obstant, tot i aquesta resposta augmentada sobre els paràmetres cardiometabòlics i hepàtics dels OMMM amb la cirurgia bariàtrica, els subjectes OMMS encara presenten millors marcadors cardiometabòlics i de FGNA el primer i cinquè any després de la cirurgia. Aquests resultats són similars als que ja s'havien observat en estudis previs que mostraven un major canvi en els nivells de triglicèrids, HDL-C, pressió arterial sistòlica i diastòlica, glucosa plasmàtica en dejú i HOMA-IR als 2 anys després de la cirurgia bariàtrica en pacients amb OMMM en comparació amb OMMS però en valors absoluts aquests marcadors eren millors en pacients OMMS (126,127).

Els resultats d'aquest estudi són directament aplicables a la pràctica clínica. Com s'ha comentat anteriorment, 1 de cada 5 subjectes amb obesitat greu presenta un fenotip metabòlicament sa. Aquesta prevalença relativament alta i la pròpia

definició de fenotip metabòlicament saludable poden transmetre erròniament la idea de benignitat i qüestionar la necessitat d'una intervenció quirúrgica. No obstant, aquest és un enfocament inexacte per tres motius. En primer lloc, per la millora observada en els paràmetres cardiometabòlics i del FGNA que persisteix a mig termini tot i partir de valors dins la normalitat. En segon lloc, l'OMMS no és una condició de salut estàtica, sinó més aviat un estat dinàmic i transitori. De fet, la salut metabòlica es deteriora amb l'edat (100) i; per tant, seria esperable que només fos qüestió de temps que els pacients OMMS esdevinguessin metabòlicament malalts. Tenint en compte que l'evolució espontània esperada d'un percentatge de pacients OMMS hauria d'haver estat a OMMM (91), podem especular que la cirurgia bariàtrica és eficaç per prevenir la progressió d'OMMS a OMMM. En tercer lloc, el perfil OMMS no és una situació benigna, l'obesitat en si mateixa s'ha relacionat amb alteracions de la salut com l'artrosi, el mal d'esquena, l'asma, la depressió i alguns tipus de càncer que poden millorar després de la cirurgia bariàtrica. És més, el perfil d'OMMS s'ha associat amb un risc més elevat de malaltia cardiovascular, insuficiència cardíaca, diabetis tipus 2 i mortalitat per totes les causes en comparació amb individus metabòlicament sans amb normopès (92,95). Per això, aquests resultats també obren un nou escenari a ampliar els criteris actuals de cirurgia bariàtrica en pacients metabòlicament sans amb un IMC entre 35 i 40 kg/m², com proposen alguns autors (101).

S'ha de reconèixer, però, que l'estudi no està exempt de limitacions. La principal limitació és que es tracta d'un estudi de cohorts retrospectiu sense un grup control no quirúrgic i, per tant, la seva capacitat per demostrar la causalitat entre la cirurgia bariàtrica i la millora dels marcadors cardiometabòlics i de FGNA en subjectes OMMS és limitada. No obstant, un grup control probablement emfatitzaria els efectes de la cirurgia bariàtrica en subjectes OMMS ja que el tractament convencional no és efectiu per mantenir una pèrdua de pes significativa a mig termini i té taxes de milloria en les comorbiditats molt inferiors a la cirurgia bariàtrica com va demostrar l'estudi SOS (23) que va observar un augment de pes de l'1,6% en el grup control i una disminució de pes del 16,1% en el grup de cirurgia bariàtrica als 10 anys. Quan es van comparar ambdós grups, el grup quirúrgic va mostrar taxes de remissió de comorbiditats més altes i taxes

d'incidència més baixes. A més, els estudis que avaluen l'efecte de la intervenció de l'estil de vida en marcadors cardiometabòlics de pacients OMMS mostren resultats modestos (136). En concret, una metaanàlisi (99) que incloïa 360 pacients obesos metabòlicament sans als qui se'ls hi va aplicar una intervenció de canvis en l'estil de vida va mostrar una reducció de la pressió arterial diastòlica però sense canvis en la glucosa plasmàtica en dejú, el c-HDL, els triglicèrids i la pressió arterial sistòlica. Per tot això, si es disposés d'un grup control, aquest probablement mostraria un empitjorament dels marcadors cardiometabòlics en els pacients OMMS i reforçaria els efectes beneficiosos de la cirurgia bariàtrica. En segon lloc, la pèrdua de seguiment ha estat del 37,6%, que s'explicaria en part pel seguiment perllongat de 5 anys i, a més, és similar a altres cohorts de cirurgia bariàtrica amb seguiment a mig termini (14,137,138). En tercer lloc, l'assignació de pacients a un determinat tipus de tècnica quirúrgica s'ha basat en criteris clínics. No obstant, aquest estudi no té com objectiu comparar les dues tècniques i, a més, s'ha demostrat anteriorment que ambdues són igualment efectives per reduir el risc cardiovascular (139) i l'esteatosi i la fibrosi hepàtica (140); en canvi, sí que s'han registrat diferències en la remissió de la DM2 (141). Una altra limitació és la manca d'inclusió de nivells de proteïna C reactiva d'alta sensibilitat que forma part dels criteris clàssics de definició d'OMS, tot i que aquests criteris s'han modificat recentment i ja no inclouen la proteïna C reactiva (90). A més, els pacients que només compleixen un criteri de la síndrome metabòlica s'han classificat com a OMMS seguint els criteris de definició clàssics de Wildman R et al. (88), però s'ha de tenir en compte una possible sobreestimació de l'efecte de la cirurgia bariàtrica en aquests pacients. Finalment, no s'ha realitzat una biòpsia hepàtica abans i després de la cirurgia per avaluar els canvis histològics i que proporcionaria una correlació amb la puntuació de NFS i el canvi en els enzims hepàtics. Tanmateix, el NFS s'ha validat en una metaanàlisi (68) i en cohorts de pacients amb obesitat (69,142) i els enzims hepàtics es consideren marcadors raonables de lesió i inflamació hepatocel·lular (131). Per tant, s'ha acceptat la puntuació del NFS i els enzims hepàtics com una forma més segura i eficaç de predir el risc de fibrosi hepàtica avançada i EHNA, respectivament. L'ús d'un sistema de puntuació no invasiu validat permet avaluar els pacients en múltiples intervals de temps sense sotmetre'ls als riscos potencials que poden sorgir de

múltiples biòpsies hepàtiques.

Com a punts forts, aquest estudi té un baix risc de biaix d'informació, ja que tots els pacients han estat seguits per igual i s'han adaptat els criteris d'inclusió per reduir el possible biaix, com ara la morbiditat associada en tots els pacients d'IMC 35-39 sotmesos a cirurgia bariàtrica. A més, la recollida de dades ha sigut prospectiva i estandarditzada, proporcionant un marc de seqüència temporal clar. Addicionalment, el seu disseny ha permès registrar i examinar múltiples variables i marcadors metabòlics en una sola intervenció.

Aquest projecte proporciona dades rellevants amb implicacions clíniques. Els beneficis persistents a mig termini en els pacients OMMS enforteixen la indicació de cirurgia bariàtrica en els pacients OMMS i podrien augmentar el nombre de pacients OMMS sotmesos a cirurgia bariàtrica en els pròxims anys.

És més, fins i tot es podria argumentar que les persones OMMS tenen una alta prioritat de tractament, perquè poden beneficiar-se al màxim de la preservació de la salut metabòlica ja que una DM2 de curta evolució és el principal determinant de remissió de la diabetis (143) i aquells pacients amb obesitat que no evolucionen cap a un fenotip metabòlicament malalt tenen menor risc de malaltia cardiovascular (97).

7. Conclusions

1. Els pacients amb obesitat i hipotiroïdisme sota tractament tiroïdal substitutiu tenen diferents requeriments de LT4 segons la tècnica de cirurgia bariàtrica realitzada, BGYR o GT.
2. La GT provoca una disminució precoç dels requeriments totals diaris de LT4, suggerint una reducció preventiva precoç de la dosi total de LT4 després d'aquesta tècnica.
3. Els requeriments de LT4 després del BGYR són molt variables pel que s'aconsella un control freqüent de la funció tiroïdal durant els primers dos anys.
4. Un de cada 5 pacients amb obesitat mòrbida candidats a cirurgia bariàtrica compleixen criteris d'OMMS.
5. Els pacients amb OMMS obtenen un benefici sobre els marcadors cardiometabòlics i de FGNA, tot i trobar-se dins del rang de normalitat, un any després de la cirurgia que es manté als cinc anys.
6. La cirurgia bariàtrica prevé l'evolució d'OMMS a OMMM a mig termini.

8. Futures investigacions

Fins el moment actual, els efectes de la cirurgia bariàtrica sobre comorbiditats com l'hipotiroïdisme o sobre paràmetres cardiometabòlics i hepàtics en persones amb obesitat mòrbida sense manifestacions clíniques de la síndrome metabòlica havien estat poc estudiats.

Aquest projecte ha demostrat, en primer lloc, diferències en els requeriments de LT4 entre el BGYR i la GT als 2 anys de la cirurgia. Convé destacar la disminució de TSH per sota el rang de normalitat observada als 3 mesos en els pacients intervinguts amb GT. Aquesta dada suggereix una sobredosificació en el tractament amb LT4 just després de la GT. Per confirmar-ho, seria interessant realitzar un estudi prospectiu disminuint la dosi de LT4 en els pacients intervinguts amb GT just en el moment de la cirurgia i avaluar si d'aquesta manera s'evitaria la disminució de la TSH en els mesos posteriors i si, a més, es redueixen el nombre d'ajustaments de dosi requerits després de la cirurgia. Una altra línia de treball podria centrar-se en avaluar l'efecte de la cirurgia sobre l'absorció de la LT4 avaluant els pacients abans i després de la cirurgia bariàtrica amb un test d'absorció i verificar si hi ha diferències entre tècniques en aquest aspecte. A més, considerant l'elevada variabilitat observada en els requeriments de LT4 dels pacients intervinguts amb BGYR, seria recomanable per futurs estudis, tenir en compte l'etiologia de l'hipotiroïdisme ja que és probablement una de les principals fonts de variabilitat en els resultats.

En segon lloc, el projecte ha avaluat els efectes metabòlics i sobre el FGNA de la cirurgia bariàtrica en pacients OMMS. Fins al moment, només es disposava d'estudis amb un seguiment a curt termini (1 any) que ja mostraven resultats prometedors. Els resultats obtinguts en el projecte presentat han definit un subgrup de pacients amb obesitat mòrbida i un perfil metabòlic més saludable que mantenen els beneficis metabòlics i sobre el FGNA a mig termini després de la cirurgia bariàtrica. Resultaria convenient en el futur, tant en la pràctica clínica com en el camp de la investigació, harmonitzar el concepte d'obesitat metabòlicament saludable i d'aquesta manera conèixer la prevalença real dels diferents fenotips. Serien d'utilitat estudis que avaluessin si els beneficis que la cirurgia bariàtrica ha demostrat sobre pacients metabòlicament sans amb IMC >40 kg/m² es repeteixen

en pacients amb un IMC entre 35 i 39,9kg/m² i d'aquesta manera obrir la porta a ampliar les indicacions de cirurgia bariàtrica. A més, cal definir els factors modificables que previndrien la transició del fenotip OMMS a OMMM.

Per últim, el nostre grup està desenvolupant un estudi per entendre l'efecte de la cirurgia bariàtrica sobre el teixit adipós disfuncional i el seu potencial paper en la relació entre els factors que promouen l'acumulació de greix amb les comorbiditats cardiometabòliques. Per fer-ho, l'estudi utilitzarà com a model les persones amb obesitat sense alteracions cardiometabòliques i les compararà amb aquelles persones amb obesitat que presenten alguna o varies anomalies cardiometabòliques. S'extraurà teixit adipós visceral i subcutani en el moment de la cirurgia i s'analitzaran les diferències entre els grups en els nivells de molècules senyalitzadores associades amb l'OMS (92) que inclouen adipoquines (leptina, adiponectina, RBP4, FGF21, AFABP, chemerina), citoquines (IL-6, TNF- α , resistina, progranulina), enzims (DPP4) i àcids grassos lliures. D'aquesta manera es pretén entendre per què algunes persones amb obesitat presenten un certa resistència a desenvolupar comorbiditats relacionades amb la síndrome metabòlica i, si determinats paràmetres circulants, poden predir la conversió d'OMM a OMS després de la cirurgia bariàtrica. A més, conèixer els mecanismes moleculars subjacents a la plasticitat i la liporegulació del teixit adipós pot conduir a noves estratègies terapèutiques per prevenir el desenvolupament de malalties metabòliques.

9. Referències bibliogràfiques

1. Bray GA, Heisel WE, Afshin A, Jensen MD, Dietz WH, Long M, et al. The science of obesity management: An endocrine society scientific statement. *Endocr Rev.* 2018;39(2):79–132.
2. Organization WH. Obesity and overweight [Internet]. WHO. 2016. Available from: <https://www.who.int/mediacentre/factsheets/%0Dfs311/en/>
3. Iacobini C, Pugliese G, Blasetti Fantauzzi C, Federici M, Menini S. Metabolically healthy versus metabolically unhealthy obesity. *Metabolism.* 2019;92:51–60.
4. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2000;894:i–xii, 1–253.
5. Bentham J, Di Cesare M, Bilano V, Bixby H, Zhou B, Stevens GA, et al. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet.* 2017;390(10113):2627–42.
6. Aranceta-Bartrina J, Pérez-Rodrigo C, Alberdi-Aresti G, Ramos-Carrera N, Lázaro-Masedo S. Prevalence of General Obesity and Abdominal Obesity in the Spanish Adult Population (Aged 25–64 Years) 2014–2015: The ENPE Study. *Rev Española Cardiol (English Ed.)* 2016;69(6):579–87.
7. Hernández Á, Zomeño MD, Dégano IR, Pérez-Fernández S, Goday A, Vila J, et al. Excess Weight in Spain: Current Situation, Projections for 2030, and Estimated Direct Extra Cost for the Spanish Health System. *Rev Esp Cardiol.* 2019;72(11):916–24.
8. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(5):288–98.
9. Di Lorenzo N, Antoniou SA, Batterham RL, Busetto L, Godoroja D, Iossa A, et al. Clinical practice guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES) on bariatric surgery: update 2020 endorsed by IFSO-EC, EASO and ESPCOP. *Surg Endosc.* 2020;34(6):2332–58.
10. Di Angelantonio E, Bhupathiraju SN, Wormser D, Gao P, Kaptoge S, de Gonzalez AB, et al. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet.* 2016;388(10046):776–86.

11. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS, et al. Prevalence of Obesity, Diabetes, and Obesity-Related Health Risk Factors, 2001. *JAMA*. 2003 Jan 1;289(1):76.
12. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ, et al. Body-Mass Index and Mortality among 1.46 Million White Adults. *N Engl J Med*. 2010 Dec 2;363(23):2211–9.
13. Nguyen NT, Varela JE. Bariatric surgery for obesity and metabolic disorders: State of the art. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(3):160–9.
14. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, Guidone C, Iaiconelli A, Leccesi L, et al. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. *Surv Anesthesiol*. 2013;57(1):24–5.
15. Gastrointestinal surgery for severe obesity: National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. *Am J Clin Nutr*. 1992;55(2 SUPPL.).
16. Mechanick JI, Apovian C, Brethauer S, Garvey WT, Joffe AM, Kim J, et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutrition, metabolic, and nonsurgical support of patients undergoing bariatric procedures – 2019 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology,. *Surg Obes Relat Dis*. 2020 Feb 1;16(2):175–247.
17. Brethauer SA, Hammel JP, Schauer PR. Systematic review of sleeve gastrectomy as staging and primary bariatric procedure. *Surg Obes Relat Dis*. 2009 Jul;5(4):469–75.
18. Khorgami Z, Shoar S, Andalib A, Aminian A, Brethauer SA, Schauer PR. Trends in utilization of bariatric surgery, 2010-2014: sleeve gastrectomy dominates. *Surg Obes Relat Dis*. 2017;13(5):774–8.
19. Brown WA, Kow L, Shikora S, Liem R, Welbourn R, Dixon J, et al. 6th IFSO Global Registry Report. 2021.
20. Ribaric G, Buchwald JN, McGlennon TW. Diabetes and Weight in Comparative Studies of Bariatric Surgery vs Conventional Medical Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Obes Surg*. 2014 Mar 28;24(3):437–55.
21. Gloy VL, Briel M, Bhatt DL, Kashyap SR, Schauer PR, Mingrone G, et al.

- Bariatric surgery versus non-surgical treatment for obesity: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2013;347(October):1–16.
22. Sjöström L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial - a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med*. 2013;273(3):219–34.
 23. Sjöström L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med*. 2004 Dec;351(26):2683–93.
 24. Juodeikis Ž, Brimas G. Long-term results after sleeve gastrectomy: A systematic review. *Surg Obes Relat Dis*. 2017;13(4):693–9.
 25. Peterli R, Wolnerhanssen BK, Peters T, Vetter D, Kroll D, Borbely Y, et al. Effect of laparoscopic sleeve gastrectomy vs laparoscopic roux-en-y gastric bypass on weight loss in patients with morbid obesity the sm-boss randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2018;319(3):255–65.
 26. Salminen P, Helmio M, Ovaska J, Juuti A, Leivonen M, Peromaa-Haavisto P, et al. Effect of laparoscopic sleeve gastrectomy vs laparoscopic roux-en-y gastric bypass on weight loss at 5 years among patients with morbid obesity the SLEEVEPASS randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2018;319(3):241–54.
 27. Jiang D, Renquist KE, Mason EE, NBSR Contributors. Weight Loss Curve Analysis. *Obes Surg*. 1991 Dec 1;1(4):373–80.
 28. Welbourn R, Pournaras DJ, Dixon J, Higa K, Kinsman R, Ottosson J, et al. Bariatric Surgery Worldwide: Baseline Demographic Description and One-Year Outcomes from the Second IFSO Global Registry Report 2013–2015. *Obes Surg*. 2018;28(2):313–22.
 29. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrbach K, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Am Med Assoc*. 2004 Oct;292(14):1724–37.
 30. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, Banel D, Jensen MD, Pories WJ, et al. Weight and Type 2 Diabetes after Bariatric Surgery: Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Med*. 2009 Mar;122(3):248-256.e5.
 31. Jiménez A, Casamitjana R, Flores L, Viaplana J, Corcelles R, Lacy A, et al.

- Long-Term Effects of Sleeve Gastrectomy and Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery on Type 2 Diabetes Mellitus in Morbidly Obese Subjects. *Ann Surg.* 2012 Dec;256(6):1023–9.
32. Buchwald H. The evolution of metabolic/bariatric surgery. *Obes Surg.* 2014;24(8):1126–35.
 33. Blüher M. Mechanisms in endocrinology: Are metabolically healthy obese individuals really healthy? *Eur J Endocrinol.* 2014;171(6):R209–19.
 34. Stefan N, Häring HU, Hu FB, Schulze MB. Metabolically healthy obesity: Epidemiology, mechanisms, and clinical implications. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013;1(2):152–62.
 35. Michalaki M a, Vagenakis AG, Leonardou AS, Argentou MN, Habeos IG, Makri MG, et al. Thyroid function in humans with morbid obesity. *Thyroid.* 2006;16(1):73–8.
 36. Segal JB, Clark JM, Shore AD, Dominici F, Magnuson T, Richards TM, et al. Prompt reduction in use of medications for comorbid conditions after bariatric surgery. *Obes Surg.* 2009;19(12):1646–56.
 37. Song RH, Wang B, Yao QM, Li Q, Jia X, Zhang JA. The Impact of Obesity on Thyroid Autoimmunity and Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Immunol.* 2019 Oct 1;10:2349.
 38. Rotondi M, Leporati P, La Manna A, Pirali B, Mondello T, Fonter R, et al. Raised serum TSH levels in patients with morbid obesity: Is it enough to diagnose subclinical hypothyroidism? *Eur J Endocrinol.* 2009;160(3):403–8.
 39. Valdés S, Maldonado-Araque C, Lago-Sampedro A, Lillo-Muñoz JA, Garcia-Fuentes E, Perez-Valero V, et al. Reference values for TSH may be inadequate to define hypothyroidism in persons with morbid obesity: Di@bet.es study. *Obesity (Silver Spring).* 2017;25(4):788–93.
 40. Rudnicki Y, Slavin M, Keidar A, Kent I, Berkovich L, Tiomkin V, et al. The effect of bariatric surgery on hypothyroidism: Sleeve gastrectomy versus gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis.* 2018 Sep;14(9):1297–303.
 41. Azran C, Hanhan-Shamshoum N, Irshied T, Ben-Shushan T, Dicker D, Dahan A, et al. Hypothyroidism and levothyroxine therapy following bariatric surgery: a systematic review, meta-analysis, network meta-analysis, and meta-regression. *Surg Obes Relat Dis.* 2021;17(6):1206–17.

42. Walczak K, Sieminska L. Obesity and Thyroid Axis. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Sep 7;18(18):9434.
43. Guan B, Chen Y, Yang J, Yang W, Wang C. Effect of Bariatric Surgery on Thyroid Function in Obese Patients: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Obes Surg*. 2017 Dec 16;27(12):3292–305.
44. Azran C, Porat D, Fine-Shamir N, Hanhan N, Dahan A. Oral levothyroxine therapy postbariatric surgery: Biopharmaceutical aspects and clinical effects. *Surg Obes Relat Dis*. 2019 Feb;15(2):333–41.
45. Hays MT. Localization of Human Thyroxine Absorption. *Thyroid*. 1991;1(3):241–8.
46. Campbell NRC, Hasinoff BB, Stalts H, Rao B, Wong NCW. Ferrous sulfate reduces thyroxine efficacy in patients with hypothyroidism. *Ann Intern Med*. 1992;117(12):1010–3.
47. Cunninghamman JJ, Barzel US. Lean Body Mass is a Predictor of the Daily Requirement for Thyroid Hormone in Older Men and Women. *J Am Geriatr Soc*. 1984 Mar;32(3):204–7.
48. Santini F, Pinchera A, Marsili A, Ceccarini G, Castagna MG, Valeriano R, et al. Lean Body Mass Is a Major Determinant of Levothyroxine Dosage in the Treatment of Thyroid Diseases. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Jan;90(1):124–7.
49. Michalaki MA, Gkotsina MI, Mamali I, Markantes GK, Faltaka A, Kalfarentzos F, et al. Impaired Pharmacokinetics of Levothyroxine in Severely Obese Volunteers. *Thyroid*. 2011;21(5):477–81.
50. Abu-Ghanem Y, Inbar R, Tyomkin V, Kent I, Berkovich L, Ghinea R, et al. Effect of Sleeve Gastrectomy on Thyroid Hormone Levels. *Obes Surg*. 2015;25(3):452–6.
51. Anstee QM, Reeves HL, Kotsiliti E, Govaere O, Heikenwalder M. From NASH to HCC: current concepts and future challenges. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(7):411–28.
52. Marchesini G, Day CP, Dufour JF, Canbay A, Nobili V, Ratziu V, et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(6):1388–402.
53. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global

- epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73–84.
54. Li L, Liu DW, Yan HY, Wang ZY, Zhao SH, Wang B. Obesity is an independent risk factor for non-alcoholic fatty liver disease: evidence from a meta-analysis of 21 cohort studies. *Obes Rev*. 2016;17(6):510–9.
 55. Lonardo A, Mantovani A, Lugari S, Targher G. Epidemiology and pathophysiology of the association between NAFLD and metabolically healthy or metabolically unhealthy obesity. *Ann Hepatol*. 2020;19(4):359–66.
 56. Polyzos SA, Kountouras J, Mantzoros CS. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: From pathophysiology to therapeutics. *Metabolism*. 2019;92:82–97.
 57. Julià H, Benaiges D, Pedro-Botet J. Bariatric surgery and non-alcoholic fatty liver disease. *Med Clin (Barc)*. 2022 Feb 1;
 58. Leoni S, Tovoli F, Napoli L, Serio I, Ferri S, Bolondi L. Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review with comparative analysis. *World J Gastroenterol*. 2018;24(30):3361–73.
 59. Garg H, Aggarwal S, Shalimar, Yadav R, Datta Gupta S, Agarwal L, et al. Utility of transient elastography (fibroscan) and impact of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in morbidly obese patients. *Surg Obes Relat Dis*. 2018;14(1):81–91.
 60. Bower G, Toma T, Harling L, Jiao LR, Efthimiou E, Darzi A, et al. Bariatric Surgery and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: a Systematic Review of Liver Biochemistry and Histology. *Obes Surg*. 2015;25(12):2280–9.
 61. Hossain IA, Rahman Shah MM, Rahman MK, Ali L. Gamma glutamyl transferase is an independent determinant for the association of insulin resistance with nonalcoholic fatty liver disease in Bangladeshi adults: Association of GGT and HOMA-IR with NAFLD. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2016;10(1):S25–9.
 62. Bi WR, Yang CQ, Shi Q, Xu Y, Cao CP, Ling J, et al. Large-scale analysis of factors influencing nonalcoholic fatty liver disease and its relationship with liver enzymes. *Genet Mol Res*. 2014;13(3):5880–91.
 63. Reha JL, Lee S, Hofmann LJ. Prevalence and predictors of nonalcoholic steatohepatitis in obese patients undergoing bariatric surgery: a Department

- of Defense experience. *Am Surg*. 2014;80(6):595–9.
64. Neuschwander-Tetri BA, Clark JM, Bass NM, Van Natta ML, Unalp-Arida A, Tonascia J, et al. Clinical, laboratory and histological associations in adults with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010;52(3):913–24.
 65. Xie J, Zhang S, Yu X, Yang Y, Liu Z, Yuan G, et al. Association between liver enzymes with metabolically unhealthy obese phenotype. *Lipids Health Dis*. 2018;17(1):1–8.
 66. Mathurin P, Hollebecque A, Arnalsteen L, Buob D, Leteurtre E, Caiazzo R, et al. Prospective study of the long-term effects of bariatric surgery on liver injury in patients without advanced disease. *Gastroenterology*. 2009;137(2):532–40.
 67. Ulasoglu C, Enc FY, Kaya E, Yilmaz Y. Characterization of patients with biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease and normal aminotransferase levels. *J Gastrointest Liver Dis*. 2019;28(4):427–31.
 68. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med*. 2011;43(8):617–49.
 69. Pimentel SK, Strobel R, Gonçalves CG, Sakamoto DG, Ivano FH, Coelho JCU. Evaluation of the nonalcoholic fat liver disease fibrosis score for patients undergoing bariatric surgery. *Arq Gastroenterol*. 2010;47(2):170–3.
 70. Qureshi K, Clements RH, Abrams GA. The utility of the “NAFLD fibrosis score” in morbidly obese subjects with NAFLD. *Obes Surg*. 2008;18(3):264–70.
 71. Berzigotti A, Tsochatzis E, Boursier J, Castera L, Cazzagon N, Friedrich-Rust M, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis – 2021 update. *J Hepatol*. 2021;75(3):659–89.
 72. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, et al. The NAFLD fibrosis score: A noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*. 2007;45(4):846–54.
 73. Lecube A, Monereo S, Rubio MÁ, Martínez-de-Icaya P, Martí A, Salvador J, et al. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la obesidad. Posicionamiento de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad de 2016.

- Endocrinol Diabetes y Nutr. 2017 Mar;64:15–22.
74. Hannah WN, Harrison SA. Effect of Weight Loss, Diet, Exercise, and Bariatric Surgery on Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Liver Dis.* 2016 May;20(2):339–50.
 75. Uehara D, Seki Y, Kakizaki S, Horiguchi N, Tojima H, Yamazaki Y, et al. Long-term Results of Bariatric Surgery for Non-alcoholic Fatty Liver Disease/Non-alcoholic Steatohepatitis Treatment in Morbidly Obese Japanese Patients. *Obes Surg.* 2019;29(4):1195–201.
 76. Caiazzo R, Lassailly G, Leteurtre E, Baud G, Verkindt H, Raverdy V, et al. Roux-en-Y gastric bypass versus adjustable gastric banding to reduce nonalcoholic fatty liver disease: a 5-year controlled longitudinal study. *Ann Surg.* 2014;260(5):893–9.
 77. Schneck AS, Anty R, Patouraux S, Bonnafous S, Rousseau D, Lebeaupin C, et al. Roux-En Y gastric bypass results in long-term remission of hepatocyte apoptosis and hepatic histological features of non-alcoholic steatohepatitis. *Front Physiol.* 2016;7(AUG):1–9.
 78. Aguilar-Olivos NE, Almeda-Valdes P, Aguilar-Salinas CA, Uribe M, Méndez-Sánchez N. The role of bariatric surgery in the management of nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. *Metabolism.* 2016;65(8):1196–207.
 79. Jimenez LS, Mendonça Chaim FH, Mendonça Chaim FD, Utrini MP, Gestic MA, Chaim EA, et al. Impact of weight regain on the evolution of non-alcoholic fatty liver disease after Roux-en-Y gastric bypass: a 3-year follow-up. *Obes Surg.* 2018;28(10):3131–5.
 80. Cazzo E, Jimenez LS, Pareja JC, Chaim EA. Effect of Roux-en-y gastric bypass on nonalcoholic fatty liver disease evaluated through NAFLD fibrosis score: a prospective study. *Obes Surg.* 2015;25(6):982–5.
 81. Nickel F, Tapking C, Benner L, Sollors J, Billeter AT, Kenngott HG, et al. Bariatric surgery as an efficient treatment for non-alcoholic fatty liver disease in a prospective study with 1-year follow-up: BariScan study. *Obes Surg.* 2018;28(5):1342–50.
 82. Koh ZJ, Salgaonkar HP, Lee WJJ, Kim GW, Tan CH, Cheng A, et al. Improvement in Non-alcoholic Fatty Liver Disease Score correlates with

- weight loss in obese patients undergoing laparoscopic sleeve gastrectomy: a two-centre study from an Asian cohort. *Obes Surg.* 2019;29(3):862–8.
83. Yeo SC, Ong WM, Cheng KSA, Tan CH. Weight loss after bariatric surgery predicts an improvement in the non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) fibrosis score. *Obes Surg.* 2019;29(4):1295–300.
 84. Jagtap N, Kalapala R, Katakwar A, Sharma M, Aslam M, Gupta R, et al. Endoscopic sleeve gastroplasty - minimally invasive treatment for non-alcoholic fatty liver disease and obesity. *Indian J Gastroenterol.* 2021 Dec;40(6):572–9.
 85. Hempel F, Roderfeld M, Müntnich LJ, Albrecht J, Oruc Z, Arneith B, et al. Caspase-Cleaved Keratin 18 Measurements Identified Ongoing Liver Injury after Bariatric Surgery. *J Clin Med.* 2021 Mar 16;10(6).
 86. Hajifathalian K, Mehta A, Ang B, Skaf D, Shah SL, Saumoy M, et al. Improvement in insulin resistance and estimated hepatic steatosis and fibrosis after endoscopic sleeve gastroplasty. *Gastrointest Endosc.* 2021;93(5):1110–8.
 87. Espinet Coll E, Vila Lolo C, Díaz Galán P, Gómez Valero JA, Bacchiddu S, Quintana Tomás C, et al. Bariatric and metabolic endoscopy in the handling of fatty liver disease. A new emerging approach? *Rev Esp Enferm Dig.* 2019 Apr;111(4):283–93.
 88. Wildman RP. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering. *Arch Intern Med.* 2008;168(15):1617.
 89. Expert panel on detection evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report (NCEP) -adult treatment panel III. *J Am Med Assoc.* 2001;285(19):2486–97.
 90. van Vliet-Ostaptchouk J V., Nuotio ML, Slagter SN, Doiron D, Fischer K, Foco L, et al. The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies. *BMC Endocr Disord.* 2014;14:9.
 91. Cătoi AF, Busetto L. Metabolically Healthy Obesity and Bariatric Surgery. *Obes Surg.* 2019;29(9):2989–3000.
 92. Blüher M. Metabolically healthy obesity. *Endocr Rev.* 2020;41(3):405–20.

93. Caleyachetty R, Thomas GN, Toulis KA, Mohammed N, Gokhale KM, Balachandran K, et al. Metabolically Healthy Obese and Incident Cardiovascular Disease Events Among 3.5 Million Men and Women. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(12):1429–37.
94. Bell JA, Kivimaki M, Hamer M. Metabolically healthy obesity and risk of incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Obes Rev*. 2014 Jun 24;15(6):504–15.
95. Eckel N, Meidtner K, Kalle-Uhlmann T, Stefan N, Schulze MB. Metabolically healthy obesity and cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;23(9):956–66.
96. Wei Y, Wang J, Han X, Yu C, Wang F, Yuan J, et al. Metabolically healthy obesity increased diabetes incidence in a middle-aged and elderly Chinese population. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;36(1):1–9.
97. Eckel N, Li Y, Kuxhaus O, Stefan N, Hu FB, Schulze MB. Transition from metabolic healthy to unhealthy phenotypes and association with cardiovascular disease risk across BMI categories in 90 257 women (the Nurses' Health Study): 30 year follow-up from a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 Sep;6(9):714–24.
98. Fabbrini E, Yoshino J, Yoshino M, Magkos F, Tiemann Luecking C, Samovski D, et al. Metabolically normal obese people are protected from adverse effects following weight gain. *J Clin Invest*. 2015 Feb 2;125(2):787–95.
99. Lin H, Zhang L, Zheng R, Zheng Y. The prevalence, metabolic risk and effects of lifestyle intervention for metabolically healthy obesity: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(47).
100. Soriquer F, Gutiérrez-Repiso C, Rubio-Martín E, García-Fuentes E, Almaraz MC, Colomo N, et al. Metabolically healthy but obese, a matter of time? Findings from the prospective pizarra study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(6):2318–25.
101. Goday A, Benaiges D, Parri A, Ramón JM, Flores-Le Roux JA, Pedro Botet J, et al. Can bariatric surgery improve cardiovascular risk factors in the metabolically healthy but morbidly obese patient? *Surg Obes Relat Dis*. 2014;10(5):871–6.

102. Sung KC, Cha SC, Sung JW, So MS, Byrne CD. Metabolically healthy obese subjects are at risk of fatty liver but not of pre-clinical atherosclerosis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2014;24(3):256–62.
103. Chang Y, Jung HS, Cho J, Zhang Y, Yun KE, Lazo M, et al. Metabolically healthy obesity and the development of nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol.* 2016;111(8):1133–40.
104. Gutiérrez-Grobe Y, Juárez-Hernández E, Sánchez-Jiménez BA, Uribe-Ramos MH, Ramos-Ostos MH, Uribe M, et al. Less liver fibrosis in metabolically healthy compared with metabolically unhealthy obese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Metab.* 2017;43(4):332–7.
105. Ampuero J, Aller R, Gallego-Durán R, Banales JM, Crespo J, García-Monzón C, et al. The effects of metabolic status on non-alcoholic fatty liver disease-related outcomes, beyond the presence of obesity. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;48(11–12):1260–70.
106. Haskins IN, Chang J, Nor Hanipah Z, Singh T, Mehta N, McCullough AJ, et al. Patients with clinically metabolically healthy obesity are not necessarily healthy subclinically: further support for bariatric surgery in patients without metabolic disease? *Surg Obes Relat Dis.* 2018;14(3):342–6.
107. Kim Y, Chang Y, Cho YK, Ahn J, Shin H, Ryu S. Metabolically healthy versus unhealthy obesity and risk of fibrosis progression in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2019;39(10):1884–94.
108. Hashimoto Y, Hamaguchi M, Fukuda T, Ohbora A, Kojima T, Fukui M. Fatty liver as a risk factor for progression from metabolically healthy to metabolically abnormal in non-overweight individuals. *Endocrine.* 2017;57(1):89–97.
109. Sundaram U, McBride C, Shostrom V, Meza J, Goldner WS. Prevalence of Preoperative Hypothyroidism in Bariatric Surgery Patients and Postoperative Change in Thyroid Hormone Requirements. *Bariatr Surg Pract Patient Care.* 2013;8(4):147–51.
110. Fierabracci P, Martinelli S, Tamberi A, Piaggi P, Basolo A, Pelosini C, et al. Weight Loss and Variation of Levothyroxine Requirements in Hypothyroid Obese Patients After Bariatric Surgery. *Thyroid.* 2016 Apr;26(4):499–503.
111. Zendel A, Abu-Ghanem Y, Dux J, Mor E, Zippel D, Goitein D. The Impact of

- Bariatric Surgery on Thyroid Function and Medication Use in Patients with Hypothyroidism. *Obes Surg.* 2017;27(8):2000–4.
112. Pedro J, Cunha F, Souteiro P, Neves JS, Guerreiro V, Magalhães D, et al. The Effect of the Bariatric Surgery Type on the Levothyroxine Dose of Morbidly Obese Hypothyroid Patients. *Obesity Surgery.* 2018;1–6.
 113. Sioka E, Tzovaras G, Perivoliotis K, Bakalis V, Zachari E, Magouliotis D, et al. Impact of laparoscopic sleeve gastrectomy on gastrointestinal motility. *Gastroenterol Res Pract.* 2018;2018:1–17.
 114. Burton PR, Yap K, Brown WA, Laurie C, O'Donnell M, Hebbard G, et al. Changes in satiety, supra- and infraband transit, and gastric emptying following laparoscopic adjustable gastric banding: A prospective follow-up study. *Obes Surg.* 2011;21(2):217–23.
 115. Raftopoulos Y, Gagné DJ, Pappasavas P, Hayetian F, Maurer J, Bononi P, et al. Improvement of hypothyroidism after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity. *Obes Surg.* 2004;14(4):509–13.
 116. Fazylov R, Soto E, Cohen S, Merola S. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass surgery on morbidly obese patients with hypothyroidism. *Obes Surg.* 2008;18(6):644–7.
 117. Aggarwal S, Modi S, Jose T. Laparoscopic sleeve gastrectomy leads to reduction in thyroxine requirement in morbidly obese patients with hypothyroidism. *World J Surg.* 2014;38(10):2628–31.
 118. Pirola I, Formenti AM, Gandossi E, Mittempergher F, Casella C, Agosti B, et al. Oral liquid l-thyroxine (l-T4) may be better absorbed compared to l-T4 tablets following bariatric surgery. *Obes Surg.* 2013;23(9):1493–6.
 119. Fallahi P, Ferrari SM, Antonelli A. Oral l-thyroxine liquid versus tablet in patients with hypothyroidism without malabsorption: a prospective study. *Endocrine.* 2016;52(3):597–601.
 120. Rubio IGS, Galvão AL, Santo MA, Zanini AC, Medeiros-Neto G. Levothyroxine absorption in morbidly obese patients before and after Roux-En-Y gastric bypass (RYGB) surgery. *Obes Surg.* 2012;22(2):253–8.
 121. Gkotsina M, Michalaki M, Mamali I, Markantes G, Sakellaropoulos GC, Kalfarentzos F, et al. Improved Levothyroxine Pharmacokinetics After Bariatric Surgery. *Thyroid.* 2013;23(4):414–9.

122. Bétry C, Challan-Belval MA, Bernard A, Charrié A, Draï J, Laville M, et al. Increased TSH in obesity: Evidence for a BMI-independent association with leptin. *Diabetes Metab.* 2015;41(3):248–51.
123. Kulovitz MG, Kolkmeier D, Conn CA, Cohen DA, Ferraro RT. Medical weight loss versus bariatric surgery: Does method affect body composition and weight maintenance after 15% reduction in body weight? *Nutrition.* 2014;30(1):49–54.
124. Zalesin KC, Franklin BA, Lillystone MA, Shamoun T, Krause KR, Chengelis DL, et al. Differential Loss of Fat and Lean Mass in the Morbidly Obese After Bariatric Surgery. *Metab Syndr Relat Disord.* 2010 Feb;8(1):15–20.
125. Yska JP, Arfman IJ, van Oijen MA, de Heide LJM, Emous M, Veeger NJGM, et al. Long-term Effect of Bariatric Surgery on the Use of Levothyroxine and Thyroid Levels. *Obes Surg.* 2022 Dec 2;32(3):742–8.
126. Pelascini E, Disse E, Pasquer A, Poncet G, Gouillat C, Robert M. Should we wait for metabolic complications before operating on obese patients? Gastric bypass outcomes in metabolically healthy obese individuals. *Surg Obes Relat Dis.* 2016;12(1):49–56.
127. Barzin M, Aryannezhad S, Khalaj A, Mahdavi M, Valizadeh M, Ghareh S, et al. Effects of bariatric surgery in different obesity phenotypes: Tehran Obesity Treatment Study (TOTS). *Obes Surg.* 2020;30(2):461–9.
128. Kim YM, Kim S, Kim SH, Won YJ. Clinical and body compositional factors associated with metabolic syndrome in obese koreans: a cross-sectional study. *Metab Syndr Relat Disord.* 2018;16(6):290–8.
129. Appleton SL, Seaborn CJ, Visvanathan R, Hill CL, Gill TK, Taylor AW, et al. Diabetes and cardiovascular disease outcomes in the metabolically healthy obese phenotype: a cohort study. *Diabetes Care.* 2013;36(8):2388–94.
130. Climent E, Benaiges D, Flores-Le Roux JA, Ramón JM, Pedro-Botet J, Goday A. Changes in the lipid profile 5 years after bariatric surgery: laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass versus laparoscopic sleeve gastrectomy. *Surg Obes Relat Dis.* 2018;14(8):1099–105.
131. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Weight loss and non-alcoholic fatty liver disease: Falls in gamma-glutamyl transferase concentrations are associated with histologic improvement. *Obes Surg.* 2006;16(10):1278–86.

132. Burza MA, Romeo S, Kotronen A, Svensson PA, Sjöholm K, Torgerson JS, et al. Long-Term Effect of Bariatric Surgery on Liver Enzymes in the Swedish Obese Subjects (SOS) Study. *PLoS One*. 2013;8(3):1–6.
133. Heianza Y, Arase Y, Tsuji H, Fujihara K, Saito K, Hsieh SD, et al. Metabolically healthy obesity, presence or absence of fatty liver, and risk of type 2 diabetes in Japanese individuals: Toranomon hospital health management center study 20 (TOPICS 20). *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(8):2952–60.
134. Lu H, Liu H, Hu F, Zou L, Luo S, Sun L. Independent association between nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *Int J Endocrinol*. 2013;2013:124958.
135. Lee CJ, Clark JM, Asamoah V, Schweitzer M, Magnuson T, Lazo M. Prevalence and characteristics of individuals without diabetes and hypertension who underwent bariatric surgery: Lessons learned about metabolically healthy obese. *Surg Obes Relat Dis*. 2015;11(1):142–6.
136. Kantartzis K, Machann J, Schick F, Rittig K, Machicao F, Fritsche A, et al. Effects of a lifestyle intervention in metabolically benign and malign obesity. *Diabetologia*. 2011;54(4):864–8.
137. Barhouch AS, Padoin A V., Casagrande DS, Chatkin R, Süßenbach SP, Pufal MA, et al. Predictors of excess weight loss in obese patients after gastric bypass: a 60-month follow-up. *Obes Surg*. 2016;26(6):1178–85.
138. Azagury D, Voller L, Dudley K, Dwinal R, Wulfovich S, Rivas H, et al. Loss to Follow-up after Bariatric Surgery: Are Lost Patients Doing Better or Worse? *Surg Obes Relat Dis*. 2016;12(7):S145–6.
139. Benaiges D, Goday A, Ramon JM, Hernandez E, Pera M, Cano JF. Laparoscopic sleeve gastrectomy and laparoscopic gastric bypass are equally effective for reduction of cardiovascular risk in severely obese patients at one year of follow-up. *Surg Obes Relat Dis*. 2011;7(5):575–80.
140. Seeberg KA, Borgeraas H, Hofsvø D, Småstuen MC, Kvan NP, Grimnes JO, et al. Gastric Bypass Versus Sleeve Gastrectomy in Type 2 Diabetes: Effects on Hepatic Steatosis and Fibrosis. *Ann Intern Med*. 2022 Jan;175(1):74–83.
141. Hofsvø D, Fatima F, Borgeraas H, Birkeland KI, Gulseth HL, Hertel JK, et al.

Gastric bypass versus sleeve gastrectomy in patients with type 2 diabetes (Oseberg): a single-centre, triple-blind, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(12):912–24.

142. Janković D, Wolf P, Anderwald C-H, Winhofer Y, Promintzer-Schifferl M, Hofer A, et al. Prevalence of endocrine disorders in morbidly obese patients and the effects of bariatric surgery on endocrine and metabolic parameters. *Obes Surg.* 2012;22(1):62–9.
143. Casimiro Pérez JA, Fernández Quesada C, del Val Groba Marco M, Arteaga González I, Cruz Benavides F, Ponce J, et al. Obesity Surgery Score (OSS) for Prioritization in the Bariatric Surgery Waiting List: a Need of Public Health Systems and a Literature Review. *Obes Surg.* 2018 Apr 30;28(4):1175–84.