



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

TESIS DOCTORAL

PAPEL DE LA SUPLEMENTACIÓN PREOPERATORIA DE VITAMINA D,
EN LA MEJORA DEL SÍNDROME METABÓLICO, DE OBESOS
MÓRBIDOS SOMETIDOS A CIRUGÍA BARIÁTRICA.

PROGRAMA DE DOCTORADO

CIRUGÍA Y NUTRICIÓN Y OBESIDAD. ADQUISICIÓN DE CAPACIDADES TÉCNICAS
DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO PROFESIONAL.

DEPARTAMENTO DE ESPECIALIDADES QUIRÚRGICAS, BIOQUÍMICAS E
INMUNOLOGÍA.

FACULTAD DE MEDICINA.
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA.

Enero 2017

Autora: **Ana Obispo Entrenas.**


Directores: **Jimena Abilés Osinaga, Norberto Gándara Adán.**

Tutor: **Maximino Redondo Bautista.**



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTOR: Ana Obispo Entrenas

 <http://orcid.org/0000-0002-8570-6154>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es

TESIS DOCTORAL

PAPEL DE LA SUPLEMENTACIÓN PREOPERATORIA DE
VITAMINA D, EN LA MEJORA DEL SÍNDROME METABÓLICO,
DE OBESOS MÓRBIDOS SOMETIDOS A CIRUGÍA
BARIÁTRICA.

PROGRAMA DE DOCTORADO

CIRUGÍA Y NUTRICIÓN Y OBESIDAD. ADQUISICIÓN DE CAPACIDADES TÉCNICAS
DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO PROFESIONAL.

Coordinador actual del programa

Prof. D. Raúl J. Andrade Bellido

Coordinador anterior del programa

Prof. D. Manuel García Caballero

DEPARTAMENTO DE ESPECIALIDADES QUIRÚRGICAS, BIOQUÍMICAS E
INMUNOLOGÍA.

FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD DE MÁLAGA.



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Dña. JIMENA ABILÉS OSINAGA.
D. NORBERTO GÁNDARA ADÁN.
D. MAXIMINO BAUTISTA REDONDO.

CERTIFICAN que *Dña. Ana Obispo Entrenas*, licenciada en Medicina y Cirugía por la Facultad de Medicina de la Universidad de Córdoba, ha realizado bajo nuestra dirección el trabajo de investigación titulado **“PAPEL DE LA SUPLEMENTACIÓN PREOPERATORIA DE VITAMINA D, EN LA MEJORA DEL SÍNDROME METABÓLICO, DE OBESOS MÓRBIDOS SOMETIDOS A CIRUGÍA BARIÁTRICA”** y que reúne las condiciones necesarias para optar al grado de Doctor por la Universidad de Málaga.

Dr. J. Abilés Osinaga.

Dr. N. Gándara Adán

Dr. M. Bautista Redondo

Málaga 13 de Enero de 2017



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Yo, Ana Obispo Entrenas, declaro que soy autora del trabajo de investigación "Papel de la suplementación preoperatoria de vitamina D, en la mejora del síndrome metabólico, de obesos mórbidos sometidos a cirugía bariátrica", realizado bajo la dirección de la Dra. Jimena Abilés Osinaga y del Dr. Norberto Gándara Adán y tutorizado por el Dr. Maximino Redondo Bautista.

Y para que así conste firmo el presente certificado en Málaga a 13 de Enero de 2017.

Fdo. Ana Obispo Entrenas.

DEDICATORIA

A David

*Mí compañero, mi amante y mi amigo. Por acompañarme en este largo camino
dándome su apoyo y cariño.*

A Daniela

*Eres la razón de mi vida, mi luz y mi esperanza. Por todos los momentos que te he
robado y por aquellos que aún nos quedan por disfrutar.*

A mi familia

Por su apoyo incondicional y su comprensión.

AGRADECIMIENTOS

A mi directora y amiga, Jimena

Has sido y eres una inspiración para mí, sin ti este proyecto no se podría haber realizado. Gracias por no rendirte y por darme fuerzas cuando más lo necesitaba.

A mi director y jefe, Norberto

Tu enseñanza y colaboración han sido indispensables.

A mi tutor, Maximino.

Por su accesibilidad y cooperación.

A mis padres y familia

Me habéis dado todo vuestro amor y tiempo. Sin vosotros nada tendría sentido.

Al Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo

Gracias a todos mis compañeros por crear un ambiente sano y agradable de trabajo.

A la Unidad de Cirugía Bariátrica

Habéis sido unos magníficos compañeros.

A Paco Rivas

Por el soporte estadístico.

En memoria de Manuel García Caballero

Por su interés y entusiasmo.

PAPEL DE LA SUPLEMENTACIÓN PREOPERATORIA
DE VITAMINA D, EN LA MEJORA DEL SÍNDROME
METABÓLICO, DE OBESOS MÓRBIDOS SOMETIDOS A
CIRUGÍA BARIÁTRICA.

ÍNDICE

1.- INTRODUCCIÓN.

1.1- Vitamina D.

1.1.1- Descubrimiento y composición química.

1.1.2- Absorción y metabolismo.

1.1.3- Fuentes.

1.1.4- Fisiología y funciones.

1.2- Vitamina D y salud.

1.3- Déficit de vitamina D.

1.3.1- Definición.

1.3.2- Epidemiología.

1.3.3- Causas de hipovitaminosis D.

1.3.4- Déficit de vitamina D y síndrome metabólico.

1.3.4.1- Asociación entre déficit de vitamina D e Hipertensión Arterial.

1.3.4.2- Asociación entre déficit de vitamina D y Diabetes Mellitus tipo 2.

1.3.4.3- Asociación entre déficit de vitamina D y Dislipemia.

1.4- Obesidad y síndrome metabólico.

1.4.1- Definición y epidemiología de la obesidad.

1.4.2- Fisiopatología del síndrome metabólico.

1.4.2.1- Resistencia a la insulina.

1.4.3- Repercusión clínica.

1.4.4- Obesidad y déficit de vitamina D.

1.5- Cirugía bariátrica.

1.5.1- Técnicas quirúrgicas más empleadas.

1.5.1.1- Técnicas restrictivas.

1.5.1.2- Técnicas mixtas.

1.5.1.3- Técnicas malabsortivas.

1.5.2- Nivel de evidencia de la cirugía bariátrica.

1.5.3- Resultados de la cirugía bariátrica (bypass gástrico y gastrectomía tubular).

- 1.5.3.1- Factores de no remisión del síndrome metabólico.
- 1.5.4- Elección de la técnica quirúrgica.
- 1.5.5- Incidencia de hipovitaminosis D en la cirugía bariátrica.
- 1.6- Aporte de vitamina D.
 - 1.6.1 – Pacientes obesos.
 - 1.6.2 – Obesos mórbidos candidatos a cirugía bariátrica.
- 2.- JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.
 - 2.1- Antecedentes.
 - 2.2- Situación actual.
 - 2.3- Justificación del estudio.
- 3.- OBJETIVOS.
 - 3.1- Objetivo principal.
 - 3.2- Objetivos secundarios.
- 4.- MATERIAL Y MÉTODOS.
 - 4.1- Sujetos del estudio.
 - 4.1.1- Características generales de los pacientes. Criterios de inclusión y de exclusión.
 - 4.1.1.1- Criterios de inclusión.
 - 4.1.1.2- Criterios de exclusión.
 - 4.1.2- Características específicas de los grupos de estudio.
 - 4.1.3- Ámbito de estudio.
 - 4.1.4- Selección de la muestra.
 - 4.1.4.1- Tipo de muestreo.
 - 4.1.4.2- Tamaño muestral y descripción de la muestra.
 - 4.2- Diseño del estudio.
 - 4.2.1- Tipo de estudio.
 - 4.2.2- Consideraciones éticas.
 - 4.2.3- Cronograma e instrumentación.
 - 4.2.3.1- Intervención preoperatoria.
 - 4.2.3.2- Intervención postoperatoria.
 - 4.2.4- Recogida de datos.
 - 4.2.5- Análisis estadístico.
 - 4.3- Variables del estudio.

- 4.3.1- Variables independientes.
 - 4.3.1.1- Variables demográficas.
 - 4.3.1.2- Variables clínicas. Presencia de comorbilidades.
 - 4.3.1.3- Variables antropométricas.
 - 4.3.1.4- Variables analíticas.
 - 4.3.1.5- Tipo de Intervención quirúrgica.
- 4.3.2- Variables dependientes.
 - 4.3.2.1- Resolución de comorbilidades.
 - 4.3.2.2- Cambios en el peso corporal.
 - 4.3.2.3- Complicaciones de la suplementación.

5.- RESULTADOS.

- 5.1- Análisis comparativo basal de los grupos de estudio.
 - 5.1.1- Datos epidemiológicos y antropométricos.
 - 5.1.2- Técnicas quirúrgicas empleadas.
 - 5.1.3- Comorbilidades asociadas.
 - 5.1.4- Estatus de vitamina D.
 - 5.1.4.1- Relación entre niveles basales de vitamina D y datos antropométricos.
 - 5.1.4.2- Relación entre niveles basales de vitamina D y comorbilidades.
 - 5.1.4.3- Relación entre niveles basales de vitamina D y factores epidemiológicos y bioquímicos.
- 5.2- Resultados tras 12 meses de la cirugía.
 - 5.2.1- Cambios antropométricos.
 - 5.2.2- Evolución de los niveles de vitamina D.
 - 5.2.3- Relación entre vitamina D y pérdida de peso.
 - 5.2.4- Influencia de la suplementación preoperatoria.
 - 5.2.4.1- Eficacia de la dosis empleada.
 - 5.2.4.2- Resistencia al tratamiento.
 - 5.2.4.3- Evaluación del tipo de complicaciones presentadas.
 - 5.2.5- Abandono del tratamiento postoperatorio.
- 5.3- Evolución de las comorbilidades asociadas.
 - 5.3.1- Resolución y mejoría de comorbilidades en cada cohorte.

- 5.4- Estudio y evolución de pacientes afectos de síndrome metabólico.
 - 5.4.1- Agrupación de los pacientes de ambas cohortes.
 - 5.4.2- Clasificación de pacientes con síndrome metabólico.
 - 5.4.2.1- Análisis multivariante para la presencia de síndrome metabólico.
 - 5.4.3- Evolución de pacientes con síndrome metabólico tras la cirugía.
 - 5.4.3.1- Análisis multivariante para la persistencia de síndrome metabólico.

6.- DISCUSIÓN.

- 6.1- Características de los grupos de estudio.
 - 6.1.1- Síndrome metabólico y sus componentes en la obesidad mórbida.
 - 6.1.2- Técnicas quirúrgicas empleadas.
 - 6.1.3- Prevalencia de hipovitaminosis D preoperatoria.
 - 6.1.3.1- Relación entre hipovitaminosis D y datos antropométricos.
 - 6.1.3.2- Relación entre hipovitaminosis D y síndrome metabólico.
- 6.2- Cambios producidos tras 12 meses de la cirugía.
 - 6.2.1- Pérdida de peso registrada en cada cohorte.
 - 6.2.2- Cambios en los niveles de vitamina D.
 - 6.2.2.1- Vitamina D tras la cirugía.
 - 6.2.2.2- Relación entre vitamina D y la pérdida de peso.
 - 6.2.3- Suplementación preoperatoria y postoperatoria.
 - 6.2.3.1- Suplementación preoperatoria.
 - 6.2.3.2- Complicaciones de la suplementación preoperatoria.
 - 6.2.3.3- Suplementación postoperatoria.
- 6.3- Evolución de comorbilidades.
 - 6.3.1- Resolución y mejoría de comorbilidades por cohorte estudiada.

6.4- Prevalencia y evolución del Síndrome Metabólico.

6.4.1- Características basales y a los 12 meses de la población global.

6.4.2- Características basales de pacientes afectos de síndrome metabólico.

6.4.2.1- Factores asociados a la presencia de síndrome metabólico.

6.4.3.- Factores asociados a la persistencia del síndrome metabólico tras la cirugía

6.4.3.1- Identificación de factores predictores de no remisión.

7.- CONCLUSIONES.

8.- LIMITACIONES DEL ESTUDIO.

9.- GLOSARIO.

10.- BIBLIOGRAFÍA.

11.- ANEXOS.

ANEXO 1. Calificación del estudio.

ANEXO 2. Dictamen del comité ético.

ANEXO 3. Consentimiento informado del estudio.

1.- INTRODUCCIÓN.

1.1- VITAMINA D.

1.1.1- Descubrimiento y composición química.

La existencia de las vitaminas fue establecida por el trabajo de autores como **McCullum y Davis (1913)** en la Universidad de Wisconsin, que al experimentar con ratas a las que se les alimentaba con una dieta altamente purificada desarrollaban alteraciones oculares y xeroftalmia, las cuales curaban con la administración de mantequilla grasa o aceite de hígado de bacalao. Se determinó así como existía una sustancia en esos alimentos que podría ser beneficiosa y *McCullum* la denominó "vitamina A" (1).

Posteriormente **Edward Mellanby**, que realizaba estudios sobre raquitismo, descubrió en 1918 que existía un factor presente en la dieta (aceite de hígado de bacalao) que prevenía la enfermedad en perros no expuestos a la luz solar y atribuyó ese mérito a la vitamina A, descubierta por *McCullum*. Este, en 1922, al conocer el experimento de *Mellanby* destruye la vitamina A de dicho alimento y muestra que la sustancia antirraquítica no desaparece, nombrado a la nueva sustancia reconocida como "vitamina D" (1).

En los años veinte, **H. Steenbock y A. Black**, descubren que la irradiación de ciertos alimentos con luz ultravioleta los convierte en antirraquíticos. Este descubrimiento eliminó el raquitismo como un problema médico importante en todo el mundo. Debido a que las grasas enriquecidas con esterol podrían ser irradiadas para producir vitamina D, se intentó identificar a ésta pero hubo un intento que después se catalogaría de erróneo, cuando se identificó un compuesto como vitamina D1 y resultó ser un producto secundario de la irradiación de vitamina D2 (taquipesterol). La identificación clara de la vitamina D2 o ergocalciferol fue por **Askew et al.** que determinaron la estructura de la irradiación de los esteroides vegetales (1).

Finalmente la identificación de la vitamina D3 fue llevada a cabo por

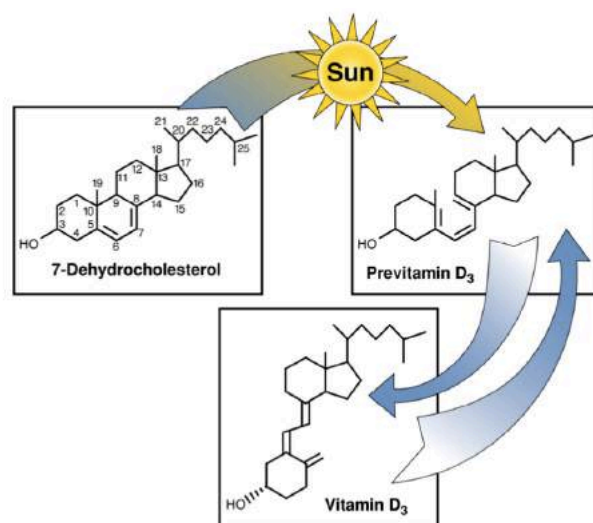
Windaus y Bock que aislaron el 7-dehidrocolesterol de la piel y proporcionaron la evidencia de que dicha vitamina es producida por el impacto de la luz ultravioleta en ese compuesto, formándose así en la piel, una molécula precursora de la vitamina D que posteriormente sería identificada por **Holick et al.** como el primer intermediario, era la previtamina D3 (*figura 1*) (1).

La vitamina D o calciferol, en sus dos formas (**ergocalciferol o vitamina D2**, y **colecalfiferol o Vitamina D3**, producidas por la irradiación de esteroides vegetales en el primer caso y de esteroides animales en el segundo) (*tabla 1*) son moléculas esteroideas (2), más concretamente secosteroides, ya que poseen en su composición química, un anillo abierto, manteniendo en su estructura la numeración procedente del colesterol, su compuesto madre (3). El ergocalciferol se encuentra en las plantas, donde se produce por irradiación a partir del ergosterol y es introducida en nuestro cuerpo a través de la dieta. Por otro lado el colecalfiferol se sintetiza en la piel, tras incidir la luz ultravioleta en ella y actuar sobre el 7-dehidrocolesterol (4). Ambas formas son precursoras de sus formas activas, las cuales precisan para su formación de una síntesis interna (2). Este hecho y el que tenga un importante papel en la regulación del metabolismo fosfocálcico ha hecho que muchos autores la consideren más una hormona que una vitamina (2,5,6).

Tabla 1. Terminología y conversión en relación a la vitamina D (7).

TERMINOLOGÍA Y CONVERSIÓN EN RELACIÓN A LA VITAMINA D		
VITAMINA D VITAMINA D ₂ VITAMINA D ₃	<i>Calciferol</i> <i>Ergocalciferol</i> <i>Colecalciferol</i>	
25(OH)D ₂ 25(OH)D ₃	<i>Calcidiol</i> <i>Calcifediol</i>	<i>Se utiliza idistintamente 25(OH)D para referirse a los dos.</i>
1,25(OH) ₂ D ₂ 1,25(OH) ₂ D ₃	<i>Ercalcitriol</i> <i>Calcitriol</i>	<i>Se utiliza 1,25(OH)₂D indistintamente y lo denominamos calcitriol</i>
24,25(OH) ₂ D	<i>24,25 Dihidroxitamina D</i>	
1 UI colecalfiferol 40 UI colecalfiferol 1 ng/ml 25(OH)D	0,025 µg de colecalfiferol 1 µg de colecalfiferol 2,5 nmol/L 25(OH)D	

Figura 1. Formación de vitamina D3 (1).



Conversión del 7-dehidrocolesterol a previtamina D₃ por la luz ultravioleta (280–310 nm) solar o artificial. La previtamina D₃ isomeriza a vitamina D₃ y está siempre en un equilibrio de 5.94% previtamina D₃ y 94.06% vitamina D₃

1.1.2- Absorción y metabolismo.

Al ser una vitamina liposoluble, la D2 y la D3, se absorben con la grasa de la dieta en el intestino delgado con ayuda de los ácidos biliares y de la lipasa pancreática. Así conformarían parte de los quilomicrones junto con colesterol, triglicéridos y otros lípidos. Dichos quilomicrones son metabolizados por una enzima llamada lipoproteinlipasa que se encuentra en el tejido adiposo y muscular. Sin embargo una parte de vitamina D es absorbida por linfáticos pasando a la circulación portal junto con aminoácidos y carbohidratos, y dirigiéndose directamente al hígado, donde sufre su primera hidroxilación (7).

No se conoce actividad biológica intrínseca alguna de la vitamina D3. Las moléculas biológicamente activas se producen solo después de que la vitamina D3 ha sido metabolizada (7). *Figura 2.*

Sufre un primer paso en el hígado convirtiéndose en 25-hidroxivitamina D (25(OH)D), bien 25(OH)D2 (calcidiol) o en 25(OH)D3 (calcifediol), ambas similares en cuanto a su función por lo que se les hace referencia como 25(OH)D

(5,7,8). Dicho proceso es llevado a cabo por la enzima 25-hidroxilasa, más exactamente citocromo P450 2R1 (CYP2R1) (7).

La segunda hidroxilación se realiza en el riñón, por una 1-alfa-hidroxilasa (CYP27B1), formándose la hormona activa, el 1,25(OH)₂D o calcitriol (7,9).

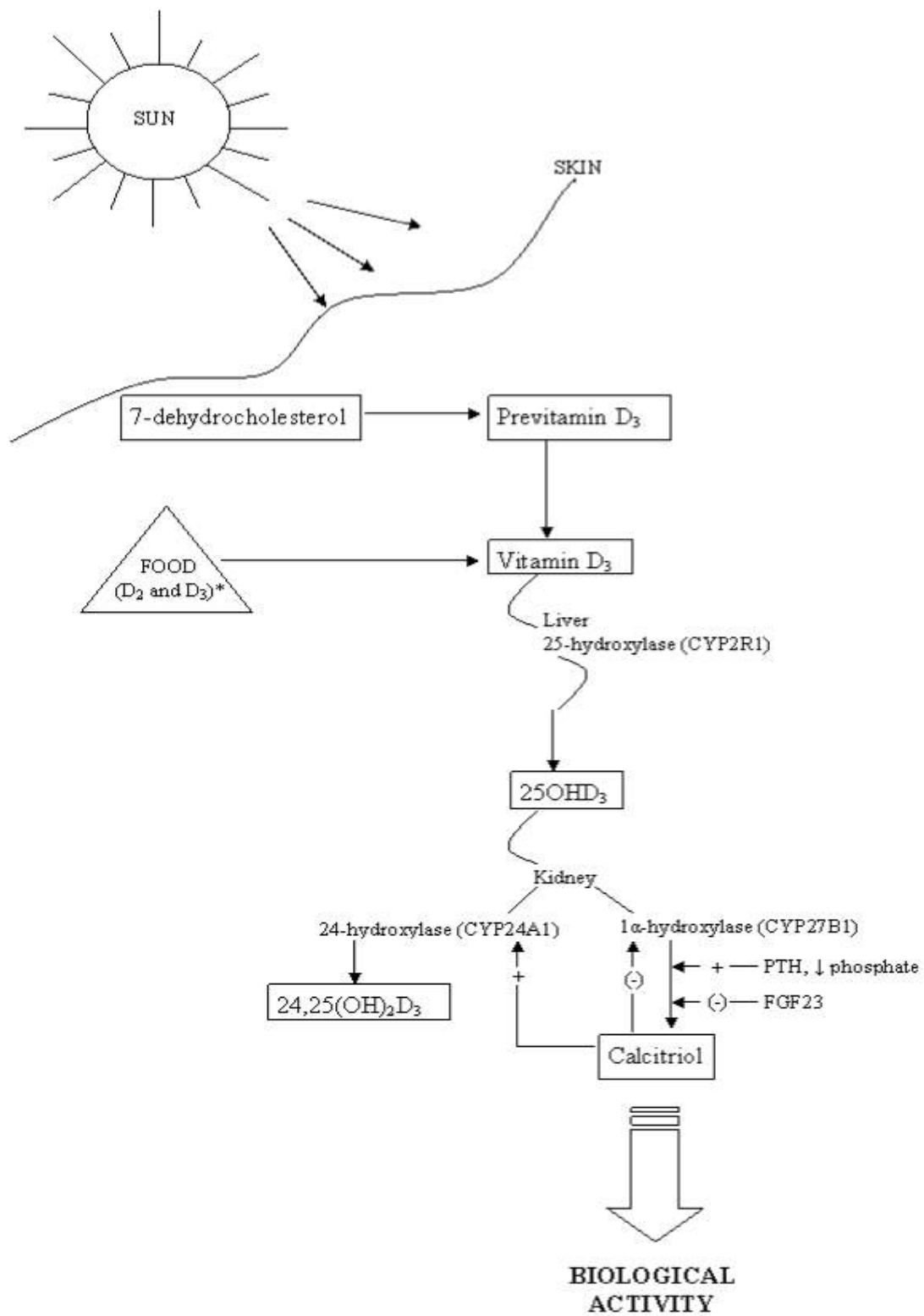
Por otro lado el 1,25(OH)₂D o calcitriol también es producida de forma extrarrenal en numerosas células (hueso, intestino delgado, miocitos, cardiomiocitos, células β-pancreáticas, células del endotelio vascular neuronas, células inmunes, osteoclastos y condrocitos) que además portan receptores para la vitamina D (VDR) (2,5,6).

Los metabolitos de la vitamina D circulan en plasma unidos a proteínas (9), el 85% de la 1,25(OH)₂D esta unido a la proteína fijadora de vitamina D denominadas DBP (vitamin D binding protein) o transcalfiferina y el 15% a albúmina, siendo la circulación libre en plasma menor al 0,5% para 1,25(OH)₂D e inferior al 0,05% para 25(OH)D. Estas formas libres son las únicas disponibles para la unión con sus receptores en las células diana (2).

La concentración de 25(OH)D es hasta 1.000 veces mayor que la de 1,25(OH)₂D y su vida media también es superior, de 2 a 3 semanas en comparación con las 4-6 horas que dura la 1,25(OH)₂D (9). De ahí que se utilice dicho metabolito en sangre, como parámetro para determinar los niveles de vitamina D, lo cual reflejará la ingerida por la dieta y la producida de forma endógena mediante la exposición solar (5).

El calcitriol induce su propia destrucción al unirse a su receptor VDR y así estimular la enzima 24-hidroxilasa (CYP24A1), que se encuentra en los tejidos diana de la vitamina D, generándose 24,25(OH)₂D o 1,24,25(OH)₃D, los cuales son convertidos en ácido 1-desoxicalcitroico y en calcitroico, respectivamente, ambos inactivos en agua (7,9). Estos productos son eliminados por las heces mediante las sales biliares y en menor proporción por la orina.

Figura 2. Fuentes y metabolismo de la vitamina D (7).



1.1.3- Fuentes.

Nuestra mayor fuente de vitamina D proviene de la transformación cutánea del 7-dehidrocolesterol en colecalciferol en presencia de la luz solar (5,6,9). De esta manera obtenemos hasta el 80% de nuestros niveles plasmáticos de vitamina D, el resto suele ser aportado por la dieta o suplementos (9). La vitamina D sintetizada en la piel esta influenciada por los niveles de 7-dehidrocolesterol, por la pigmentación de la piel, la latitud, el uso de protector solar, la ropa, la estación y la edad (7).

Se ha reportado que una exposición del 6-10% de la superficie corporal a 1 MED (Minimal erythema dose) es equivalente a la ingestión de 600-1.000 UI de vitamina D. Siendo MED la dosis mínima de UVB que produce rojez tras 24 horas de exposición (10).

Dentro de los alimentos ricos en vitamina D destaca el pescado azul, el aceite de hígado de bacalao y la yema de huevo. También se enriquecen otros alimentos como la leche para aumentar el aporte exógeno, obteniendo así hasta 385 UI por cada litro (7).

1.1.4- Fisiología y funciones.

La principal función de la vitamina D es participar en la homeostasis del calcio y el fósforo (6,7).

El calcitriol incrementa los niveles de calcio ionizado por diferentes mecanismos. El primero de ellos es la estimulación de la absorción de calcio y fosfato en el intestino, fundamentalmente duodeno y yeyuno, para lo cual no requiere de la parathormona (PTH). Por otro lado participa en la movilización del calcio del hueso, activando a los osteoclastos, mediante estímulo de la PTH. En tercer lugar, el calcitriol junto con la PTH, estimulan la reabsorción del 1% del calcio filtrado en los túbulos distales del riñón (6,7). Un aumento de los niveles de calcio en sangre estimula a las células parafoliculares (células C) del tiroides que secretan calcitonina la cual inhibe la resorción ósea, ayudando a mantener así la homeostasis (7).

Cabe destacar que el calcitriol mediante la unión a su receptor VDR suprime la expresión del gen de la glándula paratiroidea y su proliferación celular, disminuyendo así la producción de PTH y consecuentemente, la calcemia (7). Por consiguiente un déficit de 25(OH)D en suero estimula la producción de hormona paratiroidea (PTH), aumentando también la calcemia y cerrando así el feedback (8,9). *Figura 3.*

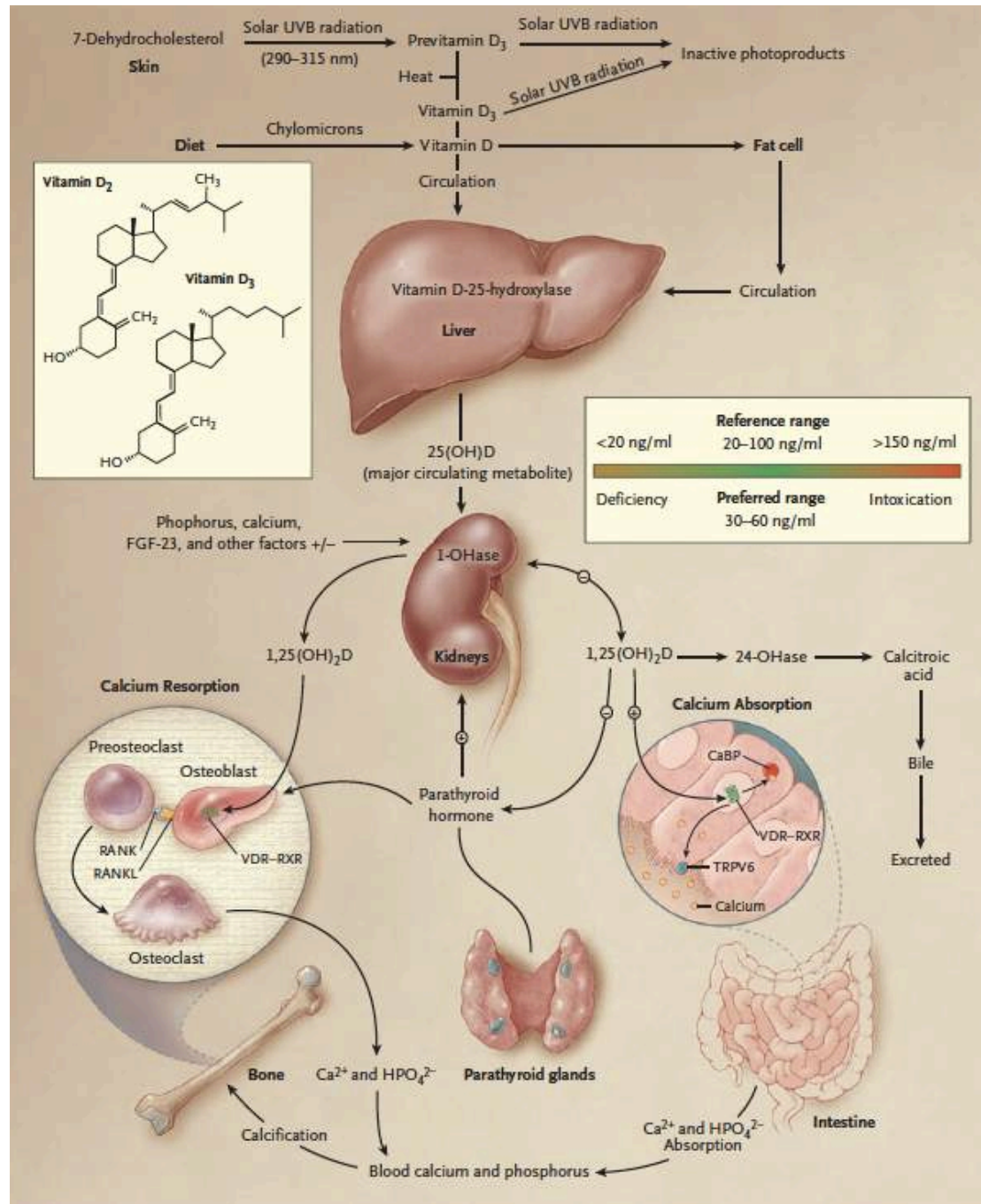
El fósforo, el calcio, el FGF-23 (fibroblast growth factor 23) séricos y otros factores pueden estimular (+) o inhibir (-) la producción renal de 1,25(OH)2D. Así mismo, el 1,25(OH)2D puede inhibir su propia síntesis a través de un feedback negativo y consecuentemente disminuir la síntesis y secreción de PTH procedente de la glándula paratiroidea. Además el 1,25(OH)2D aumenta la expresión de la enzima 24-hidroxilasa (CYP24A1) que cataboliza el 1,25(OH)2D a ácido calcitroico (11).

El calcitriol ejerce su función uniéndose a unos receptores (VDR) que se encuentran localizados en el núcleo de sus células diana (VDRn) (7) y en la membrana celular externa (VDRm) (3). Estos últimos constituyen la vía de respuesta rápida de la vitamina D, produciéndose una estimulación rápida de la reabsorción intestinal de calcio, apertura de canales de calcio y captación rápida de calcio por los osteoblastos, entre otras, influyendo intensamente en el metabolismo óseo (3). Por otro lado los VDRn son un tipo 2 de receptor nuclear y al unirse la hormona con él, sufre un cambio, un proceso de heterodimerización junto con el receptor X del ácido 9-cis retinoico (RXR) (*figura 4*). Este complejo actúa como factor de transcripción, regulando la expresión de numeros genes, hasta 700 (3% del genoma humano) (5,6,12-14). Entre estos genes se incluyen los involucrados en la producción de renina en el riñón, la producción de insulina en el páncreas, en la liberación de citoquinas por linfocitos y los implicados en el crecimiento y proliferación de las células del endotelio vascular y cardiomiocitos (5).

Tiene un papel fundamental en funciones celulares básicas como son la multiplicación, la diferenciación y el metabolismo, en diferentes tejidos (5), debido a la presencia de sus receptores en diferentes localizaciones como la piel,

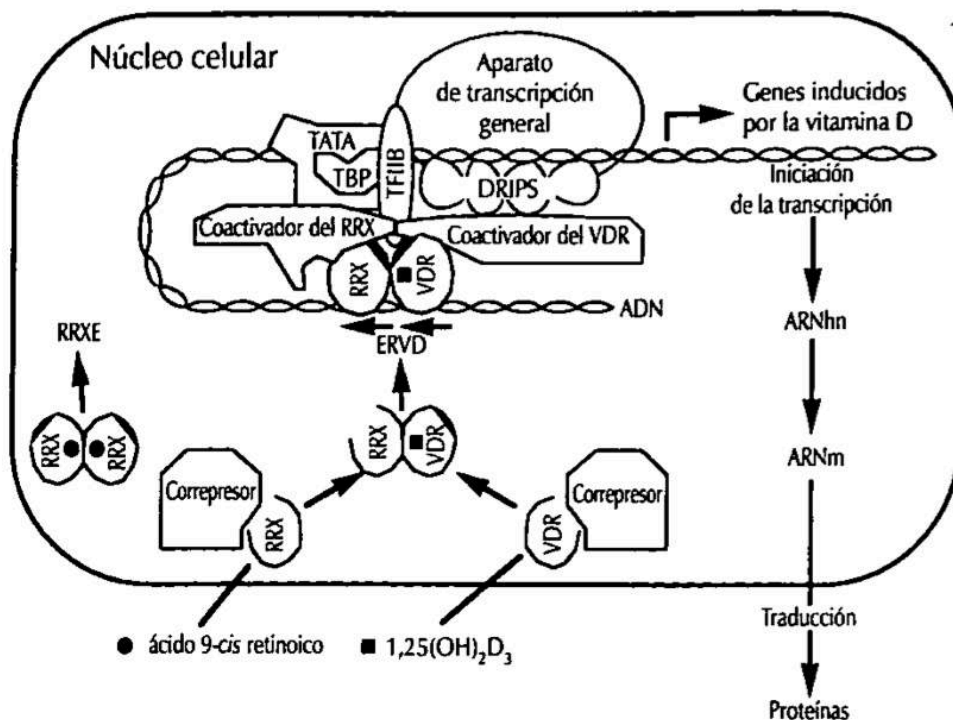
el tracto digestivo, tejido glandular, etc. Esto respalda el concepto de que la vitamina D juega un papel importante en el desarrollo de algunas enfermedades como la diabetes 1 y 2, enfermedad cardiovascular, la hipertensión arterial, la esclerosis múltiple, la enfermedad inflamatoria intestinal e incluso algunos cánceres (2,5,7,12,15).

Figura 3. Metabolismo y funciones de la vitamina D (11).



Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007 Jul 19;357(3):266-81.

Figura 4. Unión de la vitamina D con su receptor VDR (3).



1.2- VITAMINA D Y SALUD.

Numerosos estudios observacionales y de intervención han mostrado la relación entre la vitamina D y la longevidad, siendo de gran importancia la corrección de los niveles de dicha hormona para la salud pública. Los niveles de esta vitamina se han relacionado de forma inversa con la mortalidad en general y una mayor incidencia de fracturas, infecciones y algunos tumores como el de colon o el de mama. Por otro lado, su asociación con la enfermedad cardiovascular y la diabetes se pone de manifiesto en los estudios que demuestran la relación de sus niveles y los componentes del síndrome metabólico (hipertensión arterial, diabetes mellitus y dislipemia) y a su vez con la obesidad (16).

1.3- DÉFICIT DE VITAMINA D.

1.3.1- Definición.

Como indicador de los niveles de vitamina D en sangre se emplea uno de sus metabolitos, el 25(OH)D, debido a su mayor vida media (2-3 semanas) respecto al calcitriol (horas) y a que sus niveles reflejan mejor el estado de hipovitaminosis, ya que en una deficiencia severa de vitamina D se pueden encontrar niveles de calcitriol normales o incluso elevados (7). Este hecho viene respaldado por algunos estudios realizados en pacientes obesos en donde los niveles plasmáticos de 25(OH)D eran muy buenos predictores del 1,25(OH)₂D y las concentraciones de ambos variaban según la estación del año (17).

La relación entre la vitamina D y su metabolito en sangre fue demostrada por un metanálisis que incluía 16 ensayos clínicos en adultos que revelaba que por cada 100UI de vitamina D₃ administrados, los niveles de 25(OH)D aumentaron 0,4 ng/ml (1 nmol/L). Sin embargo hay que mencionar que esta relación no es lineal y está influenciada por los niveles previos de 25(OH)D, así para conseguir un incremento de los mismos, aquellos pacientes con cifras < 20 ng/ml requieren menor aporte de vitamina D que los que presentan basalmente valores > 20 ng/ml (7).

Así pues se establece que los niveles en sangre de 25(OH)D son reflejo de la cantidad de vitamina D que tiene cada sujeto, clasificando a la hipovitaminosis D, en **deficiencia** si la concentración es menor de 20 ng/ml (50 nmol/L, sabiendo que 0,4 ng/ml = 1 nmol/L) e **insuficiencia** si los valores oscilan entre 20-30 ng/ml (50-75 nmol/L) (5,6,8,9,18). Varios estudios demuestran los efectos negativos de valores inferiores a 20 ng/ml en el metabolismo del hueso, incrementando el recambio óseo y aumentando la secreción de PTH (19-21). De hecho el Instituto de Medicina y la Academia de las Ciencias de EE.UU., sugieren

que niveles adecuados para la salud del hueso deben ser al menos de 20 ng/ml (22).

Estudios prospectivos han mostrado que concentraciones plasmáticas de 25(OH)D menores a 23 ng/ml se asocian con un incremento importante, hasta en un 74%, del riesgo de desarrollar síndrome metabólico en comparación con niveles de 34 ng/ml o mayores (23). Otros autores han datado esas cifras en 20 ng/ml. Para determinar una cifra más exacta son necesarios más ensayos clínicos controlados y randomizados (23).

1.3.2- Epidemiología.

A pesar de que los depósitos corporales de vitamina D provienen de la síntesis cutánea y de la dieta, se estima que más del 50% de la población está en riesgo de padecer deficiencia de vitamina D (5,24). De hecho algunos autores consideran la deficiencia de vitamina D como una pandemia (5,17,25).

Se ha estimado que acerca de 1 billón de personas en el mundo presentan hipovitaminosis D. Incluso determinados estudios reportan que entre el 40-100% de los ancianos estadounidenses y europeos que viven en residencias presentan déficit de dicha vitamina (11).

La hipovitaminosis D es un problema de salud global y según un reciente conceso de un grupo de trabajo sobre guías nutricionales de vitamina D (26), el 50 % de la población mayor de Norteamérica y el 60% en el resto del mundo tienen insuficientes niveles de vitamina D (27).

En Europa, donde muy pocos alimentos son enriquecidos con vitamina D, los niños y determinados adultos podrían estar en riesgo. Las personas que viven cercanos al ecuador con continua exposición solar suelen tener concentraciones superiores a 30 ng/ml (11). Sin embargo en nuestro país a pesar de tener muchas horas de radiación solar el déficit es frecuente, tal es así que en un estudio realizado a 710 enfermos coronarios crónicos se observó que hasta el 57% de los pacientes tenían niveles de vitamina D inferiores a 20 ng/ml (28).

Un estudio reciente basado en una revisión sistemática realizada por **Hilger et al.** (29) que incluía a un total de 168.389 participantes de 44 países, mostraba que había un 88,1% de personas con valores menores de 30 ng/ml, 37,3% tenían valores por debajo de 20 ng/ml y un 6,7% menos de 10 ng/ml. No encontraron diferencias entre niños mayores y adultos salvo en regiones de Asia y Pacífico, siendo los lactantes un subgrupo que presentaba valores muy bajos de vitamina D. Si observaron diferencias por sexo, siendo menores en mujeres y sobretodo del medioeste, Asia, África y Pacífico. Los valores más altos se observaron en Estados Unidos, lo que se justificó por la suplementación rutinaria que tienen muchos de sus alimentos.

1.3.3- Causas de hipovitaminosis D.

Las causas de la hipovitaminosis dependen por un lado de aquellas situaciones relacionadas con la luz ultravioleta (UVB) como son la vejez, la piel oscura, la estación del año, latitud y hora del día y el uso de protector solar, que generan un déficit de 7-dehidrocolesterol y por consiguiente un déficit de metabolitos de la vitamina D. Por otro lado existen procesos o situaciones que pueden desencadenar un déficit de vitamina D, como tal, bien sean inducidos por fármacos (fenitoína, fenobarbital, rifampicina..), bien por malabsorción grasa (enfermedad de Crohn, fibrosis quística, celiacía, determinadas cirugías como la bariátrica), bien por enfermedades que afectan al riñón no pudiendo formarse el 1,25(OH)D₃, o incluso por la obesidad (6,10).

Por tanto existen una serie de factores de riesgo para desarrollar hipovitaminosis D (6). *Tabla 2.*

Tabla 2. Causas de hipovitaminosis D (6).

CAUSAS DE HIPOVITAMINOSIS D
Edad avanzada.
Personas confinadas en su hogar.
Factor de protección solar >15.
Pigmentación oscura de la piel.
Aire contaminado o altos niveles de polución.
Lactantes alimentados exclusivamente con leche materna.
Latitudes nórdicas.
Síndromes malabsortivos.
Fumar.
Enfermedad renal o hepática.
Obesidad.
Medicamentos: antiepilépticos o antirretrovirales.

Wang C. Role of vitamin d in cardiometabolic diseases. *J Diabetes Res.* 2013;2013:243934.

1.3.4- Déficit de vitamina D y síndrome metabólico.

El síndrome metabólico (SM) se define como una asociación de factores de riesgo cardiovasculares como la obesidad, la resistencia a la insulina, la hipertensión y la dislipemia (30–32). Por todo ello su prevención es fundamental (30). Desde 1988 en el que dicho síndrome fue definido por **Raven et al.** han surgido otras definiciones (33) siendo una de las más actuales y empleadas, la definición internacional propuesta por **Alberti et al.** (34) que relaciona la obesidad troncular con los otros factores antes mencionados.

Es conocida la relación entre el déficit de 25(OH)D, la resistencia a la insulina y el incremento de factores de riesgo de SM, siendo considerado como un factor más de riesgo cardiovascular (30). Numerosos estudios (35–38) han demostrado que existe una relación independiente entre la hipovitaminosis D, la obesidad y los componentes del SM (hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y dislipemia (DL)). Por lo que es razonable postular que los niveles de 25(OH)D pueden ser determinantes en el desarrollo de este síndrome en los pacientes obesos (39). Además, recientes estudios muestran que el 1,25(OH)2D, forma activa de la vitamina D, tiene un papel importante en el

metabolismo de la glucosa, mejorando la resistencia a la insulina, y en el síndrome inflamatorio asociado a la obesidad (30), por lo que el déficit de la forma activa de la vitamina D también podría asociarse al riesgo de presentar SM (30,31,40).

Revisiones sistemáticas sugieren una posible asociación inversa entre la vitamina D y el riesgo cardiovascular. De hecho en un metanálisis realizado por **Parker et al.** (41) los individuos con altos niveles plasmáticos de vitamina D tenían una reducción del 43% del riesgo de desarrollar alguna patología cardiometabólica, incluida la enfermedad cardiovascular, la DM2 y el SM. **Wang et al.** (42) estudió a 1739 participantes del Framingham Offspring Study y reportó un aumento de enfermedad cardiovascular con el descenso del 25(OH)D, encontrando asociación entre el déficit de vitamina D y una mayor incidencia de infarto agudo de miocardio (IAM) con un aumento de la mortalidad en ancianos.

1.3.4.1- Asociación entre déficit de vitamina D e HTA.

Varios estudios han encontrado una relación inversa entre los niveles de 25(OH)D en plasma y la presión sanguínea, de tal manera que niveles inferiores a 40 ng/ml incrementan el riesgo de hipertensión. Sin embargo aunque se ha visto una relación estrecha con la presión sistólica, no parece influir en la diastólica (6,43). Además esta relación no está firmemente establecida, ya que en la mayoría de estudios, la asociación no es estadísticamente significativa (6,43).

Uno de los mecanismos propuestos para explicar la relación entre la vitamina D y la presión sanguínea es que dicha vitamina inhibiría la síntesis de renina debido a una baja regulación de la expresión del gen de ésta, suprimiendo así el eje renina-angiotensina-aldosterona y atenuando el desarrollo de hipertensión (5,44).

De hecho, hay estudios que han demostrado que en pacientes con hiperparatiroidismo secundario e hipertensión primaria a los que se les administró suplementos de vitamina D presentaban una reducción de las cifras de presión sanguínea así como de las concentraciones en plasma de renina y angiotensina (5).

1.3.4.2- Asociación entre déficit de vitamina D y DM2.

Numerosos estudios han relacionado el déficit de vitamina D, el SM y la DM2 (9,45). Tal es así, que los pacientes con riesgo de desarrollar DM2 que tienen altos niveles en plasma de esta vitamina, presentan menos probabilidad de ser diabéticos que los que tienen niveles bajos (46–51). Por otro lado, los valores de hemoglobina glicosilada (HbA1c) se han relacionado inversamente con los de 25(OH)D por lo que algunos autores creen que esta vitamina interviene en el control de la glucemia de pacientes diabéticos (23,32,52).

Esta relación podría explicarse por la presencia de receptores específicos de vitamina D (VDR) en las células β pancreáticas, favoreciendo la secreción de insulina y estimulando la expresión de los receptores de insulina (6,13,52,53). Además en éstas células la vitamina D tiene acción autocrina siendo capaces de sintetizar 1,25(OH)2D (28).

Otro mecanismo menos directo, que podría explicar esta relación es la regulación de los mecanismos de homeostasis del calcio, controlando los niveles de calcio extracelular y su flujo a través de la célula (12) pudiendo producir una elevación de calcio intracelular y aumentando la conversión de proinsulina a insulina (28), al unirse a las proteínas fijadoras de calcio (28,43,53).

Mientras que estudios observacionales muestran una relación inversa entre los niveles plasmáticos de vitamina D y el riesgo de presentar DM2, estudios intervencionistas con administración de suplementos de vitamina D, muestran resultados inconclusos (6,53). Sin embargo un reciente ensayo clínico, publicado por *Belenchia et al.* en 2013, evidencia una mejora en los parámetros de resistencia y sensibilidad a la insulina, en el grupo suplementado. (54).

Un estudio prospectivo a 5 años en una población de 11.247, ha demostrado que la asociación entre los niveles plasmáticos de 25(OH)D3 y el riesgo de desarrollar SM persiste después de ajustar el índice de masa corporal (IMC) pero desaparece después de mejorar la resistencia a la insulina, valorado por el HOMA-IR (homeostasis model assessment of insulin resistance). Esto

sugiere que la resistencia a la insulina media la asociación entre los niveles de la hormona y el riesgo de presentar SM, en pacientes con IMC de 25 o superior (23).

1.3.4.3- Asociación entre déficit de vitamina D y DL.

La vitamina D ya sea por mecanismos directos o indirectos influye en el perfil lipídico y en los niveles de triglicéridos a través de la regulación de una lipoproteínlipasa del adipocito. Asimismo, el calcio también influye en la regulación de los lípidos plasmáticos a través de varios mecanismos, por un lado reduciendo la absorción intestinal de ácidos grasos especialmente saturados, lo cual reduciría los niveles de colesterol total y su fracción de baja densidad (LDL) y por otro lado incrementando la conversión de colesterol en ácidos biliares. Sin embargo estos efectos están muy limitados y no suelen afectar al perfil lipídico. Otro factor a tener en cuenta es el hallazgo en estudios in vitro de la inhibición de la lipólisis y el aumento de la síntesis de ácidos grasos por la PTH (55).

Esta influencia de la vitamina D en el perfil lipídico se relaciona con el SM, ya que se ha observado que bajos niveles de 25(OH)D se asocian con niveles bajos de colesterol, en su fracción de alta densidad (HDL) (56) pero con niveles elevados de triglicéridos, aumento del perímetro abdominal y elevación de la glucemia por aumento de resistencia a la insulina (23,31,40). Por otro lado, se ha documentado una la influencia del colesterol HDL sobre el metabolismo y la expresión de adiponectina, sabiendo que los niveles de ésta se relacionan a su vez y de forma negativa con los componentes del SM y con la obesidad (30).

En cuanto a los triglicéridos (TG), existe una asociación inversa con los niveles de 25(OH)D que podría estar relacionada con la activación de una lipoproteínlipasa del adipocito, mediada por vitamina D (23,31).

Si bien estudios observacionales han demostrado que un aumento de los niveles de 25(OH)D se relaciona con una mejora del perfil lipídico, como los trabajos de *Jorde et al.* (57) y *Ponda et al.* (58) que observaron una mejoría en todos los parámetros, con una reducción del colesterol total, de su fracción LDL y de los TG y un aumento de la HDL. Otros estudios, como el de *Saedisomeolia et*

al. (55) a pesar de encontrar una relación significativa e inversa entre los niveles de vitamina D y TG, no fue significativa para el resto de los lípidos analizados.

Por otro lado en los ensayos clínicos los resultados son controvertidos, variando el resultado en función del tiempo de seguimiento y la dosis empleada de vitamina D (27).

1.4- OBESIDAD Y SÍNDROME METABÓLICO.

1.4.1- Definición y epidemiología de la obesidad.

La obesidad se define como la presencia de un índice de masa corporal (IMC) superior o igual a 30 kg/m², mientras que el sobrepeso como un IMC entre 25 y 30 kg/m², (*tabla 3*) siendo el IMC la relación entre el peso y la talla, según la siguiente fórmula: (59).

$$\text{IMC} = \text{Peso en kilogramos} / (\text{Talla en metros})^2$$

Tabla 3. Clasificación de la obesidad (59).

TIPO DE OBESIDAD	IMC
Bajo peso	< 18
Normopeso	18- < 25
Sobrepeso	25- < 30
Obesidad grado I	30- < 35
Obesidad grado II	35- < 40
Obesidad grado III o mórbida	40- < 50
Obesidad grado VI o superobesidad	50- < 60
Obesidad grado V o supersuperobesidad	> 60

J.M. Mugüerza, M. Díez. *Clasificación, epidemiología y fisiopatología de la obesidad. Cirugía de la obesidad mórbida.* Arán Ediciones, S.L.; 2012. p 33-42.

El IMC es la herramienta diagnóstica más usada para clasificar la obesidad. Tiene la ventaja de que es un método fácil de realizar y barato. Así la Organización Mundial de la Salud (OMS), el Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos Estadounidenses y el Grupo de Trabajo Internacional sobre la Obesidad, define el sobrepeso al IMC entre 25-29,9 y la obesidad al IMC de 30 o más. Estos cortes son muy útiles en estudios epidemiológicos pero a pesar de eso el IMC no proporciona una medida precisa de la composición corporal (60).

Por otro lado la obesidad también se define como un exceso de acumulación de grasa corporal, siendo éste el responsable de los riesgos para la salud que conlleva dicho estado. Así existen otras medidas antropométricas, que reflejan mejor la obesidad asociada al riesgo cardiovascular como son la circunferencia de la cintura, el índice cintura-cadera y fundamentalmente el porcentaje de grasa corporal. De hecho éste último se ha propuesto como mejor indicador de riesgo de la enfermedad cardiovascular, siendo de gran utilidad clínica su medición para estimar el riesgo cardiometabólico asociado con la obesidad (60).

En términos de grasa corporal la obesidad supone un porcentaje $\geq 25\%$ en hombres y $\geq 35\%$ en mujeres. De esta manera el 29% de las personas con IMC normal y hasta el 80% de las que tienen sobrepeso, serían obesas (60).

La prevalencia de obesidad a nivel mundial se ha incrementado en un 28% en los últimos 33 años, siendo considerada actualmente una pandemia (61). La OMS estimó en 2013 que había más de 400 millones de adultos obesos y que llegarían a más de 700 en 2015 (62-65).

Más de la mitad de los europeos entre 35 y 65 años tienen sobrepeso u obesidad, siendo el primero más frecuente en varones, y la obesidad en mujeres (66).

La situación en España no es muy diferente; según el Documento de Consenso publicado por la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad en 2000, un 38% de la población adulta presenta sobrepeso y un 14,5% obesidad (13,4% en hombres y 15,7% en mujeres). En la población infantil ya se vislumbra

el problema en toda su magnitud, ya que el 26,3% de nuestros niños tienen sobrepeso y el 13,9% son obesos (59). Más recientemente un estudio de Nutrición y de riesgo cardiovascular en población de más de 18 años entre 2008-2010 (ENRICA) reflejaba que las cifras de pacientes con sobrepeso era del 39,5% y de obesidad del 22,5% en adultos y del 15% en niños y adolescentes, siendo hasta del 36,5% si se empleaba el porcentaje de grasa corporal para definir la obesidad (67,68).

Respecto al grado de obesidad, existe una relación directa entre IMC y el riesgo de morbimortalidad por las patologías asociadas (cardiovasculares y neoplasias), que convierten la obesidad en una enfermedad en sí misma y de ahí el término “obesidad mórbida” (OM). Cuando el IMC es > de 40 hablamos de esta clase de obesidad y entonces es cuando aumenta el riesgo cardiovascular. En Estados Unidos, hasta un 5% de los adultos la padecen (59) y según la Encuesta Nacional de Salud realizada en España el porcentaje de obesos mórbidos se incrementó en un 200% entre los años 1993 y 2006 (69).

1.4.2- Fisiopatología del síndrome metabólico.

La obesidad es una patología crónica multifactorial que resulta de la interacción de causas ambientales con el genotipo individual. Es el resultado de una acumulación excesiva de grasa corporal como consecuencia de un desequilibrio entre la ingesta y el gasto energético. El entendimiento del cómo y el porqué se desarrolla es incompleto, pero se estima que un 70% de los fenotipos relacionados con la obesidad son de origen hereditario. Las variaciones ambientales explicarían el 30% restante (59,70).

Es bien sabido que el exceso de peso conlleva un mayor riesgo de padecer DM2, HTA, DL, enfermedad hepática grasa no alcohólica, enfermedad articular degenerativa y apnea obstructiva del sueño (SAOS) (68), situaciones que le confieren al obeso un riesgo vital superior al que tendría por la suma de cada una de ellas (49,50). A este estado se le denomina síndrome metabólico del obeso, inicialmente llamado por **Reaven**, síndrome X (66). El SM se caracteriza por la presencia de resistencia a la insulina, que se define como un defecto en la acción

de la insulina lo que desencadenará un aumento de la secreción de insulina para mantener la glucemia en rango basal. Esta resistencia no es en sí una enfermedad sino más bien un estado fisiológico que se haya presente hasta en un tercio de la población aparentemente sana y que les pone en riesgo de desarrollar diversas enfermedades (66,71).

1.4.2.1- Resistencia a la Insulina (RI).

Parece que el factor que más influye en el desarrollo de la RI es el exceso de ácidos grasos libres circulantes, que derivan tanto de los TG de las reservas del tejido adiposo, como de la lipólisis de las lipoproteínas que son ricas en estos lípidos. Los TG se almacenan en los adipocitos pequeños periféricos, pero cuando la capacidad de éstos se ve sobrepasada, se acumulan en el músculo y en adipocitos periféricos anormalmente grandes causando la RI en dichos tejidos. En condiciones normales se produce un flujo de AGL entre los adipocitos, el hígado y el músculo. En el hígado una parte es oxidada, y la mayoría reesterificada a TG. Este último proceso se puede saturar y entonces los TG se acumulan en el hígado produciendo un hígado graso. Además el hígado en presencia de RI produce un aumento en la síntesis de TG y VLDL ricas en TG y apo B (71).

Por tanto, se ha observado que una alteración en el almacenamiento y procesado de los ácidos grasos y los TG origina resistencia a la insulina (71), que se ve, sobre todo, favorecida por un aumento de la grasa abdominal (66,71).

Por otro lado la RI deteriora la función endotelial y esta alteración contribuye a la HTA, por desequilibrar el tono vascular hacia la vasoconstricción. Parece que la integridad de la vía de la insulina reguladora del metabolismo celular de la glucosa, es esencial para garantizar las acciones vasodilatadores de la insulina, como son influir en el acúmulo de calcio intracelular por modificaciones del transporte iónico de la membrana celular y en la hiperplasia de células del músculo liso endotelial (71).

Además alteraciones en el metabolismo hidrocarbonato conllevan una incapacidad de la insulina para suprimir la producción de glucosa por el hígado,

el riñón y los tejidos sensibles. A esto se suma una disminución de la secreción de insulina por efecto lipotóxico del exceso de ácidos grasos libres sobre las células β pancreáticas. Todo ello se traduce en una glucemia anormal en ayunas, una intolerancia a la glucosa y en DM2 (71).

En el contexto fisiopatológico es de gran interés el ambiente proinflamatorio, determinado por la actividad metabólica del tejido adiposo, que produce un aumento de la secreción de citoquinas proinflamatorias (TNF- α ; interleuquina-1- β , interleuquina-5, interleuquina-19, etc.) o una disminución de las antiinflamatorias como adiponectina, prediciendo el desarrollo de la RI, el SM y la DM2 (71).

1.4.3- Repercusión clínica.

La asociación entre la obesidad y el síndrome metabólico es particularmente importante por el desarrollo de DM2, enfermedad cardiovascular y muerte prematura (62–65). Se le ha atribuido a la obesidad el ser responsable del 44% de los casos de diabetes, el 23% de las cardiopatías isquémicas y hasta el 41% de algunos cánceres (64). Así además de las asociaciones clásicas, también se ha visto incrementado el riesgo de sufrir varios tipos de cáncer, de tal manera que la fisiopatología de la obesidad involucra varios cambios que pueden estar implicados en la relación entre la obesidad y el cáncer, como es el exceso de citoquinas inflamatorias y la inflamación crónica, la hiperinsulinemia, la resistencia a la insulina y la elevación de leptina y los estrógenos (68). También sabemos que la obesidad representa alrededor del 20% del exceso de la tasa de mortalidad en EEUU (64).

En cuanto a la relación entre la obesidad y la mortalidad, existen estudios de tamaño medio poblacional con largos periodos de seguimiento que evidenciaron los efectos negativos de la obesidad sobre la mortalidad. En estudios como el de Framingham (72) y el Manitoba (73) vemos como la obesidad ha llegado a ser un significativo predictor de mortalidad tras 26 años (74).

Por otro lado se ha descrito una reducción de entre 5 y 7 años en la

esperanza de vida cuando el IMC es de 30 a 40 y de 10 años cuando es superior a 40. También se ha demostrado que la mortalidad es 12 veces superior en hombres de 25 a 34 años con OM respecto a hombres sanos de la misma edad. Por consiguiente el riesgo de muerte prematura se incrementa en los pacientes obesos y ocurre en relación directa con el aumento de peso (66).

1.4.4- Obesidad y déficit de vitamina D.

En la pasada década se han realizado numerosos estudios entre la asociación de hipovitaminosis D y el estado antropométrico, reconociéndose la deficiencia de vitamina D y la obesidad como 2 grandes problemas de salud pública. Estudios observacionales muestran evidencia sobre la asociación entre ambas pero aún no está clara la causalidad. Sabemos que dicha relación ocurre independientemente de la latitud, la edad y la exposición solar (75). Así los sujetos obesos han mostrado mayor resistencia al incremento de los niveles de Vitamina D, tras la exposición solar a radiación UVB e incluso tras la administración de suplementos, en comparación con los no obesos (39,54,76), de tal forma que los adultos obesos requieren el doble de dosis, que los no obesos, para tener una respuesta equivalente (54).

Existen estudios que evidencian que el IMC y la masa grasa están inversamente relacionados con los niveles de 25(OH)D en sangre (15,17,32,39,77,78), lo que podría explicarse por la gran capacidad que tiene la grasa para almacenar vitamina D y aunque también tiene capacidad para liberarla, lo hace muy lentamente para la proporción que presenta de ella (39,54,76). Así niveles significativos de vitamina D activan a la enzima 1- α -hidroxilasa de los adipocitos de los sujetos obesos al unirse a los receptores VDR que poseen dichas células (17,75).

Esta teoría del secuestro pone de manifiesto la baja disponibilidad del metabolito activo de la vitamina D (24,54) en los obesos, habiendo menos hormona disponible para unirse a sus receptores y realizar sus diversas funciones con efecto antiproliferativo, prodiferenciador e inmunomodulador. Consecuentemente los pacientes obesos son más susceptibles de desarrollar un

SM y de tener alguna afección cardiovascular (24). Sin embargo no está claro si la hipovitaminosis D en el SM del obeso, es causa de un exceso de almacenamiento o una condición asociada a la resistencia periférica a la insulina que caracteriza a la DM2 y a dicho síndrome (39).

También existe una correlación muy llamativa entre la grasa visceral y el sistema inmune, ambas relacionadas con un estado inflamatorio. En esta grasa se producen citoquinas mediadoras de la inflamación como son la interleuquina 6 (Il-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), lo cual explicaría una fuerte relación entre la grasa visceral y factores de riesgo de morbimortalidad cardiovascular, ya que el estado proinflamatorio se ha relacionado con un aumento de dicho riesgo (13,17,77). Sin embargo otros estudios no encuentran una relación clara con las citoquinas circulantes y defienden que la relación de la hipovitaminosis D con factores de riesgo cardiovascular como la ateromatosis se deben a una alteración de la función endotelial (17).

Lo que si es evidente es que existe una fuerte relación entre la hipovitaminosis D y la obesidad troncular lo cual a su vez relaciona el déficit de la hormona con otros procedimientos como es el SM y sus componentes, y con las alteraciones del sistema inmune (32).

Por otro lado se sabe que la vitamina D juega un papel importante en la lipogénesis y la lipólisis debido a la presencia de receptores VDR en los adipocitos (32). Sin embargo esta función no es bien conocida y existen estudios contradictorios. Algunos investigadores han encontrado que el calcitriol bloquea la diferenciación del tejido adiposo suprimiendo determinadas proteínas como la lipoproteínlipasa (LPL), la proteína aP2 y otras, que actúan en la diferenciación del adipocito, mediante la regulación de la expresión y transcripción de genes. Una reducción de 25(OH)D en suero puede conducir a un incremento de PTH que a su vez conduce a la regulación de la masa grasa, incrementando la lipogénesis y disminuyendo la lipólisis (17,32,79–81). La relación inversa entre los niveles de PTH en suero y la masa grasa podría apoyar esta teoría, como muestran los resultados de un estudio realizado por *Grineva et al.* (32).

Sin embargo otros autores han demostrado que los adipocitos responden al calcitriol de manera dosis dependiente, incrementando la expresión de LPL, y que además estas mismas células, in vitro, en presencia de PTH disminuyen la expresión de dicha proteína, sugiriendo que PTH y calcitriol tienen efectos antagonistas sobre el adipocito (17).

Existen otros datos que apoyan la relación entre hipovitaminosis D y obesidad; en un estudio realizado por *Wamberg et al.* se evidenció como la concentración de 25(OH)D en plasma se incrementaba en un 27% después de una pérdida de peso, en pacientes obesos y como la expresión de los niveles de 25-hidroxilasa y de 1- α -hidroxilasa estaban disminuidos, un 71% y un 49% respectivamente, en la grasa subcutánea de dichos pacientes (82).

Aunque varios estudios epidemiológicos y ensayos clínicos muestran una relación clara entre el déficit de 25(OH)D y la obesidad, es menos conocida la relación de ésta con el metabolito activo, 1,25(OH)₂D. Así una respuesta fisiológica al descenso en sangre de 25(OH)D es un aumento en sangre de PTH, lo que a su vez estimula la producción de 1,25(OH)₂D que actúa sobre el metabolismo del hueso y sobre otros tejidos. Sin embargo en pacientes obesos a pesar de que existe una relación inversa entre las concentraciones plasmáticas de 25(OH)D y de PTH, la 1,25(OH)₂D puede estar o no elevada, en parte dependiendo del sustrato de 25(OH)D que haya disponible (17).

Dado que los niveles de vitamina D se han relacionado inversamente con el IMC podría pensarse que existe un incremento de la oxidación grasa y del gasto energético, como acción de la vitamina D (13,83) y por tanto, podría ser posible que la administración de vitamina D favoreciera la pérdida de peso, sin embargo existen datos contradictorios (17).

En un ensayo clínico, controlado y randomizado publicado por *Sneve et al.* en 2008 (84), en los que se suplementó con altas dosis de vitamina D (en 2 grupos: 40.000 UI o 20.000 UI cada semana) y placebo, sin emplear dieta hipocalórica, durante 1 año, no se demostró relación alguna entre la administración de dicha vitamina y la pérdida de peso.

Por otro lado otros estudios más recientes publicados en 2015 y realizados en obesos mórbidos sometidos a cirugía bariátrica como el realizado por *Bandstein et al.* (85) y *Slusher et al.* (86) muestran que los niveles preoperatorios de vitamina D influyen, al menos en sujetos portadores de determinados genotipos, en la pérdida de peso tras la cirugía.

1.5- CIRUGÍA BARIÁTRICA.

El hecho de que la obesidad se relacione con el SM y a su vez, ambas sean importantes factores de riesgo cardiovascular ha favorecido que se desarrollen diferentes tratamientos para su control. La cirugía bariátrica (CB) destaca por ser el más efectivo en la reducción y mantenimiento del peso perdido y en la resolución de las comorbilidades mencionadas (62-65,87).

La indicación quirúrgica se plantea en pacientes con fracaso de tratamiento conservador que tienen un IMC entre 35 y 40, con comorbilidades o simplemente mayor de 40 con o sin comorbilidades. Recientemente y debido a los buenos resultados obtenidos tanto en la pérdida ponderal como en el control de las enfermedades asociadas, fundamentalmente la DM2, se ha planteado la realización de algún procedimiento quirúrgico en pacientes con IMC entre 30 y 35, con SM severo, fundamentalmente DM2 de mal control farmacológico (88).

Estos efectos de la CB sobre el control glicémico han hecho que surja el concepto de “cirugía metabólica”, siendo ésta una de las estrategias terapéuticas en el SM (89). La popularidad de dicha cirugía se ha extendido, así el número de centros que ofrecen la cirugía bariátrica/metabólica se ha incrementado en los últimos 3 años y las técnicas quirúrgicas más empleadas son el by-pass gástrico (BPG) y la gastrectomía tubular (GT) laparoscópicas (64).

Con los años ha habido un incremento de las intervenciones de CB acompañado de un descenso de las complicaciones de la misma, lo cual añadido a

los buenos resultados metabólicos que presentan, la respalda como una de las mejores armas frente a la obesidad.

Así un metanálisis realizado por *Chang SH. et al.* (90) que revisa los resultados tras 10 años de cirugía (2003-2012) demuestra que aunque la cirugía conlleva riesgos y complicaciones, éstas son menores que en estudios previos. El rango de complicaciones es del 10-17%, el de reoperación del 7% y la mortalidad derivada de la cirugía no es mayor del 0.08-0.35%.

El estudio SOS realizado por *Sjöstrom et al.* (74) mostraba una reducción de la mortalidad en el grupo de obesos mórbidos tratados con cirugía con respecto al grupo control tratado de forma conservadora.

1.5.1- Técnicas quirúrgicas más empleadas.

Existen varias técnicas quirúrgicas que se emplean para el tratamiento de la obesidad y las clasificamos según su mecanismo de acción. *Tabla 4* (91).

Tabla 4. Clasificación de las técnicas quirúrgicas bariátricas (91).

CLASIFICACIÓN DE LAS TÉCNICAS QUIRÚRGICAS
Técnicas básicamente restrictivas.
Banda gástrica ajustable (BGA).
Gastrectomía vertical (GV) o tubular (GT).
Gastroplastia vertical anillada (GVA).
Técnicas mixtas.
By-pass gástrico (BPG).
Técnicas básicamente malabsortivas.
Derivación biliopancreática (DBP).
Derivación biliopancreática con cruce duodenal (DBP-CD).

1.5.1.1- Técnicas restrictivas.

Su efecto es la reducción de la ingesta debido a la creación de un pequeño reservorio gástrico (30-50 ml), obteniendo una saciedad precoz. El reservorio se puede confeccionar colocando una anilla próxima al cardias (banda gástrica),

seccionando el estómago en el ángulo de His y colocando una anilla a modo de neopíloro (gastroplastia vertical anillada) o resecando la curvatura mayor gástrica, dejando un tubo estrecho a expensas de la curvatura menor (gastrectomía tubular o vertical) (92).

Pero el mecanismo de la saciedad no es puramente mecánico e intervienen otros factores como hormonas (hasta más de 100) y neuropéptidos (colecistoquinina, ghrelina, leptina, neuropeptido Y, insulina, glucagón, glucagón like peptide -1 (GLP-1)....), esto viene reflejado por las variaciones en los niveles de estas sustancias tras la cirugía sobretodo tras la GT (92).

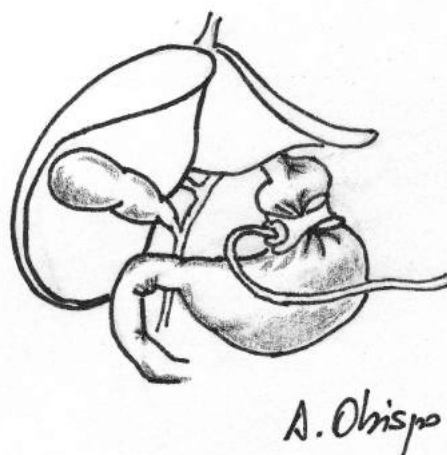
Dichas técnicas están especialmente indicadas en pacientes muy comprometidos con protocolo de pérdida de peso y que son cumplidores, aunque también se han empleado en pacientes superobesos para reducir el peso y las comorbilidades y así tener un riesgo quirúrgico menor para una segunda intervención (92).

1.5.1.1.1- Banda Gástrica Ajustable (BGA).

Su uso comenzó a principios de los 90. Inicialmente colocada de forma perigástrica y actualmente se ha modificado colocándose a través de la pars flácida y el ángulo de Hiss, observándose con esta modalidad menor número de complicaciones (93) (*figura 5*).

Su éxito depende del seguimiento y de la disciplina del paciente pero a pesar de ello es la técnica que presenta resultados más pobres bien sean ponderales con un porcentaje de exceso de peso perdido (PEPP) al año del 50%, en el mejor de los casos, o bien sean resultados sobre la resolución de las comorbilidades, siendo de media un 56% para la DM2, 43% para la HTA y 59% para la DL (93).

Figura 5. Banda Gástrica Ajustable.



1.5.1.1.2- Gastrectomía Tubular (GT).

Inicialmente introducida por **Gagner** en 2002, como primer paso de otras técnicas empleadas en superobesos, para disminuir la morbimortalidad asociada (92). Actualmente se emplea como una única técnica y aunque se define como una técnica restrictiva también se han observado, como en otras técnicas, cambios en hormonas gastrointestinales como la Ghrelina, polipéptido que se produce en el fundus gástrico y que incrementa el apetito y estimula el vaciamiento gástrico (62,89,94). De forma experimental se ha observado un aumento de GLP-1 y de péptido YY (PYY), incretinas que tienen efecto estimulador sobre las células β pancreáticas secretoras de insulina (95). Su eficacia es tal que algunos artículos la equiparan al BPG en cuanto a la pérdida de peso y a la mejora y resolución de comorbilidades (62,89).

Hay países donde la GT no llega a ser tan indicada como el BPG que es el “gold standard”, así en EE.UU. representa el 2,3% de la cirugía realizada y a nivel mundial el porcentaje asciende a tan solo el 5,4%, siendo España uno de los países donde más se ha empleado llegando hasta el 45,4% de los procedimientos quirúrgicos realizados, según la encuesta de la Sociedad Española de Cirugía de la Obesidad (SECO) en 2011 (92).

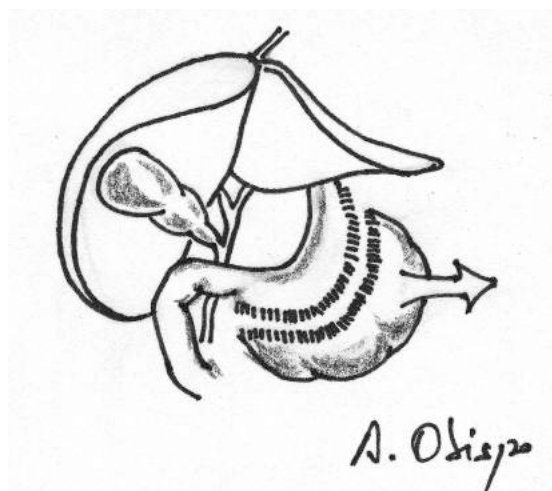
Es una buena opción quirúrgica para pacientes con alguna patología

gástrica a los que no es posible aislarle el estómago, como se hace en el BPG, también en pacientes que presentan algún trastorno malabsortivo o requieren un tratamiento farmacológico crónico cuya absorción varía con una técnica con algún componente malabsortivo, en IMC más bajos (35-40), en pacientes añosos o con comorbilidad importante que no contraindique la cirugía. Por el contrario la mayor contraindicación que presenta es un reflujo gastroesofágico sintomático, ya que éste se podría agravar, lo que ocurre hasta en un 36% y no llegar a controlarse, precisando de cirugía de revisión (92).

Como dato técnico se recomienda utilizar una sonda tutor de 32-38 French (Fr), en nuestro caso empleamos de 36Fr, para realizar la GT, comenzando la sección a 4-5 cm del píloro (*figura 6*) y cerrando los pilares en caso de un hiato muy amplio (92).

Una revisión reciente de la GT reporta un PEPP medio del 60,4%, una tasa de complicaciones del 6,2% y una mortalidad del 0,17%. Sin embargo a los 5 años la pérdida ponderal es menor oscilando entre 48 al 61% de PEPP. En cuanto a la resolución de las comorbilidades puede mejorar en más del 70% la resolución de la DM2 (92). Aunque estos datos son muy variables de unas series a otras.

Figura 6. Gastrectomía Tubular.

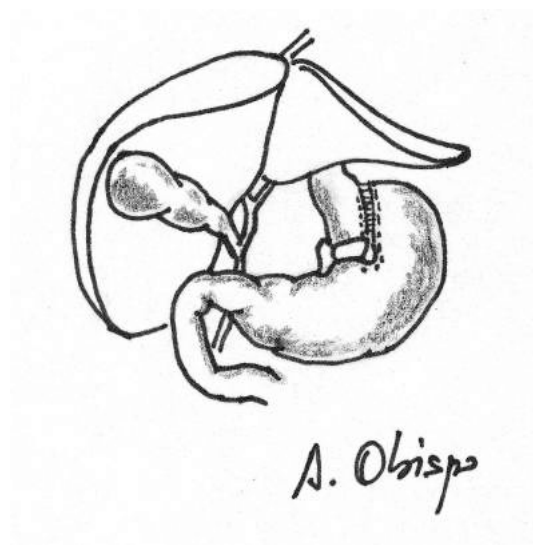


1.5.1.1.3- Gastroplastia Vertical Anillada (GVA).

Esta intervención consiste en grapar el estómago de manera que se delimite una pequeña bolsa gástrica proximal que comunica con el resto del estómago por un orificio de diámetro pequeño, calibrado mediante un anillo inextensible cuyo efecto es el de crear un “pseudopíloro” (96). *Figura 7.*

Actualmente en proceso de desaparición debido a que aunque en un principio sus resultados fueron buenos y era una técnica sencilla, con el paso del tiempo se ha observado que presentaba un alto porcentaje de fracaso debido a reganancia de peso y otras complicaciones como intolerancia alimenticia con vómitos frecuentes, reflujo gastroesofágico importante o la intrusión de la banda en la luz gástrica, que ha precisado en numerosas ocasiones de cirugía de revisión siendo la técnica seleccionada en la mayoría de las ocasiones el BPG o la DBP (97).

Figura 7. Gastroplastia Vertical Anillada.



1.5.1.2- Técnicas mixtas.

Denominadas así porque asocian al mecanismo restrictivo una derivación intestinal.

1.5.1.2.1- By-pass gástrico (BPG).

Técnica descrita por **Mason** en 1967 que se ha ido modificando a lo largo de los años siendo actualmente la técnica más empleada con todas sus variantes. Especialmente indicada en pacientes con IMC mayor de 50, ya que las restrictivas tienen mayor tasa de fracaso en estos superobesos, como cirugía metabólica debido a la alta tasa de resolución de los componentes del síndrome metabólico, también muy eficaz en adolescentes con comorbilidad, en pacientes que no se han adaptado bien a las recomendaciones dietéticas, en pacientes golosos y cuando los procedimientos restrictivos ha fracasado (98).

Técnicamente se debe de confeccionar un reservorio gástrico muy pequeño (15-30 ml) en curvatura menor, para tener restricción. El resto del estómago queda excluido. La unión de dicho reservorio con el intestino delgado o gastroenteroanastomosis se puede realizar de forma manual o mecánica pero siempre sobre tutor de 34-36 Fr para calibrar el paso a su través (98). *Figura 8.*

Algunos autores colocan una anilla en la salida del reservorio para que se mantenga con ese diámetro y no se dilate (98). *Figura 9.*

La reconstrucción del tránsito se realiza en Y de Roux con una asa alimentaria de unos 150-200 cm y un asa biliopancreática de 60-100 cm, aunque estas medidas pueden variar y alargarse en caso de pacientes superobesos para obtener una mayor pérdida de peso. Así debido a esta variabilidad podemos clasificar al BPG en tres tipos (98):

- BPG corto: ABP de 30-50 cm y AA entre 60-100 cm.
- BPG largo: ABP de 60-100 cm y AA entre 150-200 cm.
- BPG distal: AC de 100-150 cm y AA 200-250 cm.

Este último se comporta más como una técnica malabsortiva

ABP: Asa biliopancreática. Desde Treitz hasta pie de asa. AA: Asa alimentaria. Desde gastroenteroanastomosis hasta pie de asa. AC: Desde pie de asa hasta válvula ileocecal.
--

Otra variante a mencionar es el miniby-pass gástrico que consiste en la

realización un reservorio gástrico un poco más largo y una reconstrucción del tránsito con asa en omega a unos 200 cm del Treitz (98). *Figura 10.*

Sin embargo a pesar de lo anteriormente expuesto no se ha evidenciado correlación entre la longitud del segmento yeyunoileal y la pérdida de peso, por lo que deben de influir otros factores como son los péptidos gastrointestinales o incretinas como GLP-1 y GIP (péptido gastrointestinal) que se encuentran alterados tras el BPG (98).

Aunque los mecanismos de acción no son bien conocidos, el BPG presenta una alta tasa de efectividad debido al PEPP, que llega hasta el 63%, y a la resolución de las comorbilidades como la DM2 que presenta curación hasta en un 71%, la HTA que se mejora o resuelve hasta en el 75-87%, respectivamente y la DL hasta en un 93% (98).

Figura 8. Bypass Gástrico.

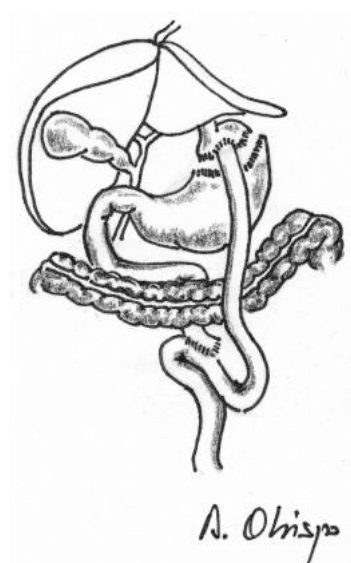


Figura 9. Bypass gástrico anillado

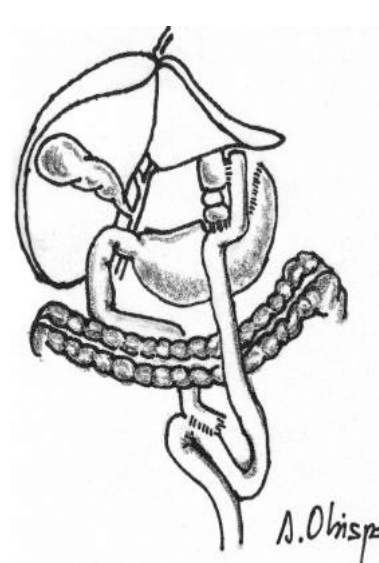
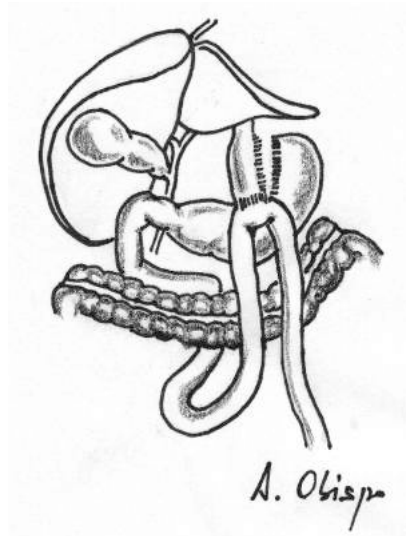


Figura 10. Minibypass



1.5.1.3- Técnicas malabsortivas.

Aunque son técnicas mixtas debido a que tienen un componente restrictivo y otro malabsortivo, predomina este último ya que la restricción no es muy acentuada y los pacientes refieren bastante confort en la ingesta (99).

Debido a esa malabsorción son las técnicas más eficaces para la pérdida de peso (PEPP 73%) y su mantenimiento a largo plazo (nivel de evidencia IB) y para la resolución de las comorbilidades, hasta 97% en la DM2, 99% DL y 82% HTA. Sin embargo también son las que presentan mayor morbimortalidad (99).

1.5.1.3.1- Derivación Biliopancreática (DBP).

Scopinaro creó entre los años 1975 y 1979 una técnica quirúrgica en la que seccionaba el estómago transversalmente, dejando un remanente con una capacidad de 200-500 ml y seccionaba el duodeno a nivel postpilórico, reconstruyendo el tránsito, posteriormente, con una Y de Roux con asa alimentaria de 150 cm y un asa común de 50 cm (99). *Figura 11.*

Esto creaba un circuito a las secreciones biliopancreáticas que producía una malabsorción, fundamentalmente a grasas, por lo que es una técnica muy eficaz tanto para la pérdida de peso como para la resolución de la DL. Sin

embargo también produce una malabsorción de nutrientes y vitaminas, sobretodo las liposolubles (A, D, E, K) (99).

Por estos inconvenientes la técnica evolucionó y se alargó la medida del asa común (AC) hasta 100 cm. Incluso variaciones posteriores se enfocaron a disminuir la morbimortalidad de la técnica y así cabe destacar las producidas por el Dr. Resa, el cual introdujo una DBP sin gastrectomía y con un AC mayor de 50 cm, aceptándose dicha técnica en el Congreso Mundial de Cirugía de la Obesidad de 2008 (99). *Figura 12.*

Otra variante realizada también por el Dr. Resa, disminuye aún más el riesgo, ya que se realiza una sola anastomosis gastroileal a 300 cm de la válvula ileocecal. Esta última fue ideada como un primer paso para reducir el riesgo en determinados pacientes y posteriormente completarla realizando la sección y el pie de asa, sin embargo debido a los buenos resultados obtenidos se ha incorporado desde 2010 como una técnica con entidad independiente, denominándose bypass gastroileal (99). *Figura 13.*

Figura 11. DBP de Scopinaro.

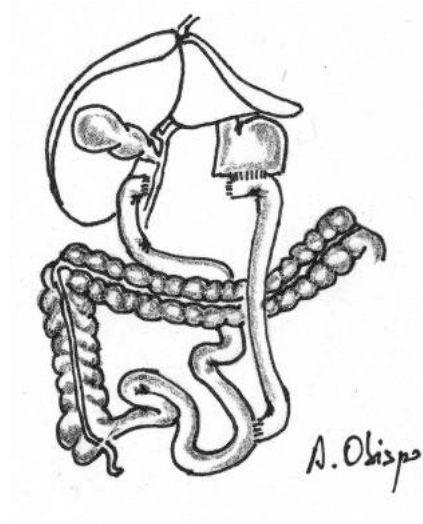


Figura 12. DBP de Resa sin gastrectomía.

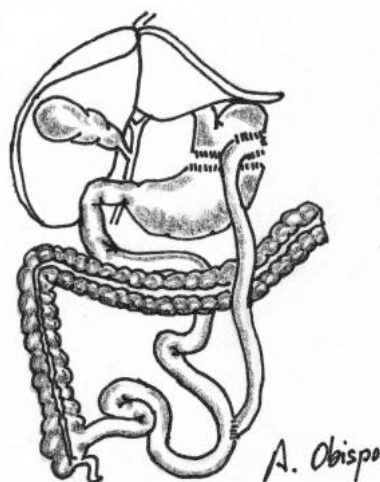
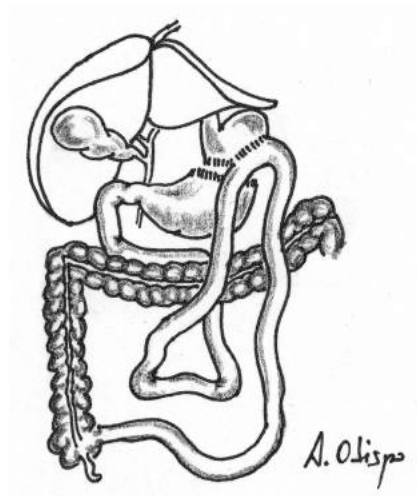


Figura 13. Bypass gastroileal.



1.5.1.3.2- Derivación Biliopancreática con Cruce Duodenal (DBP-CD).

Se trata de una derivación biliopancreática con algunos cambios con respecto a las DBP que hemos expuesto antes. Así presenta una gastrectomía vertical o en manga con una capacidad de 50 ml, una sección del duodeno y 2 anastomosis, una duodenoileal termino-terminal conformando un AA de 200 cm y un pie de asa localizado a 100 cm de la válvula, conformando así el AC (100).

Figura 14.

Una variante a esta técnica es la denominada SADI (single anastomosis duodenoileal) que asocia a la gastrectomía vertical, únicamente, una derivación duodenoileal término-lateral con asa en omega a 200 cm del ciego (100). *Figura 15.*

Figura 14. DBP con cruce duodenal

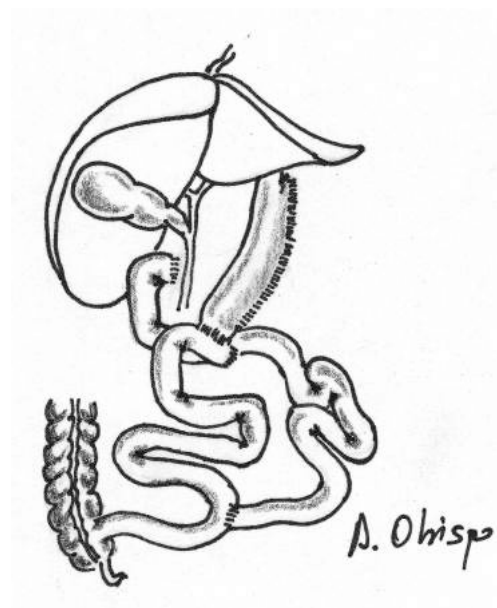
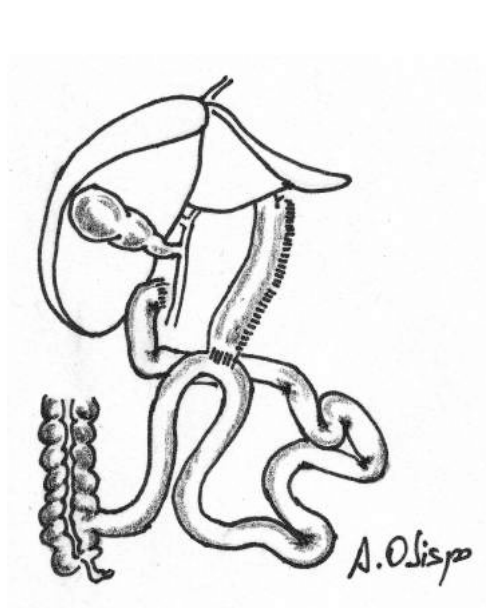


Figura 15. SADI



DBP-CD	DBP-Scopinaro	DBP-Resa
AC:65-100cm	AC:50cm	AC:80 cm
AA:185-235cm	AA:200-300cm	AA:200 cm
R: 50cc	R : 300-400cc	R:200-400cc

AC: asa común, AA: asa alimentaria, ABP: asa biliopancreática, R: reservorio gástrico

1.5.2- Nivel de evidencia de la cirugía bariátrica.

El análisis constante de la evidencia disponible en los diferentes escenarios clínicos, permite establecer grados de recomendación para el ejercicio de procedimientos diagnósticos, terapéuticos, preventivos y económicos en salud (101).

El nivel o grado de evidencia clínica es un sistema jerarquizado, basado en las pruebas o estudios de investigación, que ayuda a los profesionales de la salud a valorar la fortaleza o solidez de la evidencia asociada a los resultados obtenidos de una estrategia terapéutica (101).

Definimos como niveles de evidencia, a herramientas, instrumentos y escalas que clasifican, jerarquizan y valoran la evidencia disponible, de tal forma que se pueden emitir juicios de recomendación (101).

Como grados de recomendación entendemos una forma de clasificación de la sugerencia de adoptar o no según el rigor científico de cada tipo de diseño (101).

Existen diferentes clasificaciones con respecto al nivel de evidencia, una de las más empleadas es la propuesta por el epidemiólogo **David L. Sackett** que jerarquiza la evidencia en niveles que van del 1 a 5; siendo el nivel 1 la “mejor evidencia” y el nivel 5 la “peor”. Ésta fue la primera propuesta que consideró otros escenarios clínicos diferentes de la prevención, incorporando los análisis económicos, el diagnóstico y el pronóstico. Además ha servido de base para el desarrollo de clasificaciones más completas, como la propuesta por el OCEBM (Centro de Oxford de Medicina Basada en la Evidencia) (101).

Así pues la clasificación del OCEBM aporta los grados de recomendación basados en la mejor evidencia disponible lo cual incluye diferentes estudios (RCTs: ensayos clínicos controlados y randomizados, revisiones sistemáticas de estudios de cohortes, estudios de seguimiento observacionales y opiniones expertas) (102). *Tabla 5.*

Tabla 5. Clasificación de los niveles de evidencia de Oxford (OCEBM) (103).

Grado	Nivel	Tratamiento, prevención, etiología y daño	Pronóstico e historia natural	Diagnóstico	Diagnóstico diferencial y estudios de prevalencia	Estudios económicos y análisis de decisión
A	1 a	RS con homogeneidad de EC controlados con asignación aleatoria	RS de estudios de cohortes, con homogeneidad, o sea que incluya estudios con resultados comparables, en la misma dirección y validados en diferentes poblaciones	RS de estudios diagnósticos de nivel 1 (alta calidad), con homogeneidad, o sea que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección y en diferentes centros clínicos	RS con homogeneidad de estudios de cohortes prospectivas	RS con homogeneidad de estudios económicos de nivel 1
	1 b	EC individual con intervalo de confianza estrecho	Estudios de cohortes individuales con un seguimiento mayor de 80% de la cohorte y validados en una sola población	Estudios de cohortes que validen la calidad de una prueba específica, con estándar de referencia adecuado (independientes de la prueba) o a partir de algoritmos de estimación del pronóstico o de categorización del diagnóstico o probado en un centro clínico	Estudio de cohortes prospectiva con buen seguimiento	Análisis basado en costes o alternativas clínicamente sensibles; RS de la evidencia; e incluyendo análisis de la sensibilidad
	1 c	Eficacia demostrada por la práctica clínica. Considera cuando algunos pacientes mueren antes de ser evaluados	Resultados a partir de la efectividad y no de su eficacia demostrada a través de un estudio de cohortes. Series de casos todos o ninguno	Pruebas diagnósticas con especificidad tan alta que un resultado positivo confirma el diagnóstico y con sensibilidad tan alta que un resultado negativo descarta el diagnóstico	Series de casos todos o ninguno	Análisis absoluto en términos de mayor valor o peor valor
B	2 a	RS de estudios de cohortes, con homogeneidad	RS de estudios de cohorte retrospectiva o de grupos controles no tratados en un EC, con homogeneidad	RS de estudios diagnósticos de nivel 2 (mediana calidad) con homogeneidad	RS (con homogeneidad de estudios 2b y mejores)	RS (con homogeneidad) de estudios económicos con nivel mayor a 2
	2 b	Estudio de cohortes individual con seguimiento inferior a 80% (incluye EC de baja calidad)	Estudio de cohorte retrospectiva o seguimiento de controles no tratados en un EC, o GPC no validadas	Estudios exploratorios que, a través de una regresión logística, determinan factores significativos, y validados con estándar de referencia adecuado (independientes de la prueba)	Estudios de cohortes retrospectivas o de seguimiento insuficiente	Análisis basados en costes o alternativas clínicamente sensibles; limitado a revisión de la evidencia; e incluyendo un análisis de sensibilidad
	2 c	Estudios ecológicos o de resultados en salud	Investigación de resultados en salud		Estudios ecológicos	Auditorías o estudios de resultados en salud
	3 a	RS de estudios de casos y controles, con homogeneidad		RS con homogeneidad de estudios 3b y de mejor calidad	RS con homogeneidad de estudios 3b y mejores	RS con homogeneidad de estudios 3b y mejores
	3 b	Estudios de casos y controles individuales		Comparación enmascarada y objetiva de un espectro de una cohorte de pacientes que podría normalmente ser examinado trastorno, pero el estándar de referencia no se aplica a todos los pacientes del estudio. Estudios no consecutivos o sin la aplicación de un estándar de referencia		Estudio no consecutivo de cohorte, o análisis muy limitado de la población basado en pocas alternativas o costes, estimaciones de datos de mala calidad, pero incluyendo análisis de la sensibilidad que incorporan variaciones clínicamente sensibles
C	4	Serie de casos, estudios de cohortes, y de casos y controles de baja calidad	Serie de casos y estudios de cohortes de pronóstico de poca calidad	Estudio de casos y controles, con escasos o sin estándares de referencia independiente	Serie de casos o estándares de referencia obsoletos	Análisis sin análisis de sensibilidad
D	5	Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita, ni basada en fisiología, ni en trabajo de investigación juicioso ni en "principios fundamentales"	Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita, ni basada en fisiología, ni en trabajo de investigación juicioso ni en "principios fundamentales"	Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita, ni basada en fisiología, ni en trabajo de investigación juicioso ni en "principios fundamentales"	Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita, ni basada en fisiología, ni en trabajo de investigación juicioso ni en "principios fundamentales"	Opinión de expertos sin evaluación crítica o basado en teoría económica o en "principios fundamentales"

GPC: Guía de práctica clínica. Estudios con homogeneidad: se refiere a que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección. RS: revisión sistemática.

Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence. Levels of Evidence. BJU Int. 2008 Jan 1;101(2):264-264.

Basándonos en dicha clasificación se aplican diferentes Grados de recomendación (103):

A: Estudios consistentes de nivel 1.

B: Estudios consistentes de nivel 2 o 3 o extrapolaciones de estudios de nivel 1.

C: Estudios de nivel 4 o extrapolaciones de estudios de nivel 2 o 3.

D: Estudios de nivel 5 de evidencia o estudios inconclusos de cualquier nivel.

Otra forma de clasificar los niveles de evidencia es la que reporta la Asociación Americana de Protocolos de Clínica Endocrinológicos para la Producción de Guías de Práctica Clínica (104). *Tabla 6.*

Tabla 6. Clasificación de los niveles de evidencia según American Association of Clinical Endocrinologists Protocol for Standardized Production of Clinical Practice Guidelines (104).

Nivel de evidencia	Estudio
1: evidencia fuerte	Metanálisis de ensayos clínicos controlados randomizados (MRCT).
	Ensayos clínicos controlados randomizados (RCT).
2: evidencia media	Metanálisis de estudios prospectivos no randomizados o ensayos caso-control (MNRCT).
	Ensayos controlados no randomizados (NRCT).
	Estudio prospectivo de cohortes (PCS).
	Estudio retrospectivo de casos y controles (RCCS).
3: evidencia débil	Estudio de corte transversal (CSS)
	Estudio de vigilancia (registros, encuestas, estudio epidemiológico, revisión retrospectiva,) (SS).
	Estudio de serie consecutiva de casos (CCS).
	Estudio de casos individuales (SCR).
4: sin evidencia	No evidencia (teoría, opinión, concenso, revisión o estudio preclínico) (NE).

Mechanick JL, et al. American Association of Clinical Endocrinologists Protocol for Standardized Production of Clinical Practice Guidelines--2010 update. Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol. 2010 Apr;16(2):270-83.

La CB ha demostrado a lo largo de los años que es el tratamiento más efectivo en obesos con IMC>35, para la pérdida de peso y para la resolución de las comorbilidades asociadas, tales como la DM2, la HTA, la DL y el SAOS. Todo ello con un nivel de evidencia I y grado de recomendación B (105), IA según la actualización del 2013 de la Guía Clínica Práctica Nutricional Peroperatoria, Metabólica y de Soporte no quirúrgico del paciente sometido a Cirugía Bariátrica (106) y según la Federación Internacional de la Cirugía de la Obesidad y de las Alteraciones Metabólicas (107).

Con respecto a las comorbilidades asociadas a la obesidad los grados de evidencia y de recomendación son variables (107). *Reflejamos en la tabla 7 las más relevantes.*

Tabla 7. Nivel de evidencia y grado de recomendación de la cirugía bariátrica con respecto a la morbimortalidad asociada a la obesidad (107).

COMORBILIDADES	NIVEL DE EVIDENCIA	GRADO DE RECOMENDACIÓN
Resolución o mejora DM2 en IMC >35 e IMC 30-35 Reducción de riesgo cardiovascular Resolución o mejora del SAOS Mejora osteoartritis Mejora en la calidad de vida.	1	A
Baja mortalidad	1	B
Resolución o mejora del SM	2	A
ERGE Mejora o resolución esteatosis y esteatohepatitis	2	B
Colecistectomía asociada a la técnica bariátrica.	2	B
No contraindicación de la cirugía en pacientes en diálisis.	2	B

En cuanto a la mejora o resolución de la DM2 hay que matizar que incluye el control glicémico, la reducción de HbA1c y la reducción de la medicación, así como el hecho de ser un tratamiento rentable según coste-efectividad, para diabéticos obesos aunque esto último con menor evidencia (*nivel 2 y grado de recomendación C*). Además la DBP+/-CD ha demostrado ser la técnica que mayor porcentaje de resolución de DM2 presenta (*nivel 2, grado B*), en comparación con el BPG y la GT, que presenta a corto y medio plazo resultados similares entre ambas, y en comparación con la BGA que ofrece resultados más pobres.

En cuanto al empleo de la laparoscopia existe grado de evidencia 2B, sobre que estos procedimientos presentan menor morbimortalidad (106).

Además presenta unas cifras bajas de mortalidad global a pesar de la complejidad de los pacientes obesos, situándose alrededor del 0,4% y todo ello con un grado de evidencia IB. Incluso hay estudios que evidencian que a los 5 años de la cirugía, los obesos intervenidos presentan una mortalidad hasta 10 veces inferior a los obesos no operados (105).

1.5.3- Resultados de la cirugía bariátrica (BPG y GT).

Varias intervenciones gastrointestinales se han diseñado para promover la pérdida de peso y han demostrado tener un importante efecto sobre la DM2 que acompaña a los pacientes obesos, mejorando dicha enfermedad e incluso eliminándola, hasta tal punto que se ha considerado a la CB y en especial al BPG, como el “gold standard” en el tratamiento de los pacientes obesos con IMC > 35 con DM2. Así el BPG ha demostrado en varios estudios (108–110) tener una tasa de remisión de la DM2 de hasta el 84% (111).

Incluso se ha demostrado hace años con el estudio SOS que evaluaba los resultados de la cirugía (GVA, BGA y BPG) a 10 años, que ésta es un tratamiento eficaz y seguro para la OM en resultados de pérdida de peso a largo plazo, mejora de la calidad de vida y de las comorbilidades asociadas (112).

Posteriormente se desarrollaron otras técnicas como la GT, realizándose estudios que equiparaban sus resultados con los obtenidos tras otras técnicas más antiguas como el BPG (113).

Los resultados en ambas técnicas tienen gran variabilidad, en la *tabla 8* se resumen los obtenidos en diversos estudios a lo largo de los años (87,110,112,114–125).

Tabla 8. Resultados de la cirugía bariátrica. Resumen de los estudios más relevantes.

Autor	Año	Cirugía	Seguimiento	N	Resolución DM2	Resolución HTA	Resolución DL	Resolución SM
Schauer et al.(108)	2003	BPG	4 años	1160	83%	36%	37%	-----
Sjöström et al.(110)	2004	(BPG, GVA y BGA)	2 años 10 años	4047 1703	72% 36%	34% 19%	62% TG 46% TG	-----
Lee et al.(112)	2004	BPG GVA	1 año	645	-----	-----	-----	98,4% 95%
Moon et al.(113)	2005	GT	1 año	130	100%	93%	65%	----
Batsis et al.(114)	2008	BPG	3 años	337	39%	42%	---	58%
Vidal et al.(115)	2008	GT BPG	1 año	91	84,6% 84,6%	50% 50%	80% TG 85,5% TG	62,2% 67,3%
Buchwald et al.(116)	2009	BPG BPG	2 años ≥ 2 años	135246	81,6% 70,9%	75.4%	93,6%	-----
Lee et al.(117)	2011	BPG GT	2 años	60	81% 19%	-----	-----	----
Higa et al.(118)	2011	BPG	2-10 años	242	83%	87%	67%	-----
Boza et al.(119)	2012	GT BPG	1 año	811	100% 93,3%	92,3% 80,5%	-----	-----
Mingrone et al.(85)	2012	BPG DBP	2 años	60	75% 95%	80% 85%	85,7% TG 92,3% TG	-----
Brethauer et al.(123)	2013	GT BPG	6 años	217	35% 71%	49%	68% HDL 80% TG	-----
Dogan et al.(120)	2014	BPG	6-9 años	89	52%	26%	24%	-----
Abbas et al. (121)	2015	BPG y GT	1 año	98	86,7%	62,3%	7,1%	-----
Jammu et al.(122)	2016	BPG GT	7 años	1107	75,8% 56,5%	72,3% 46,7%	74% 52,4%	-----

El equipo de cirugía bariátrica de La *Cleveland Clinic* publicó en 2013 sus resultados a medio plazo (6 años), obteniendo sobre un grupo de 217 diabéticos un 50% de remisión de la DM2 y un 34% de mejoría. Los resultados fueron superiores con BPG que tras GT. En cuanto a las otras comorbilidades, hubo una mejora de la HDL del 73%, de la LDL del 72%, de los TG del 80% y de la HTA del 61% (125).

Este mismo equipo en el 2014 publica una serie de 131 pacientes diabéticos sometidos a BPG, con una tasa de resolución de la DM2 a medio plazo del 61%. Además añade que existe una reducción importante del riesgo cardiovascular de estos pacientes, que oscila entre 20-27-40% según el modelo de medición del riesgo cardiovascular que se emplee (UKPDS risk engine, Framingham score o PROCAM risk score, respectivamente). Se encontró por tanto, a los 10 años de seguimiento: una reducción del 20% de cardiopatía, un

40% menos de riesgo de infarto de miocardio, un 42% menos de riesgo de accidente cerebral y a los 4 años un 47% menos de riesgo de enfermedad vascular periférica con claudicación intermitente. Además, a los 5 años hubo un 45% menos de riesgo de enfermedad renal moderada-severa y el riesgo de mortalidad de causa cardiovascular disminuía en un 18% (126).

Dogan et al. en 2014 publicó una serie de 52 pacientes diabéticos sometidos a BPG, en un seguimiento a largo plazo (6-9 años). Cabe destacar que no solo encontró un 52% de resolución total de la DM2, sino que observó que el 71% mantuvo ese resultado y el 19% volvió a presentar cifras alteradas de su perfil glicémico tras el seguimiento; además describió como factores predictores de resolución o mejora de la DM2: los niveles preoperatorios de hemoglobina glicosilada y la duración de la diabetes. Aunque el péptido C bajo (<1nmol/L) se asoció con la no remisión de la DM2 a corto plazo, no se pudo establecer como predictor de mejora. Este estudio también muestra una mejora de la HTA del 26% y de la DL del 24%, tras el BPG (122).

Un metanálisis realizado por **Chang et al.** en 2014 (90) reporta una remisión de la DM2 tras la cirugía del 92% en estudios de intervención y el 86% en estudios observacionales. La HTA se resolvió en alrededor del 75% en ambos tipos de estudios. Destaca que aunque pocos estudios incluyen la resolución de la dislipemia, la tasa de remisión encontrada fue del 76% en los estudios de intervención y del 68% en los observacionales.

Otros estudios más recientes reportan cifras similares.

En 2015 un estudio retrospectivo realizado por **Abbas et al.** sobre una población de pacientes mayores de 60 años intervenidos de obesidad, BPG Y GT, encontró una tasa de resolución de la HTA, DM2 y de la DL, del 86,7%, 62,3% y 7,1% respectivamente tras un año de la intervención (123).

En un seguimiento a 2 años tras la realización de BPG en 3 grupos de pacientes según la edad (<40, 40-59, ≥60), **Montastier et al.** (2016) observaron que existe una tasa mayor de resolución de DM2 y de HTA en las poblaciones

más jóvenes en comparación con la añosa (90%, 76%, 59%, respectivamente para la DM2 y 79%, 59% y 27% respectivamente para la HTA)(127).

Por otro lado, **Dicker et al.** en 2016, que analizaba tres tipos de técnicas bariátricas al año, 2 y 5 años, observaron que existía una tasa de resolución de la DM2 del 58,5% tras GT, del 58,6% tras BPG y del 46,1% tras BGA. Cifras q a los 5 años se mantenían similares en las 3 técnicas y en torno al 50% (128).

Obeidat et al. publica en 2016 unas cifras de curación del 70% de la DM2, del 48% de la HTA y del 38,9% de la DL tras un año de la realización de una GT (129).

Así en los últimos años parece haber una tendencia a emplear más la GT como técnica bariátrica y por lo tanto existen más estudios que la comparan al resto, equiparándose en eficacia. Sin embargo ésto no siempre ha sido así y contrasta con estudios no tan recientes en los que parecía no ofrecer los mismos beneficios metabólicos que el BPG, de hecho **Iannelli et al.** en 2011 (130) observó (en una muestra pequeña de 22 sujetos) que el SM se resolvió en el 100% de los pacientes tras BPG y sólo en el 66% tras la GT, al año de intervención.

1.5.3.1- Factores de no remisión del síndrome metabólico.

Numerosos estudios postulan diferentes factores predictores del control glicémico y de resolución del SM tras la CB (63,110,116,122,125,128,131–141).
Tabla 9.

Un metanálisis reciente realizado por **Wang et al.** (139) analiza 15 estudios y observa que los pacientes más jóvenes, los que tienen menos años de diabetes, los que presentan un mejor control de la glucosa (menor glucemia, menor HbA1c) y una mejor función de las células β del páncreas (mayor péptido C y menor uso de insulina), tuvieron mejor tasa de remisión de la DM2 tras la cirugía (BPG y GT). Sin embargo este metanálisis lo constituyen estudios con seguimientos diferentes, desde 3 a 36 meses y los criterios de remisión no son

los mismos. Además sólo analiza la influencia sobre uno de los componentes del SM.

En consonancia con lo anteriormente expuesto **Dicker et al.** relaciona como factores predictores de no remisión de DM2 tras BPG y GT, la edad, IMC elevado, niveles basales altos de HbA1c y el tratamiento con insulina (128).

Otros autores detallan los factores de mala respuesta o de no remisión del SM tras la cirugía, siendo muchos de ellos comunes a los propuestos por los anteriores autores en la remisión de la DM2. *Tabla 9.*

Un reciente estudio realizado por **Martini et al.** (63) en pacientes sometidos a BPG mostraba una remisión del SM, tras un año de la cirugía, del 75,8%. Otro estudio sitúan esas cifras en el 69,7% (65). Por lo tanto hay un porcentaje de pacientes que no responden tras la cirugía y en ello pueden influir varios factores que varían de unos autores a otros. Martini describe que los niveles basales de TG, de los marcadores del metabolismo de la glucosa (glucemia, HbA1c e historia de DM2) y el exceso de peso, son marcadores independientes de la persistencia del SM tras el año del BPG (63).

Así **Batsis et al.** (116) relacionan a los no respondedores con el alto IMC basal, el bajo PEPP, altos niveles séricos de TG y de glucosa, una mayor prevalencia basal de DM2 y un uso aumentado de fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs).

Brethauer et al. analizan los efectos a largo plazo de diferentes técnicas de CB destacando como factores de mal pronóstico, a la reganancia de peso y a la larga duración de la DM2 (más de 5 años) (125). Confirmando así lo que otros estudios menos recientes como **Porjes et al.**(140) y **Schauer et al.** (110) ya señalaban como indicador más importante de no remisión de DM2 tras la cirugía, el bajo índice de PEPP, aunque también identificaban otros como DM2 de larga evolución (más de 5 años) y el uso de insulina para su control. Igualmente **Arterburn et al.** sobre una serie de 4.434 pacientes sometidos a BPG identifica como factores de recidiva de DM2, un mal control preoperatorio de la glucemia, larga duración de la DM2 y el uso de insulina (141).

Tabla 9. Factores predictores de no remisión de DM2 y SM, tras la cirugía.

Factores predictores de no remisión de la DM2		Factores predictores de no remisión del SM	
<i>DiGiorgi et al.</i> 2010 (132),	IMC basal alto		<i>Batsis et al.</i> 2008 (114)
<i>Hamza et al.</i> 2011 (130), <i>Yamaguchi et al.</i> 2012 (129) <i>Wang et al.</i> 2015 (137)	Edad		<i>Batsis et al.</i> 2008 (114)
<i>Arterburn et al.</i> 2013(139) <i>Wang et al.</i> 2015 (137) <i>Dicker et al.</i> 2016 (126)	Glucemia basal/HbA1c elevadas		<i>Batsis et al.</i> 2008 (114) <i>Martini et al.</i> 2015 (61)
<i>DiGiorgi et al.</i> 2010 (132), <i>Hamza et al.</i> 2011 (130) <i>Yamaguchi et al.</i> 2012 (129) <i>Porjes et al.</i> 1992(138) <i>Schauer et al.</i> 2003 (108)	PEPP escaso		<i>Batsis et al.</i> 2008 (114). <i>Martini et al.</i> 2015 (61)
<i>Lee et al.</i> 2012 (135) <i>Aarts et al.</i> 2013 (134) <i>Dixon et al.</i> 2013 (133) <i>Wang et al.</i> 2015 (137)	Péptido C pancreático	Tratamiento con IECAs	<i>Batsis et al.</i> 2008 (114).
<i>Porjes et al.</i> 1992 (138) <i>Schauer et al.</i> 2003 (108) <i>Hall et al.</i> 2010 (136) <i>Dixon et al.</i> 2013 (133) <i>Wang et al.</i> 2015 (137)	Duración de la DM2	TG basal elevado	<i>Batsis et al.</i> 2008 (114). <i>Martini et al.</i> 2015 (61)
<i>Porjes et al.</i> 1992(138) <i>Schauer et al.</i> 2003 (108) <i>Chikunguwo et al.</i> 2010 (131) <i>Yamaguchi et al.</i> 2012 (129) <i>Wang et al.</i> 2015 (137) <i>Dicker et al.</i> 2016 (126)	Uso de insulina		
<i>Chikunguwo et al.</i> 2010 (131)	Sexo femenino		

1.5.4- Elección de la técnica quirúrgica.

La Conferencia del Instituto Nacional de Salud de 1991, las recomendaciones de la Sociedad Americana de Cirugía Bariátrica y Metabólica (ASMBS) y de las sociedades científicas españolas, como la Sociedad Española del Estudio de la Obesidad (SEEDO) y la propia SECO (en la Declaración de Salamanca) de 2005, recomiendan una estrategia multidisciplinaria para la evaluación, preparación perioperatoria y seguimiento del paciente obeso mórbido (88).

El éxito no solo debe ser el resultado de las habilidades técnicas del cirujano, sino de la capacidad de adaptación del paciente a los cambios en el estilo de vida derivados de la cirugía y del cumplimiento de normas y hábitos para mantener el peso perdido. El equipo multidisciplinar debe asegurarse que el paciente es capaz de adaptarse a los cambios que van a producirse por la cirugía,

determinado el tipo de técnica a realizar en función de dicha capacidad de adaptación. Incluso se recomienda firmar un consentimiento informado o más recientemente un contrato médico-paciente que comprometa a ambas partes a un seguimiento indefinido (88).

Una evaluación psicológica/psiquiátrica tiene como objetivo primordial determinar las capacidades del paciente para firmar el consentimiento informado y asumir las responsabilidades de su decisión de operarse (asumir el tratamiento médico y de los cambios en patrones de ingesta) (88).

Además la valoración preoperatoria conlleva la realización de varias pruebas como una determinación bioquímica, incluyendo aquellos parámetros susceptibles de modificación postoperatoria (glucemia, colesterol, HDL, TG, etc.), pruebas de función respiratoria, ecografía abdominal y endoscopia digestiva alta con determinación de *Helicobacter pylori* si la técnica incluye la exclusión gástrica”. Debe completarse con un estudio preoperatorio convencional (bioquímica con pruebas de función hepática y tiroidea, hemograma y coagulación, ECG y Rx tórax) sin olvidar una posible valoración por otros especialistas en función de si los pacientes presentan diferentes patologías, como pulmonar o cardíaca (88).

Con todo ello el equipo multidisciplinar valora las características físicas y la conducta alimentaria de los pacientes, determinado la mejor técnica en cada caso (88).

En las *tablas 10 y 11* resumimos los objetivos y las características que debe de tener la cirugía empleada (91).

Tabla 10. Objetivos del tratamiento quirúrgico de la obesidad (91).

OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO
Prevenir la morbimortalidad ligada a la obesidad.
Reducir la comorbilidad asociada.
Mejorar la calidad de vida.
Conseguir una pérdida de peso suficiente y mantenida en el tiempo.
Tener el menor número de complicaciones.
No es necesario que el paciente alcance su peso ideal para cumplir estos objetivos.

Tabla 11. Características de la técnica quirúrgica ideal (91).

CARÁCTERÍSTICAS DE LA TÉCNICA IDEAL
Beneficiar a más del 75% de los pacientes a largo plazo, es decir: <ul style="list-style-type: none"> ▪ PEEP > 50% ▪ IMC final < 35 Kgr/m² (40 en superobesos)
Morbilidad mayor < 10% y mortalidad < 1-2%.
Número de cirugía de revisión < 2% al año.
Reproductible.
Proporcionar buena calidad de vida.
Conlleva pocos efectos secundarios.
Prevenir la morbimortalidad ligada a la obesidad.

Tanto en el BPG como en la GT, los mecanismos por los cuales se produce la pérdida de peso y mejoría de las comorbilidades son desconocidos en su totalidad (113).

Así se sabe que tras el BPG se producen cambios hormonales, responsables en parte de la pérdida de peso y de la resolución o mejoría de las comorbilidades, ya que genera una mejora de la sensibilidad periférica a la

insulina, una disminución de ácidos grasos, una disminución de la inflamación sistémica y una mejora de la función endotelial (63).

En el caso de la GT, aunque en principio fue descrita como una técnica restrictiva, posteriormente se han observado cambios en hormonas gastrointestinales, por lo que algunos autores la consideran similar al BPG en cuanto a sus resultados (62,89).

Por su parte, hay numerosos estudios que comparan los resultados en términos de pérdida de peso y resolución de comorbilidades, entre ambas técnicas y con los tratamientos médicos convencionales.

Entre algunos de ellos destaca un ensayo clínico prospectivo y randomizado realizado por *Schauer et al.*, publicado en 2012, que demuestra que la combinación del tratamiento médico con la cirugía es más eficaz para el control glicémico de los pacientes diabéticos que la medicación antidiabética sola, en 1 año de seguimiento (142).

Este mismo grupo de autores revela que durante el seguimiento a 3 años la proporción de pacientes que no mantienen los niveles de HbA1c normales es de hasta el 80% de los que fueron sometidos a terapia médica, del 24% tras BPG y del 50% tras GT, sin hallar diferencias significativas entre las técnicas. Hay que destacar, que en este estudio se establecieron como factores predictores de descenso y normalización de HbA1c (valor igual al 6%), la pérdida de peso y la corta duración de la diabetes (143).

Otro ensayo clínico realizado por *Vix et al.* apoya los datos anteriores, observando que tanto el HOMA-IR como la HbA1c mejoran significativamente después de la realización de una GT o de un BPG, sin diferencia entre ambos procedimientos (89).

Diversos estudios demuestran que aunque ambas técnicas son iguales de eficaces en la resolución de comorbilidades, la pérdida de peso medida en PEPP es mayor en el BPG, trascurrido el primer año y medio. No habiendo diferencias tras el primer año de la cirugía (94).

Por el contrario, un estudio concluye que aunque no hay diferencias con respecto a la pérdida de peso durante el primer año postoperatorio entre ambas técnicas, si que se evidencia una disminución significativa en el perímetro abdominal de los pacientes sometidos a BPG con respecto al grupo al que se le realizó GT, indicando que hay una pérdida mayor de grasa visceral tras el BPG. Además en dicho estudio también se evalúan parámetros de inflamación sistémica como la proteína C reactiva (PCR) y la Il-6, y ambas se encuentran significativamente más bajas tras un año del BPG con respecto a la GT (144).

Existe un metanálisis de 21 estudios, que comparan ambas técnicas quirúrgicas y que describe que en cuanto a la pérdida de peso no hay diferencias significativas durante el primer año y medio tras la cirugía, sin embargo el BPG mantiene dicha pérdida tras ese periodo, no así la GT. Valorando la resolución o mejora de las comorbilidades, el BPG presenta mejor control y resolución de la DM2 que la GT, sin diferencias en cuanto a la resolución del resto de patologías asociadas (HTA, DL, SAOS y osteoartritis) (62).

Por otro lado, un metanálisis publicado por **Yang et al. en 2013** (145) que recogió 8 estudios con pequeño número de pacientes y con seguimiento variable entre 3 meses y 2 años, destacó una similitud significativa entre ambas técnicas en cuanto a parámetros como la HbA1c, glucemia y descenso de colesterol LDL, no así en la disminución del IMC, HOMA, colesterol total y HDL que son mejores tras el BPG (145). Este último dato es apoyado por otro metanálisis sobre 4 ensayos clínicos realizado por **Wang et al.**, en el que no se demuestran diferencias entre ambas técnicas en cuanto a la HbA1c, la glucemia basal, los sujetos que toman medicación antidiabética, el peso y el perímetro abdominal. Sin embargo si que muestran una disminución del riesgo cardiovascular, estimado con el colesterol HDL y LDL, en el BPG con respecto a la GT (146). En dos de estos ensayos analizados, **Lee WJ et al.**(119) y **Schauer et al.**(143) reportan que no hay diferencias significativas entre ambas técnicas en cuanto a la mejora del síndrome metabólico (146).

Con respecto al perfil lipídico, el BPG es más efectivo que una dieta hipocalórica en la mejora de la dislipemia ya que estimula la movilización de los

lípidos de su depósito independientemente de la magnitud de la pérdida de peso (147). Los pacientes sometidos a BPG muestran niveles significativamente más bajos de colesterol total y de colesterol LDL que los pacientes sometidos a GT (144). Dicha mejora del perfil lipídico acontece tras 12 meses de la cirugía, salvo el colesterol HDL que presenta una caída inicial en el primer mes tras la cirugía (en ambas técnicas, BPG y GT) pero posteriormente va seguido de un incremento a los 12 meses de la cirugía (89). Sin embargo ambas técnicas presentan resultados comparables en términos de pérdida de masa grasa tras un año de la cirugía (144).

Todos los estudios analizados ponen de manifiesto que al año de la cirugía ambas técnicas, GT y BPG laparoscópicas, presentan cifras similares en cuanto a la pérdida de peso y a la resolución de las comorbilidades asociadas a la obesidad.

1.5.5- Incidencia de hipovitaminosis D en la cirugía bariátrica.

Dado que la asociación inversa entre la hipovitaminosis y la obesidad es proporcional al grado de adiposidad, los obesos mórbidos son una población especialmente susceptibles de riesgo de déficit de vitamina D. Si además estos pacientes son sometidos a CB, se añade el riesgo de la cirugía que puede exacerbar el problema (17). Se ha documentado que existe un déficit de vitamina D, preoperatorio, de un 60-80% en los pacientes obesos mórbidos, candidatos a cirugía bariátrica (148). Cifras que pueden llegar hasta el 94% (149). Además la mayoría de los estudios que evidencian déficit o insuficiencia de vitamina D preoperatoriamente, reportan que ésta se mantiene tras la cirugía (150).

Esta alta incidencia de hipovitaminosis D, detectada en controles preoperatorios, en los obesos mórbidos plantea la importancia de administrar suplementos de forma preoperatoria para disminuir la carga a administrar de forma postoperatoria (151). Así en un estudio realizado por *Nelson et al.* a 182 pacientes sometidos a BPG a los que se les administró una dosis preoperatoria de 50.000 UI de vitamina D2 o ergocalciferol semanales hasta después del año de la

cirugía, se evidenció que sólo había déficit de dicha vitamina en un 6% tras la cirugía (148).

1.6- APORTE DE VITAMINA D.

In 1997, el Instituto de Medicina y la Academia de las Ciencias de EE.UU. recomendaban una dosis de 200 UI de vitamina D para los niños y adultos hasta 50 años, 400 UI para adultos con edades comprendidas entre los 50 y los 71 años y unos 600 UI para adultos de más de 71 años. Sin embargo las dosis de niños y adultos mayores de 50 podrían llegar hasta los 800 o 1.000 UI/día si no hubiera una correcta exposición solar (10).

La Guía de la Práctica Clínica de la Sociedad de Endocrinología Americana recomienda 600-1.000 UI de vitamina D por día en adultos no quirúrgicos para mantener una concentración de 25(OH)D >30 ng/ml (152).

Se ha estimado que el aporte diario de calcio y de vitamina D procedente de la dieta es de 800-1.000 incluso 1.200 mg y de 400-600 UI, respectivamente, para hombres y mujeres de entre 18-70 años (7,152). Sin embargo debemos saber que el calcio que se absorbe es el 30% del ingerido por la dieta y que hay agentes como el ácido oxálico y el ácido fítico que interfieren en su absorción y se encuentran presentes en determinados alimentos como las espinacas, la col verde, las patatas dulces y las habas, en el primer caso y en alimentos como habas de salvado, semillas, nueces y derivados de soja, en el segundo (7).

Por otro lado existen suplementos con vitamina D comercializados que pueden estar preparados a partir de vitamina D2 (ergocalciferol) o D3 (colecalfiferol). A pesar de que se pensó que el potencial era similar, en algunos estudios se demuestra que la vitamina D3 puede ser de 1,7 hasta 3 veces más potente que la vitamina D2, en su capacidad para elevar los niveles de 25(OH)D, por lo que se recomiendan más los preparados con D3 (2,8). En pacientes con

capacidad absorbente normal, una dosis de 40 UI de colecalciferol por día aumentarían las concentraciones de 25(OH)D en suero aproximadamente 0,3-0,4 ng/ml (8). Siendo necesarias 100 UI de colecalciferol en adultos no obesos para incrementar los niveles en 1 ng/ml mientras que en los obesos se necesitaría el doble (54).

En cuanto a la toxicidad de la vitamina D, dosis mayores de 50.000 IU/día de vitamina D aumentarían los niveles a más de 150 ng/ml/día y se asociaría a hipercalcemia e hiperfosforemia. Sin embargo dosis de 10.000 UI/día durante 5 meses no se han asociado a toxicidad (11). Una dosis tóxica a largo plazo produciría concentraciones superiores a 50 ng/ml o 125 nmol/L (28).

1.6.1 - Pacientes obesos.

Las implicaciones del déficit de vitamina D en la salud del hueso y en el SM han sido expuestas anteriormente por lo que sería lógico pensar que la suplementación influiría en estas acciones, mejorando la salud en general, por lo que la recomendación sería la norma (28), por ejemplo, para mejorar el control de la glucemia en pacientes diabéticos tipo 2 (52), sin embargo los resultados son contradictorios, lo que podría deberse a la dosis, al método de suplementación, así como a la variabilidad genética y a los niveles previos de dicha vitamina en sangre (28).

Existen varios estudios que analizan dosis y duración variable del tratamiento que exponen diferentes resultados.

En cuanto al riesgo de mortalidad existen estudios como *Joergensen et al.*(153), y *Autier et al.* (154) que reportan una menor mortalidad asociada a cifras más altas de vitamina D. En el estudio de Joergensen con un seguimiento a 15 años de pacientes diabéticos, se evidenció como concentraciones muy bajas de vitamina D fueron un importante factor predictor de todas las causas de mortalidad sobretodo de la mortalidad cardiovascular (153). En el metanálisis de Autier se analizaron 18 ensayos que evidenciaron que la ingesta de suplementos de vitamina D (de 300-2.000 UI) se asociaba con un menor riesgo de la mortalidad (154).

En lo referente al perfil glucémico varios estudios, respaldan que existe un menor riesgo de desarrollar DM2 en pacientes con niveles altos de vitamina D que presentaban predisposición a dicha enfermedad (46–51,155). Dos ensayos clínicos, uno realizado por *Mitri et al.* (156) y otro por *Belenchia et al.* (54) a pesar de aportar dosis de suplementación diferentes (2.000 UI /día durante 16 semanas y 4.000 UI/día durante 6 meses) encontraron una mejora en el metabolismo de la glucosa. En el primero de ellos se evidencia una mejoría de la función de la células β pancreáticas en pacientes adultos con alto riesgo de presentar diabetes (156). En el segundo había una mejora importante de los marcadores de la resistencia y de la sensibilidad a la insulina ((HOMA-IR) y (QUICKI), respectivamente). De hecho la reducción del HOMA-IR, observada era similar a los estudios en los que se había empleado metformina (54).

En definitiva hay una creciente tendencia a pensar que el suplemento de vitamina D es muy beneficioso no solo en pacientes con riesgo de osteoporosis y otras enfermedades del hueso, sino también en pacientes con enfermedad cardiovascular y DM2, que presentan déficit de vitamina D, sin embargo no existe suficiente evidencia científica que apoye la suplementación con la finalidad de mejorar la salud cardiovascular (45).

En cuanto a otros parámetros metabólicos en general y en concreto con el tejido adiposo también existen resultados contradictorios.

Históricamente se han documentado varios ensayos, como el de *Major et al.* (157) y *Zittermann et al.* (158), donde los niveles de vitamina D no se asociaban con cambios significativos en el peso corporal, en la masa grasa, ni en el perímetro de la cintura de pacientes obesos. Solo observaron un descenso significativo en el colesterol LDL después de 15 semanas de tratamiento con suplementos de 1.200 mg/día de calcio + 400 UI/ día de vitamina D en el caso del primer estudio (157). Sin embargo, Zitterman et. al., al emplear dosis más altas (3.400 UI/día durante 1 año), encontraron un aumento en los niveles de colesterol LDL, que los autores explican por la mayor absorción de calcio, lo que conlleva menor cantidad del mismo en el intestino y a su vez de jabones grasos,

reduciéndose el contenido de ácidos grasos fecales y aumentándose la absorción de grasa especialmente saturada (158).

En contraposición un ensayo controlado y randomizado realizado por **Rosenblum et al.** evidenció que la suplementación con calcio más vitamina D en 3 tomas al día durante 16 semanas (350 mg + 100 UI por cada 240 ml) produjo una reducción selectiva de la grasa visceral, lo cual indica que la vitamina D puede contribuir a la regulación del metabolismo lipídico y a la distribución de la grasa, favoreciendo la resolución del SM (83).

Además un ensayo clínico reciente realizado por **Zhu et al.** cuando comparaba la pérdida de peso y la disminución de la grasa visceral encontró que éstas eran significativamente mayor en el grupo al que se suplementó la dieta hipocalórica (500 Kcal) con calcio (600 mg) y vitamina D (colecalfierol 125 UI) en comparación con la dieta más el placebo, tras 12 semanas (159). Sin embargo, al igual que en otros ensayos clínicos previos, en los que se ha suplementado con vitamina D más calcio, no hubo diferencias significativas en el perfil glucémico ni en las concentraciones plasmáticas de lípidos ni lipoproteínas (83,159). Por lo que los resultados se pueden atribuir a varios factores dependientes del metabolismo del calcio. Una dieta rica en calcio produce un aumento en la oxidación del tejido graso, promueve la apoptosis de la célula grasa y reduce la absorción lipídica. También se produce una supresión del 1,25(OH)D₃, lo cual estimula la lipólisis e inhibe la lipogénesis en el adipocito (159).

Destaca un reciente ensayo clínico publicado por **Qin et al.** en el que se consiguió una mejoría significativa del perfil lipídico (disminución del colesterol total, LDL y TG) en 28 pacientes con hipercolesterolemia, en tratamiento con estatinas que presentaban insuficiencia de vitamina D (<20 ng/ml), tras 6 meses de tratamiento con 2.000 UI/día vs placebo. Dichos cambios se asociaron a un aumento estadísticamente significativo de sus niveles (38 ng/ml) (160).

Así pues tenemos numerosos estudios, ensayos clínicos randomizados (83,159) donde se ha visto una mejoría estadísticamente significativa en la masa grasa visceral de los grupos a los que se suplementaba con calcio más vitamina D,

frente al placebo. También se ha obtenido mejoría en los pacientes tratados con dieta hipocalórica más calcio y vitamina D, frente al grupo placebo, si previamente el paciente presentaba una ingesta de calcio baja (<600 mg/día). No siendo significativas las diferencias entre el tratamiento con placebo y el suplemento con calcio y vitamina D, si el paciente tenía una adecuada ingesta de calcio (157). El mecanismo propuesto por el cual el suplemento con calcio más vitamina D influye en la grasa, es porque su ingesta reprime la enzima ácido graso sintetasa que estimula la lipogénesis al unirse la 1,25(OH)₂D con su receptor específico (VDR) promoviendo la diferenciación del preadipocito en adipocito maduro (77).

Hay varios mecanismos por los cuales el aporte de vitamina D puede teóricamente mejorar las funciones metabólicas. Sin embargo no hay suficiente evidencia de que el aporte de vitamina D pueda mejorar, de forma independiente, la salud cardiovascular (45). Por lo que son necesarios más estudios tipo ensayo clínico aleatorizado y randomizado para determinar la influencia de la vitamina D en el SM (40,45).

Aunque la suplementación con vitamina D muestra una mejora de sus niveles plasmáticos, en los pacientes de riesgo candidatos o no a CB, no hay consenso ni evidencia científica que defienda la suplementación con esta vitamina con el fin de disminuir la morbilidad, si hablamos en términos de salud económica (161).

Sin embargo en el caso de los obesos mórbidos que se encuentran en un programa de CB las recomendaciones son diferentes ya que de forma preoperatoria presentan una alta incidencia de hipovitaminosis y esta situación puede agravarse al emplear técnicas quirúrgicas.

1.6.2 - Obesos mórbidos candidatos cirugía bariátrica.

La optimización de los niveles de vitamina D de los pacientes sometidos a BPG es importante no solo para preservar la salud del hueso sino para prevenir otras enfermedades (148). Así niveles insuficientes de vitamina D pueden tener efectos adversos tras la cirugía como demuestra un estudio realizado por *Carlin*

et al. (162) en el que el estatus de hipovitaminosis D puede impedir la resolución de la HTA tras el BPG, produciéndose en un 41% de los pacientes, en comparación del 61% de resolución que presentaban los que tenían niveles superiores a 20 ngr/ml.

Un reciente estudio realizado por **Chakhtoura et al.** (163) analiza 3 de la principales guías de práctica clínica empleadas en la suplementación durante el seguimiento de la CB:

- *Guía Clínica de la Sociedad de Endocrinólogos (2010)*. Recomiendan administrar vitamina D, en forma de ergocalciferol, unas 50.000 UI de 1 a 3 veces por semana, para pacientes sometidos a procedimientos malabsortivos. Dosis que puede incrementarse hasta las 100.000 UI en casos de hiperparatiroidismo secundario para obtener valores de vitamina D de al menos 30 ng/ml. Presenta fuerte grado de recomendación y moderado nivel de evidencia para la suplementación pero no para la dosis a emplear (163,164).
- *Guía Clínica de la Asociación Americana Clínica de Endocrinólogos, la Sociedad de la Obesidad y la Sociedad Americana de Cirugía Bariátrica y Metabólica (2008 y 2013)*. Con un nivel de evidencia 1 y grado de recomendación A, muestran que es necesario una suplementación de 3.000 UI de colecalciferol + 1.500 mg de citrato cálcico (grado de recomendación B), como mínimo, por día para obtener unos niveles adecuados de 25(OH)D (>30 ng/ml) bien sea tras BPG o tras GT (106,163).
- *Guía Clínica Interdisciplinar Europea (2007, 2013 y 2014)*. Recomienda la suplementación de vitamina D tras la cirugía pero sin especificar la dosis ni el nivel de evidencia o de recomendación (102,163).

Estudios en pacientes intervenidos de CB han demostrado que las dosis estándar de 400-800 UI de vitamina D al día, son insuficientes si el paciente presenta un déficit de esta vitamina (161). **Goldner et al.** (165) administraron de 800, 2.000 a 5.000 UI al día en un seguimiento a 2 años, concluyendo que las dosis más altas son seguras y las que mejores resultados obtenían en los

pacientes que presentaban preoperatoriamente mejores cifras de hipovitaminosis D y **Carlin et al.** (166) suplementaron hasta con 50.000 UI semanales. Todo ello indica que son necesarias importantes dosis de vitamina D en los pacientes sometidos a este tipo de cirugía (161).

En cuanto a la dosis a emplear tras cada técnica se ha visto que aunque sería más esperable un mayor déficit de vitamina D tras el BPG, ya que es una técnica que a la restricción de la ingesta se la añade un componente malabsortivo, la literatura muestra que también los pacientes tras la GT presentan déficit importantes incluso comparables al BPG y que son necesarias altas dosis de vitamina D para su corrección (167).

Entre los estudios que comparan los niveles de vitamina D después del BPG y de la GT, destaca un estudio prospectivo realizado por **Moize et al.** (168) con un seguimiento a 5 años, en el que no observa diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. En consonancia hay otros estudios como el de **Vilarrasa et al.** (169) que analizaron la densidad del hueso y los niveles de vitamina D, tras BPG y GT, y no hallaron diferencias significativas entre ambas técnicas. También **Moore and Sherman** (152) no hay diferencias en los dos grupos al comparar la eficacia de la suplementación postoperatoria con 1.500 mg de citrato cálcico y 2.000 UI de vitamina D, tras GT y BPG, obteniendo a los 3 meses una reducción del déficit de vitamina D de un 60,6 a un 26,1%.

Estos hallazgos se ven respaldados por otros estudios que aunque no comparan ambas técnicas si defienden la suplementación tras GT. **Aarts et al.** (170), **Våge et al.** (171) y **Capoccia et al.** (172) concluyen que dosis menores a 1.000 UI/ día de vitamina D no son suficientes para aumentar los niveles por encima de 20 ng/ml, en los procedimientos restrictivos, especialmente la GT. A ellos se les suma un reciente ensayo clínico realizado por **Wolf et al.** (167) que evidencia que son necesarias dosis altas de vitamina D tras la GT para obtener unas cifras dentro de la normalidad, ya que tras administrar 80 µg/día (3.500 UI /día) durante 12 semanas tras la cirugía, obtuvieron hasta un 92,1% de pacientes con niveles > 20 ng/ml y un 68% niveles > 30 ng/ml.

2.- JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.

2.1- ANTECEDENTES.

La obesidad constituye un grave problema de salud pública en los países desarrollados, tanto por sus complicaciones como entidad mórbida, como por su asociación a diversas enfermedades crónicas. Se sabe que es la responsable del 44% de los casos de diabetes, el 23% de las cardiopatías isquémicas y hasta el 41% de algunos cánceres (64).

La CB ha demostrado ser más efectivo que otras terapias convencionales ya que permite una reducción de peso relativamente rápida y efectiva a largo plazo y contribuye a la resolución de las comorbilidades mencionadas (62–65).

Sin embargo una minoría de pacientes con SM sometidos a CB se muestran metabólicamente refractarios, con persistencia de SM después de la intervención, algunos estudios resaltan la edad, los niveles de TG, los marcadores del metabolismo de la glucosa, el PEPP y el PEIMCP (porcentaje de exceso de IMC perdido) como predictores independientes de dicha persistencia (6,17,173).

En este punto, la vitamina D cobra vital importancia ya que su deficiencia es altamente prevalente en obesos y numerosos estudios han evidenciado su asociación con el SM, (31,174,175).

González-Molero et al. encontraron una asociación entre las concentraciones de vitamina D y el SM en una cohorte del estudio Pizarra que incluía a 1226 pacientes con dicho síndrome seguidos durante 9 años. Los resultados mostraban la alta prevalencia de las dos entidades y una asociación opuesta entre ambas (176).

Dado que la asociación inversa entre la hipovitaminosis y la obesidad es proporcional al grado de adiposidad, los obesos mórbidos son una población especialmente susceptibles de riesgo de déficit de vitamina D. Si además estos pacientes son sometidos a CB, se añade el riesgo de la cirugía que puede exacerbar el problema (17). Se ha documentado que existe un déficit de vitamina

D, preoperatorio, de hasta el 94% en los pacientes obesos mórbidos, candidatos a esta cirugía (148), que puede persistir tras la intervención (150).

La elevada incidencia de hipovitaminosis D en candidatos a CB y su relación con el SM plantea la importancia de administrar suplementos de forma preoperatoria (151). En este sentido, existen estudios que han demostrado que la administración de dosis superiores a las estándares, antes y hasta un año tras la intervención, disminuye el número de pacientes con déficit de vitamina D (148).

Sin embargo, después de la CB, la insuficiencia de vitamina D sigue estando presente en un gran número de pacientes (148,177) lo que podría influir en los resultados postoperatorios, por lo que se plantea la necesidad de estandarizar la suplementación perioperatoria de vitamina D y comprobar su efectividad en la normalización de los valores séricos y su relación con la resolución de comorbilidades.

2.2- SITUACIÓN ACTUAL.

Actualmente se están llevando a cabo 2 grandes ensayos clínicos de suplementación de vitamina D centrados en la prevención de la función cardiovascular, por lo que analizan los resultados en cuanto a la mejora del síndrome metabólico, aunque también se recogen datos de DM2 y prevención del cáncer.

Uno de ellos es el **estudio VITAL**, apoyado por los NIG en EE.UU. en el que se administra vitamina D a 20.000 sujetos adultos de la población general con un seguimiento durante 5 años. (*ClinicalTrials.gov* identificier: *NCT01704859*). Otro ensayo, denominado **Finnish vitamin D trial** (*ClinicalTrials.gov* identificier: *NCT01463813*) estudiará a 18.000 sujetos tras suplementarlos con vitamina D y les realizará el seguimiento a 5 años. Se estima que ambos estudios finalicen en 2017 y 2019, respectivamente (28).

2.3- JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.

El papel de la vitamina D es muy importante no solo para el metabolismo fosfocálcico sino que al participar de numerosas acciones celulares, en diferentes órganos diana a través de sus receptores (VDR), está implicada en numerosas patologías, en especial aquellas asociadas al SM.

Se ha descrito como la vitamina D puede aumentar la secreción y sensibilidad a la insulina; tal es así, que su deficiencia se ha relacionado con la obesidad y el síndrome metabólico, afectando a las cifras de tensión arterial, a los niveles de TG y al riesgo de padecer DM2.

Por otro lado, su deficiencia también se ha asociado con un aumento del riesgo cardiovascular, con el aumento y la gravedad de las crisis de asma y con determinadas neoplasias e infecciones de las vías respiratorias. En las patologías no óseas aunque se haya demostrado que existe una importante relación, no conlleva que ésta sea causal y en muchos casos suelen existir factores etiológicos confusos que hacen que tengamos que analizar los resultados con cautela. Además prácticamente todos los estudios concluyen que son necesarios más trabajos de investigación (2).

Se ha de valorar si el aumento del gasto que supone realizar seguimiento y determinaciones de niveles de vitamina D, justifica su determinación en la población en general (2,25), teniendo en cuenta que solo aporta el dato de unos 15 días previos (2). Por lo tanto solo se recomienda en la población de riesgo (2). Teniendo en ésta un importante potencial en la prevención de la enfermedad cardiometabólica (43).

Por lo anteriormente mencionado creemos que son necesarios más estudios que incluyan a una población de alto riesgo como es la obesa y más en concreto los obesos mórbidos candidatos a CB, debido a la alta incidencia de hipovitaminosis D que presentan y que suele agravarse tras la intervención. En nuestro caso todos los pacientes obesos mórbidos candidatos a CB presentaban

niveles < de 30 ng/dl y hasta un 72% eran < de 20 ng/dl., dichos pacientes estaban suplementados con la dosis estándar (según protocolo de obesidad del centro). Tras la cirugía, los niveles de vitamina D mejoraban, siendo > de 20 ng/ml en el 45%, en comparación con el 28% previo. Sin embargo solo el 18% presentaban cifras normales y durante el postoperatorio precisaban de dosis más altas que las recomendadas para estabilizar los niveles.

Creemos que es fundamental la implantación de una guía de recomendación de suplementación de la vitamina D, no sólo postoperatoria sino preoperatoria, haciendo hincapié en la normalización de sus niveles antes de someter a los pacientes a la intervención. De hecho existen estudios que demuestran que la hipovitaminosis preoperatoria se mantiene tras la cirugía en un alto porcentaje a pesar de la suplementación. De ahí la importancia de la corrección de su déficit.

Al igual que en la población no quirúrgica de obesos surgieron estudios de intervención con la finalidad de reducir los factores de riesgo cardiovascular, en los candidatos a CB también se han realizado algunos estudios, pero son escasos y sin resultados concluyentes debido a diferentes factores como por ejemplo la duración del seguimiento.

En un reciente ensayo clínico realizado por *Wolf et al.* se administraba una dosis alta de colecalciferol (80 µg/día) durante 12 semanas tras la realización de GT. Comparándola con un grupo placebo se observaba una mejora importante en los niveles de vitamina de los pacientes, sin embargo no mostraba variación en cuanto a los parámetros de riesgo cardiovascular (glucemia, HbA1c, TG, Colesterol total y sus fracciones) (167).

A nuestro entender, en pacientes sometidos a CB, no existen estudios que evalúen la mejora de las comorbilidades a largo plazo, tras la normalización de los niveles de vitamina D preoperatoria. Por lo que es conveniente realizar más estudios prospectivos y de intervención y así, determinar la influencia de la vitamina D en la resolución de los componentes del SM y su impacto en los resultados de la CB.

3.- OBJETIVOS.

3.1- OBJETIVO PRINCIPAL.

Evaluar el papel de la normalización preoperatoria de los niveles plasmáticos de vitamina D en la resolución del SM de obesos mórbidos sometidos a CB, tras 1 año de la intervención.

3.2- OBJETIVOS SECUNDARIOS.

- Analizar la **incidencia de hipovitaminosis D** en una población de obesos mórbidos candidatos a CB.
- Valorar la **influencia de los factores predisponentes** en el status de vitamina D.
- Evaluar la **asociación del déficit de vitamina D con las comorbilidades** más frecuentes relacionadas con la obesidad (HTA, DM2, DL y SM).
- Establecer la **relación entre hipovitaminosis D y parámetros antropométricos** (peso, IMC, masa grasa y circunferencia de la cintura).
- Evaluar la **proporción de resolución de las comorbilidades y el PEPP** tras la cirugía comparando las técnicas quirúrgicas empleadas (GT y BPG).
- Analizar los **cambios postoperatorios en los niveles de vitamina D** tras la suplementación.
- Determinar la **seguridad de la dosis empleada**, evaluando las posibles complicaciones de la suplementación y su trascendencia clínica.

4.- MATERIAL Y MÉTODOS.

4.1- SUJETOS DEL ESTUDIO.

4.1.1- Características generales de los pacientes. Criterios de inclusión y de exclusión.

La muestra estuvo constituida por pacientes con OM incluidos en el protocolo de cirugía bariátrica del Hospital Costa del Sol (HCS) sometidos a BPG o GT laparoscópicos.

4.1.1.1- Criterios de Inclusión.

- ✓ IMC ≥ 40 ó ≥ 35 con comorbilidad asociada (HTA, DM2, DL, SAOS, artropatía severa...).
- ✓ Edad comprendida entre 18 – 60 años.
- ✓ Obesidad mórbida mantenida durante al menos 5 años con fracaso del tratamiento médico.
- ✓ Aceptación del riesgo quirúrgico y anestésico.
- ✓ Entorno familiar adecuado.
- ✓ Psicodiagnóstico positivo y ausencia de adicciones.
- ✓ Firma el consentimiento para la administración de la vitamina D, según planteamos en nuestro estudio.

4.1.1.2- Criterios de exclusión.

- Trastornos psíquicos mayores.
- Retraso mental.
- Toxicomanía o alcoholismo activo.
- Contraindicación anestésica.
- Riesgo quirúrgico elevado.
- Entorno familiar o social inadecuado.
- No firma consentimiento para nuestro estudio.

4.1.2- Características específicas de los grupos de estudio.

Cohorte 1: Estudio retrospectivo de aquellos pacientes intervenidos entre enero de 2010 y agosto de 2014 (N=46). A quienes se les suplementó, con vitamina D, según práctica clínica habitual, 800-1.000 UI/día colecalciferol antes de la cirugía y con 800 UI -2.000 UI/día, después de ella (152).

Cohorte 2: Estudio prospectivo de pacientes intervenidos entre septiembre de 2014 y diciembre de 2015 (N= 31) a los que se les corrigió el déficit de vitamina D preoperatorio, hasta alcanzar niveles \geq a 30 ng/ml. Tras la cirugía, se les suplementó con calcio y vitamina D de forma protocolizada.

4.1.3- Ámbito de estudio.

Agencia Sanitaria Costa del Sol, Marbella.

4.1.4- Selección de la muestra.

4.1.4.1- Tipo de muestreo.

Se utilizó un muestreo no probabilístico consecutivo, ya que se incluyeron a todos los pacientes que, cumpliendo los criterios establecidos, fueron sometidos a CB durante el periodo descrito en las cohortes.

4.1.4.2- Tamaño muestral y descripción de la muestra.

Tomando como variable resultado principal la presencia de SM tras la cirugía, y estimando en un 60% su presencia en la cohorte histórica, y en un 5% en la cohorte prospectiva (suplementada), para un nivel de confianza del 95% y potencia del 80%, se necesitó incluir en el estudio a 13 sujetos en cada una de las cohortes. Teniendo en cuenta unas pérdidas del 20% a participar en el estudio, se debía valorar un total de 16 pacientes por grupo. No obstante, para mejorar la potencia estadística se decidió al menos captar un mínimo de 30 pacientes por grupo.

4.2- DISEÑO DEL ESTUDIO.

4.2.1- Tipo de estudio.

Estudio ambispectivo de dos cohortes de sujetos: una cohorte retrospectiva y otra prospectiva.

Se llevará a cabo un estudio en 2 fases:

1. Estudio Observacional Descriptivo de corte transversal de periodo para determinar la prevalencia de hipovitaminosis en pacientes obesos mórbidos candidatos a CB y su asociación con componentes del SM.
2. Estudio Observacional Analítico con cohorte prospectiva conformada con el subgrupo de pacientes con hipovitaminosis, con el objeto de valorar la influencia del tratamiento sustitutivo en términos de mejoría de los componentes del SM y calidad de vida. Comparando los resultados con la evolución de aquellos pacientes intervenidos sin corrección preoperatoria de la hipovitaminosis D.

Clasificado como ***Estudio Postautorización de Seguimiento Prospectivo (EPA-SP)***, por el Departamento de Medicamentos de uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de conformidad con los preceptos aplicables. Código del estudio: AOE-COL-2014-01. *Ver Anexo 1.*

4.2.2- Consideraciones éticas.

Estudio evaluado y autorizado por el comité ético del Hospital Costa del Sol de Marbella. *Ver Anexo 2.*

Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado y se les asesoró acerca del estudio y de la medicación a emplear. *Ver Anexo 3.*

4.2.3- Cronograma e instrumentación.

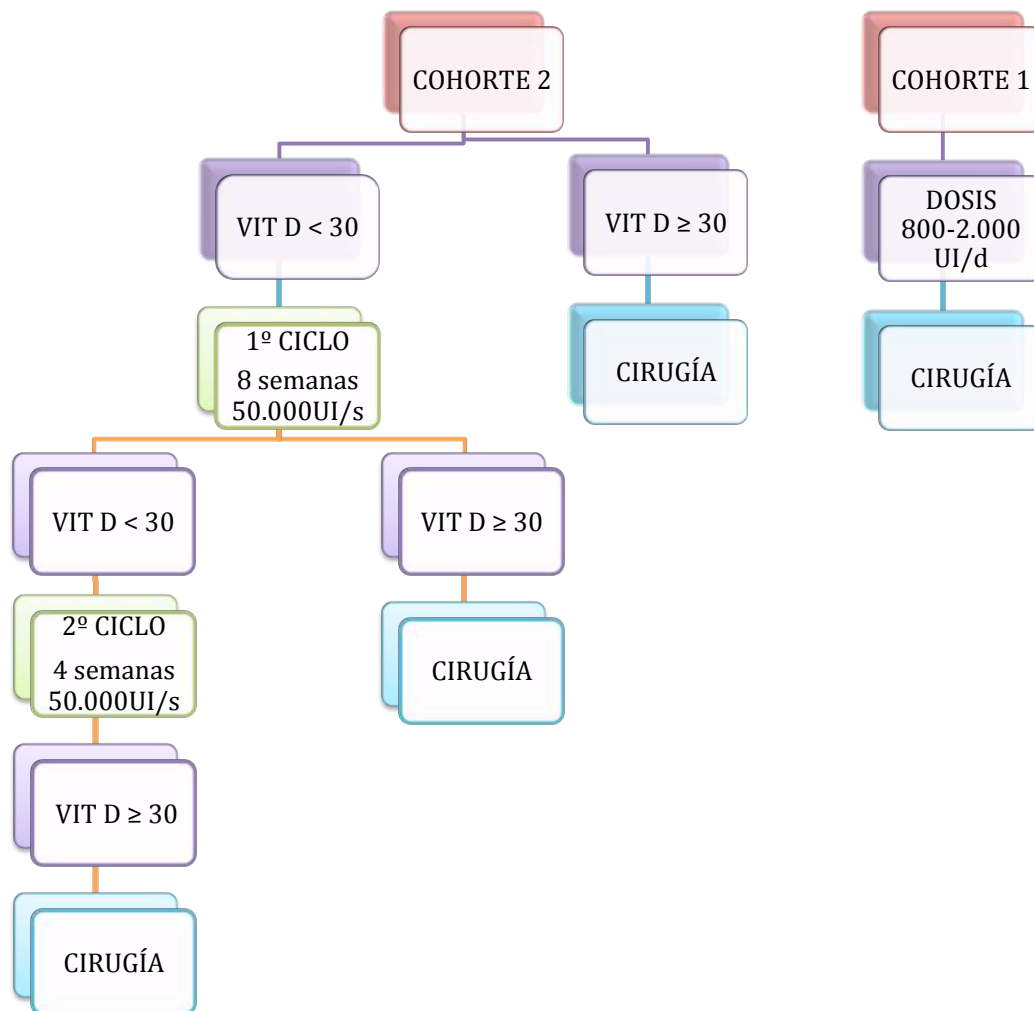
Tras ser incluidos por los cirujanos bariátricos, los pacientes fueron sometidos a valoración y seguimiento nutricional y psicológico, según el protocolo de CB del Hospital Costa del Sol. Una vez alcanzada la aptitud para la intervención quirúrgica, se les realizó la técnica más apropiada en función de las características clínicas y la capacidad de adaptación a la situación postoperatoria.

A todos los pacientes se les determinaron parámetros bioquímicos basales, cuando ingresaron en el protocolo de CB y tras finalizar la terapia grupal.

4.2.2.1- Intervención preoperatoria.

- ✚ *Cohorte 1, retrospectiva:* Los pacientes con niveles de 25(OH)D < 20 ng/ml fueron suplementados con 800-1.000 UI/día colecalciferol antes de la cirugía.
- ✚ *Cohorte 2, prospectiva:* En un primer ciclo, se administraron 2 viales de colecalciferol 25.000 UI/2ml (50.000 UI en total)/semana durante 8 semanas. Si al finalizar dicho ciclo los niveles de 25(OH)D continuaban siendo inferiores a 30 ng/ml, se repetía la suplementación (50.000UI/semana) durante 4 semanas más. Una vez alcanzados los niveles deseados se les administró una dosis de mantenimiento de colecalciferol 25.000 UI cada 2 semanas hasta la fecha de la cirugía (*Figura 16*). En cada control bioquímico, tras la suplementación, se realizaba una determinación de calcio en orina y en caso de hipercalciuria importante o sintomática se suspendía la medicación.

Figura 16. Organigrama de la suplementación preoperatoria en ambas cohortes.



4.2.2.2- Intervención postoperatoria.

Posteriormente, tras la cirugía se realizaron determinaciones bioquímicas seriadas, en el momento de la intervención quirúrgica y en el 1, 3, 6 y 12 meses postoperatorios, como indica nuestro protocolo.

Se corrigieron los parámetros analíticos alterados, según práctica clínica habitual y en el caso de la vitamina D se procedió de la siguiente forma:

- ✚ *Cohorte 1, retrospectiva:* se administraron entre 800-2.000 UI de colecalciferol + 1200 mg de carbonato cálcico diariamente. Dosis que fueron modificadas según el paciente y sus niveles.
- ✚ *Cohorte 2, prospectiva:* Se administraron de forma protocolizada y desde el primer mes postoperatorio 2.000 UI + 1200 mg de carbonato cálcico (1 comprimido de 1.000 UI de colecalciferol y 600 mg de carbonato cálcico cada 12 h), diariamente, hasta el año de la cirugía.

Los grupos fueron comparados antes y tras 12 meses de la intervención quirúrgica.

4.2.4- Recogida de datos.

Los datos fueron recogidos de forma retrospectiva, en la cohorte 1, y de forma prospectiva en la cohorte 2, a través del sistema informático del Hospital Costa del Sol (programa Doctor) y del sistema informático DIRAYA del Sistema Sanitario Público de Andalucía. Posteriormente se registraron en una base de datos del programa IBM SPSS versión 15.0 y almacenados en un soporte informático, cumpliendo la normativa vigente expuesta en el artículo 10 de la ley orgánica 15/1999 sobre la protección de datos de carácter personal y los artículos 91 y 93 del Real Decreto 1720/2007 sobre medidas de seguridad en accesos a datos de carácter personal del Sistema de Información.

4.2.5- Análisis estadístico.

En una primera fase se realizó un Análisis Descriptivo: las variables cuantitativas se expresan como media y desviación estándar (ya que tienen una distribución normal) y las cualitativas se describen en frecuencias (%).

Para las comparaciones entre grupos, se realizó un test t` Student al cumplirse los criterios de distribución normal dentro de cada grupo. Para las comparaciones intragrupos (o inter-grupos) se realizó test t`Student para datos apareados. Las variables cualitativas se comparan usando el test Chi-cuadrado. Asimismo, para valorar la correlación entre dos variables cuantitativas se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson.

Los test fueron bilaterales y con un riesgo $\alpha = 0,5$. Por lo tanto $p < 0,05$ se considerará significativo.

Por último, se construyó un modelo de regresión logística multivariante, incluyendo variables significativas de interés en el análisis bivariado previo, mediante modelo por pasos hacia adelante, describiendo la odds ratios con respectivo IC 95%, valorando la bondad de ajuste mediante el test de Hosmer-Lemeshow, y la varianza mediante la R de Nagelkerke.

Para todos los análisis, se utilizó el paquete estadístico spss v15.

4.3- VARIABLES DEL ESTUDIO.

4.3.1- Variables independientes.

4.3.1.1- Variables demográficas.

- **Edad:** variable cuantitativa discreta definida como el período transcurrido desde el nacimiento del paciente hasta el momento de la inclusión, expresada en años. Dentro de los criterios de inclusión tenemos la edad que debe estar entre los 18-65 años. Hay estudios que asocian a la edad un mayor riesgo quirúrgico, así según el OS-MRS (Obesity Surgery Mortality Risk Score) publicado por *DeMaría* en 2007 (178) y revalidado por *Harum Thomas* en 2012 (44), se establece que los pacientes con más de 45 años tienen multiplicado el riesgo x3 de morir en el postoperatorio inmediato.
- **Sexo:** variable cualitativa dicotómica que se define como una cualidad biológica de los seres humanos que permite clasificarlos en hombres y mujeres.

4.3.1.2- Variables Clínicas. Presencia de comorbilidades.

- **Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2):** variable cualitativa dicotómica (SI/NO) en la que se consideró como DM2 a pacientes con glucemia basal 100-125 mg/dl y HbA1c 6-6,5% (prediabetes) (179) o glucemia basal > 125 mg/dl y HbA1c > 6,5% (diabetes) (179) con o sin medicación.
- **Hipertensión arterial (HTA):** variable cualitativa dicotómica (SI/NO) en la que se consideró hipertensión arterial, cuando los pacientes fueron diagnosticados de la misma, con o sin medicación para su control.
- **Dislipemia (DL):** variable cualitativa dicotómica (SI/NO) en la que se consideró dislipemia cuando los valores de colesterol total (CT) fueron ≥ 200 , los de la fracción de Colesterol-HDL < 40 en hombres ó < 50 en mujeres y cuando los valores de TG fueron ≥ 150 , con o sin medicación (73,74).
- **Síndrome Metabólico (SM):** variable cualitativa dicotómica (Presencia/Ausencia) diagnosticado según la definición de Alberti et al. (34), donde se consideran necesarios 3 de 5 de los factores descritos para establecer el diagnóstico de SM. *Tabla 12.*

Tabla 12. Criterios diagnósticos de SM, según Alberti et al. (34).

CONDICIÓN	VALORES
Obesidad central.	Perímetro abdominal ≥ 94 cm en hombres y ≥ 80 cm en mujeres (102 y 88, respectivamente, en población europea).
Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2).	Glucosa ≥ 100 mg/dl o Hb Ac1 $\geq 6\%$ o estar en tratamiento farmacológico para ello.
Hipertensión arterial (HTA).	Cifras de tensión arterial sistólica (TAS) ≥ 130 mmHg y/o tensión arterial diastólica (TAD) ≥ 85 mmHg. O estar en tratamiento farmacológico para ello.
Hipertrigliceridemia.	Triglicéridos ≥ 150 mg/dl o estar en tratamiento farmacológico para ello.
Hipercolesterolemia.	Colesterol HDL < 40 mg/dl en hombres o < 50 mg/dl en mujeres o estar en tratamiento farmacológico para ello.

4.3.1.3- Variables antropométricas.

- **Peso:** variable cuantitativa continua, expresada en Kilogramos (kg). Se midió con precisión de 0,1 kg utilizando una escala de Ultimate TANITA 2000 (Tanita Corporation, Tokio, Japón).
- **Talla:** variable cuantitativa continua, expresada en centímetros (cm). La altura de los pacientes (sin calzado) se midió con una precisión de 0,1 cm utilizando un estadiómetro de pared (SECA, Vogel & Halke, Hamburgo, Alemania).
- **Índice de Masa Corporal (IMC):** variable cuantitativa discreta, se calcula con la siguiente fórmula: $[IMC = \text{Peso}(\text{kg}) / \text{Talla}^2(\text{m})]$, se expresa en Kg/m^2 .
- **Grado de obesidad:** variable cuantitativa ordinal que se obtiene en función del valor de IMC, cuya finalidad es determinar el grado de obesidad y el riesgo de comorbilidades del paciente. *Tabla 13.*
- **Perímetro de la cintura:** variable cuantitativa discreta, cuya finalidad es determinar la obesidad troncular, expresada en cm.

Tabla 13. Clasificación de la obesidad y riesgo asociado (59).

RIESGO ASOCIADO AL IMC Y AL PERÍMETRO ABDOMINAL			
TIPO DE OBESIDAD	IMC	RIESGO DE COMORBILIDAD	
		SEGÚN IMC	SEGÚN PA
Bajo peso	< 18	Aumentado	
Normopeso	18- < 25	Bajo	
Sobrepeso	25- < 30	Aumentado	Alto
Obesidad grado I	30- < 35	Alto	Muy alto
Obesidad grado II	35- < 40	Muy alto	Muy alto
Obesidad grado III o mórbida	40- < 50	Extremadamente alto	
Obesidad grado VI o superobesidad	50- < 60		
Obesidad grado V o supersuperobesidad	> 60		

PA: perímetro abdominal. En hombres >102cm, en mujeres > 88 cm

J.M. Mugüerza, M. Díez. Clasificación, epidemiología y fisiopatología de la obesidad. Cirugía de la obesidad mórbida. Arán Ediciones, S.L.; 2012. p 33-42.

- **Composición corporal:** variable cuantitativa continua obtenida mediante impedanciometría electrónica utilizando un TANITA (TBF 300, Tanita Corp of America, Inc, Arlington Heights, III) que muestra datos de masa grasa y masa magra expresadas en Kg y en porcentaje.

4.3.1.4- Variables analíticas.

Se determinaron: hemograma, iones, glucosa, creatinina, urea, enzimas hepáticas, albúmina, prealbúmina, homocisteína, vitaminas D y B12, ácido fólico, PTH, HbA1c y péptido C pancreático (éstos últimos sólo en pacientes diabéticos) todas ellas mediante técnicas de análisis habituales en los laboratorio de Bioquímica del Hospital Costa del Sol, siguiendo los procedimientos de control y calidad establecidos (todas ellas son variables cuantitativas continuas).

Los valores de referencia de los métodos rutinarios se detallan en la *tabla 14* y el método de los análisis especiales se describen en la *tabla 15*.

Tabla 14. Determinaciones bioquímicas rutinarias.

PARÁMETRO BIOQUÍMICO	VALORES DE REFERENCIA	PARÁMETRO BIOQUÍMICO	VALORES DE REFERENCIA
Glucosa	70-110 mg/dl	Albúmina	3,7-5,3 g/dl
Urea	10-50 mg/dl	Prealbúmina	20-40 mg/dl
Creatinina	0,73-1,25 mg/dl	Homocisteína	5-15 micromol/L
GOT, GPT	5-40 U/L	Hierro	40-160 microg/dl
GGT	7-50 U/L	Transferrina	200-400 mg/dl
FA	40-129 U/L	Ferritina	30-350 ng/ml
Triglicéridos	30-200 mg/dl	Vitamina B12	243-894 picog/ml
Colesterol Total	115-220 mg/dl	Folato	3,1- 17,5 ng/ml
HDL colesterol	35-70 mg/dl	Calcio	8,1-10,5 mg/dl
LDL colesterol	50-150 mg/dl	Fósforo	2,7-4,5 mg/dl
Hb A1c	3,9-6 %	Magnesio	1,5-2,5 mg/dl
Insulina	3-25 mU/L	Sodio	135-150 mEq/L
Calciuria	5-15 mg /dl	Potasio	3,5-5 mEq/L
Proteínas totales	6,4-8,5 g/dl	PCR	0-5 mg/L

Tabla 15. Determinaciones bioquímicas especiales.

DETERMINACIÓN BIOQUÍMICA	MÉTODO	VALORES DE REFERENCIA DEL CENTRO
25 (OH) D	Test enzimático colorimétrico Autoanalizador Hitachi MODULAR P (Roche Diagnostics, Alemania) Radioinmunoensayo de inmunoanálisis de quimioluminiscencia (Liaison; Diasorin, Saluggia, Italia) (Intraensayos e interensayos, los coeficientes de variación fueron de 4,8 y 7,8%, respectivamente).	> 30 ng / ml
PTH	Método diazoico Autoanalizador Hitachi MODULAR P (Roche Diagnostics, Alemania) Fueron la medición un inmunoensayo enzimático de quimioluminiscencia (Roche products, Modular E, Penzberg, Alemania) (Intraensayos e interensayos, los coeficientes de variación fueron de 4.5 y 3.2-6.0%, respectivamente).	15 - 65 pg / ml
PÉPTIDO C PANCREÁTICO	Test enzimático colorimétrico Autoanalizador Hitachi MODULAR P (Roche Diagnostics, Alemania).	1,1 - 4,4 ng / ml

DETERMINACIÓN DE VITAMINA D

En función del resultado de los niveles de vitamina D se clasificaron a los pacientes en 3 grupos:

- Pacientes con deficiencia de vitamina D: niveles < 20 ng/ml.
- Pacientes con insuficiencia de vitamina D: niveles 20 – 29,9 ng/ml.
- Pacientes con niveles normales: \geq 30 ng/ml.

Factores epidemiológicos influyentes en los niveles de vitamina D:

★ **Dieta:** La ingesta de Vitamina D y calcio se evaluó utilizando un cuestionario de frecuencia de alimentos, que incluía preguntas sobre la ingesta de aquellos alimentos fuentes, como los productos lácteos y el pescado, así como preguntas específicas sobre la toma de complejos multivitamínicos, calcio, vitamina D y otros suplementos. A los pacientes que tomaban suplementos de vitaminas y/o minerales, se les recomendó suspenderlos 1 mes antes de entrar en el estudio.

★ **Exposición solar:** Se evaluó mediante un cuestionario en el que se preguntaba la cantidad de tiempo que se exponía al sol en 1 semana, clasificando la respuesta en (<20 min, entre 20 min y 1 h, > 1 h diaria), el tipo de ropa usada (mangas cortas, shorts, sombreros), uso de protección solar, viajes recientes y temporada. Las puntuaciones asignadas oscilaron entre 0 para una persona que nunca está en el sol a 24 para una persona que está en el sol más de 1 h al menos tres veces a la semana durante los meses de verano.

4.3.1.5- Tipo de intervención quirúrgica.

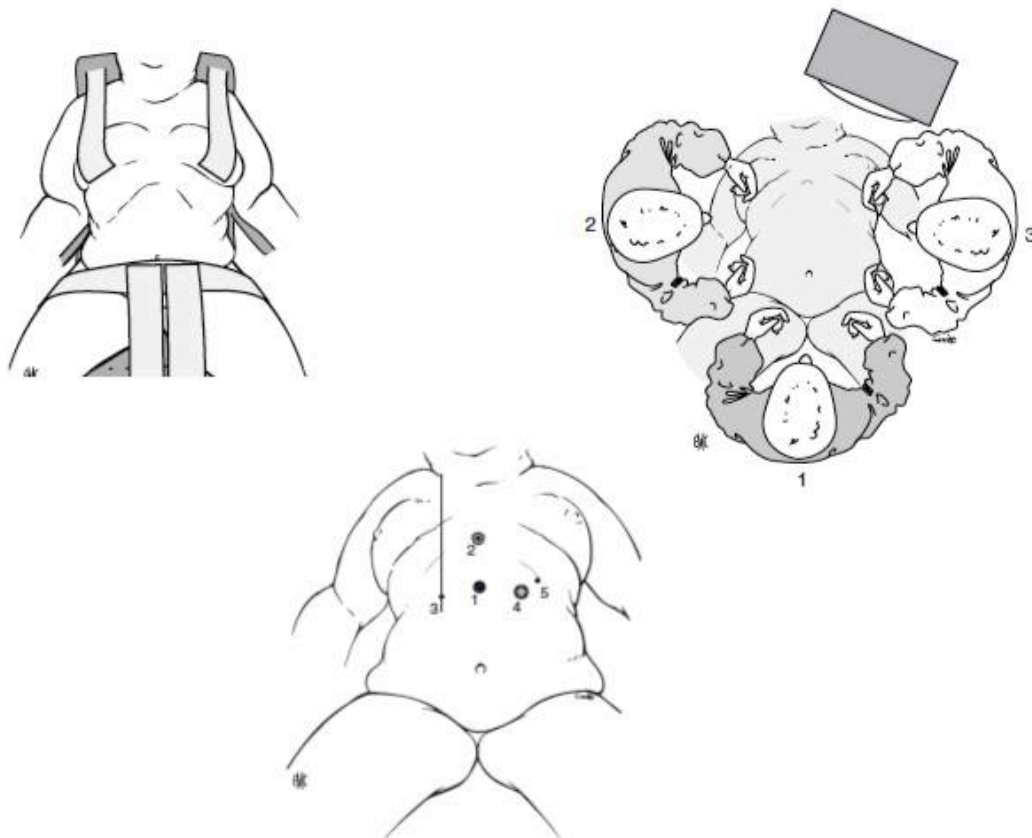
- **By-pass gástrico laparoscópico (BPG)**, se realizó introduciendo 5 trócares según el esquema de la *Figura 17*. Se conformó un asa alimentaria de unos 150 cm que se ascendió de forma antecólica y que se anastomosó a un reservorio gástrico, de unos 30 ml realizado con endograpadora sobre tutor de 36Fr. La anastomosis gastroyeyunal se realizó manualmente en doble capa. El asa biliopancreática fue de unos 50-70 cm de longitud y la anastomosis

yeyunoyeyunal se realizó con endograpadora lineal. El reservorio gástrico y las anastomosis se comprobaron mediante la instilación de azul de metileno. Se dejó un drenaje que se retiró en 48 horas.

- **Gastrectomía tubular laparoscópica (GT)**, se realizó introduciendo 5 trócares según el esquema de la *Figura 17*. Posteriormente se desconectó el epiplón de la curvatura mayor gástrica con Ligasure® hasta el ángulo de His. Se introdujo un tutor de 36Fr y se seccionó la curvatura mayor desde 5 cm del antro hasta el ángulo de His con una endograpadora, quedando un remanente gástrico con una capacidad de 50-60 ml. Se reforzó dicha sección con una sutura continua irreabsorbible. Se comprobó que no había fugas y la capacidad de dicho remanente gástrico, instilando azul de metileno. Se dejó un drenaje que se retiró en 48 horas.

A ambas técnicas se le añadió una colecistectomía en caso de tener colelitiasis diagnosticada en la ecografía abdominal del estudio preoperatorio.

Figura 17. Posicionamiento del paciente y cirujanos. Disposición de los trócares para el abordaje laparoscópico (96).



P. Lointier. EMC. Técnicas quirúrgicas Digestivo. Cirugía laparoscópica de la obesidad mórbida. E – 40-380.
2014 Elsevier

4.3.2- Variables dependientes.

4.3.2.1- Resolución de comorbilidades.

Tras 12 meses de cirugía, se analizó la mejoría o resolución de las comorbilidades estudiadas:

- **DM2:** variable cualitativa policotómica, se definió como:

Remisión completa: HbA1c < 6% y glucemia en ayunas < 100 mg/dl, en ausencia de tratamiento antidiabético.

Remisión parcial: HbA1c 6-6,5% y glucemia en ayunas 100 – 125 mg/dl, en ausencia de tratamiento antidiabético.

Mejoría: Reducción estadísticamente significativa de los niveles de HbA1c y de la glucemia sin criterios de remisión o disminución de las dosis del tratamiento antidiabético.

Recidiva: Valores de HbA1c y de glucemias > de 6,5% y > de 125, respectivamente o necesidad de medicación antidiabética, después de un periodo de remisión parcial o completa.

➤ **HTA**: variable cualitativa policotómica, se definió como:

Mejoría: disminución de la dosis o del número de antihipertensivos o descenso de los valores de tensión sistólica o diastólica con la misma medicación.

Remisión parcial ó completa: Paciente normotenso (TA \leq 120/80 mmHg) sin medicación. Si el paciente toma betabloqueantes con otra finalidad como por ejemplo que presentara una fibrilación auricular, deberá de ser reflejado en la historia y no ser definido como remisión completa.

➤ **DL**: variable cualitativa dicotómica, se definió como:

Mejoría: Disminución del número o de la dosis del tratamiento hipolipemiante con iguales valores de colesterol LDL y HDL y de TG, o mejoría de dichos valores con la misma medicación.

Remisión: Perfil lipídico normal sin medicación.

➤ **SM**: variable cualitativa dicotómica (Presencia/Ausencia) diagnosticado según la definición de Alberti et. al. (75), antes expuesta.

4.3.2.2- Cambios en el peso corporal.

Tras la cirugía, se evaluó en cada revisión la pérdida ponderal de los pacientes. Para ello se recogieron nuevamente las variables antropométricas (peso, talla e IMC) para construir las siguientes proporciones expresadas en porcentajes:

- **Porcentaje de exceso de peso perdido (PEPP):** Es el método más utilizado para determinar la pérdida de peso tras la cirugía bariátrica. El problema es que no refleja la exitosa pérdida de peso en los pacientes con un IMC muy elevado. De hecho los pacientes superobesos (IMC>50) tienen menor PEPP que los grupos que tienen IMC más bajos. Por lo tanto no debe de usarse como única medida para valorar la pérdida de peso (180).
- **Porcentaje de exceso de IMC perdido (PEIMCP).** Fácil de realizar y de reproducir y coherente con otras medidas tales como el IMC que clasifica la severidad de la obesidad y el umbral de la cirugía (180).
- **Porcentaje de peso total perdido (PPTP).** Actualmente es el valor más homogéneo y que presenta menor variabilidad por sesgo de inclusión. Sus resultados se expresan en negativo (181).

El PEPP y el PEIMCP están muy influenciados por el peso e IMC inicial generando una variabilidad muy amplia en los resultados ya que individuos muy obesos presentan valores de PEIMCP y de PEPP menores que los menos obesos. De ahí que el PPTP sea un parámetro que últimamente se está empleando cada vez más para publicaciones científicas, pudiendo usarse también los otros dos en la práctica clínica (181).

Sus fórmulas se muestran a continuación (182):

$$\text{PEPP: } [(\text{Peso inicial} - \text{Peso actual}) / (\text{Peso inicial} - \text{Peso ideal})] \times 100$$

$$\text{PEIMCP: } [(\text{IMC inicial} - \text{IMC actual}) / (\text{IMC inicial} - 25)] \times 100$$

$$\text{PPTP: } [(\text{Peso inicial} - \text{Peso actual}) / (\text{Peso inicial})] \times 100$$

Peso ideal: hombres talla (m²) x 23 mujeres talla (m²) x 22

Los estándares de calidad de la cirugía bariátrica en general en relación a la pérdida de peso expresados en PEPP, PEIMC y en PPTP se muestran en la *tabla 16*.

Tabla 16. Estándares de Calidad de la cirugía bariátrica con respecto a la pérdida de peso (181–183).

ESTANDARES DE CALIDAD DE LA PÉRDIDA DE PESO

Resultado excelente: PEPP > 50% al primer año, PEIMCP > 65%.

Resultado bueno: PEIMCP 50-65%. PPTP > 20%

Fracaso: PEIMCP < 50%.

4.3.2.3- Complicaciones de la suplementación.

Se evaluaron las complicaciones derivadas de la suplementación preoperatoria de la cohorte 2, así como los ciclos necesarios de suplementación para elevar los niveles de 25(OH)D por encima de 30 ng/ml. También se registraron las complicaciones de la suplementación postoperatoria de la cohorte 2, así como la adherencia a dicho tratamiento y el abandono del mismo.

- **Hipercalciuria asintomática.** Definida como el calcio en orina > 15 mg/dl, tras el primer ciclo de colecalciferol (50.000 UI/semana, 8 semanas) o tras el segundo ciclo, si fuera necesario, de colecalciferol (50.000UI/semana, 4 semanas). Dichas cifras de calcio en orina deben de presentarse en ausencia de manifestaciones clínicas.
- **Hipercalciuria sintomática.** Mismo criterio que el expuesto en la hipercalciuria asintomática pero con manifestación clínica, como cólico renoureteral.
- **Resistencia al tratamiento.** Definida por el número de ciclos de suplementación preoperatorios necesarios en la cohorte 2, para elevar los niveles basales de 25(OH)D por encima de 30.
- **Adherencia al tratamiento.** Definida como la toma de medicación tal y como se le prescribe al paciente, en dosis y duración, tanto pre como postoperatoria. Así pues esta variable condiciona a su vez las siguientes:
 - *Abandono del tratamiento.* Suspensión del tratamiento postoperatorio administrado en la cohorte 2.
 - *Duración del tratamiento postoperatorio.* Número de meses en los que el paciente toma la medicación tal y como se le indica.
 - *Dosis real recibida postoperatoria.* Dosis de vitamina al día que el paciente toma tras la cirugía. Puede variar de la prescrita en el caso de que no la administre 2 veces al día o que tome una medicación similar pero con dosis inferior.

5.- RESULTADOS.

5.1- ANÁLISIS COMPARATIVO BASAL DE LOS GRUPOS DE ESTUDIO.

5.1.1- Datos epidemiológicos y antropométricos.

Las características basales de los grupos se detallan en la *Tabla 17*.

Al analizar basalmente ambas cohortes observamos que no hay diferencias en la distribución de las variables estudiadas demostrando homogeneidad en las muestras seleccionadas.

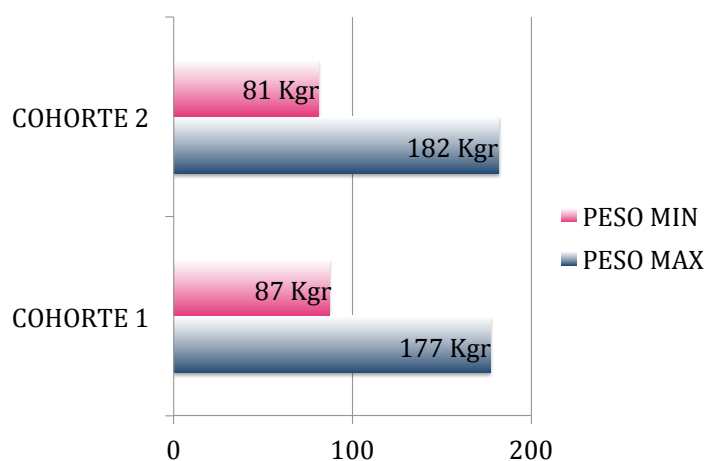
Tabla 17. Características basales de los grupos de estudio.

CARACTERÍSTICAS BASALES	COHORTE 1 (N:46)	COHORTE 2 (N:31)	<i>p</i>
Edad (años) (media ± SD)	40 ± 11	44 ± 6	NS
Sexo (nº, %)			
Hombres.	13 (28%)	7 (23%)	NS
Mujeres.	33 (72%)	24 (77%)	
Raza (nº, %)			
Caucásicos.	44 (96%)	30 (97%)	NS
Mestizos.	2 (4%)	1 (3%)	
Peso (Kgr) (media ± SD)	122,7 ± 18	128 ± 25	NS
IMC (Kgr/m ²) (media ± SD)	46,2 ± 6	47 ± 7	NS
Cintura (cm) (media ± SD)	126 ± 17	130 ± 11	NS
Masa grasa (Kg)(media ± SD)	40,9 ± 15	42,7 ± 11	NS
Intervención quirúrgica			
BPG (nº, %)	23 (50%)	10 (32%)	NS
GT (nº, %)	23 (50%)	21 (68%)	
Comorbilidades			
DM2 (nº, %)	23 (50%)	11 (35%)	NS
HTA (nº, %)	20 (43%)	13 (42%)	
DL (nº, %)	33 (72%)	20 (64%)	
SM (nº, %)	29 (63%)	16 (53%)	
Vitamina D			
< 20 ng/ml	20 (72%)	18 (63%)	NS
20-29,9 ng/ml	7 (28%)	11 (37%)	
≥ 30 ng/ml	0	0	

Destaca que la mayor proporción de pacientes incluidos fueron mujeres que no superan los 45 años. Así pues la característica del sujeto tipo sería una mujer caucásica de mediana edad.

Los rangos de peso máximo y mínimo entre los sujetos de estudio se detallan en la *figura 18*, siendo los pesos extremos muy similares en las dos cohortes. Sin embargo, en cuanto al IMC, el valor máximo fue superior en la cohorte 1 en 7 puntos con respecto a la cohorte 2, con cifras de 70 kg/m² y 63 kg/m² respectivamente.

Figura 18. Peso máximo y mínimo de ambas cohortes.

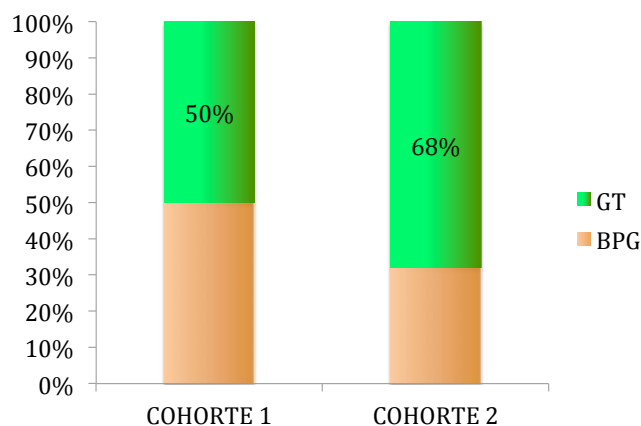


5.1.2- Técnicas quirúrgicas empleadas.

Las técnicas quirúrgicas empleadas en los sujetos de estudio fueron la GT y el BPG, realizadas por laparoscopia. La distribución de estas técnicas por cohorte se detalla en la *figura 19*.

En la cohorte 1 ambas técnicas se repartieron por igual entre los 46 pacientes que la componían y a pesar de que en la cohorte 2 hay mayor porcentaje de GT realizadas, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Figura 19. Distribución por cohorte de las técnicas quirúrgicas empleadas.



5.1.3- Comorbilidades asociadas.

La *figura 20* recoge la distribución de las comorbilidades en ambos grupos de estudio.

Cabe destacar que la dislipemia fue la comorbilidad más prevalente entre los sujetos de las cohortes, alcanzando cifras del 72% en la cohorte 1 y del 64% en la cohorte 2.

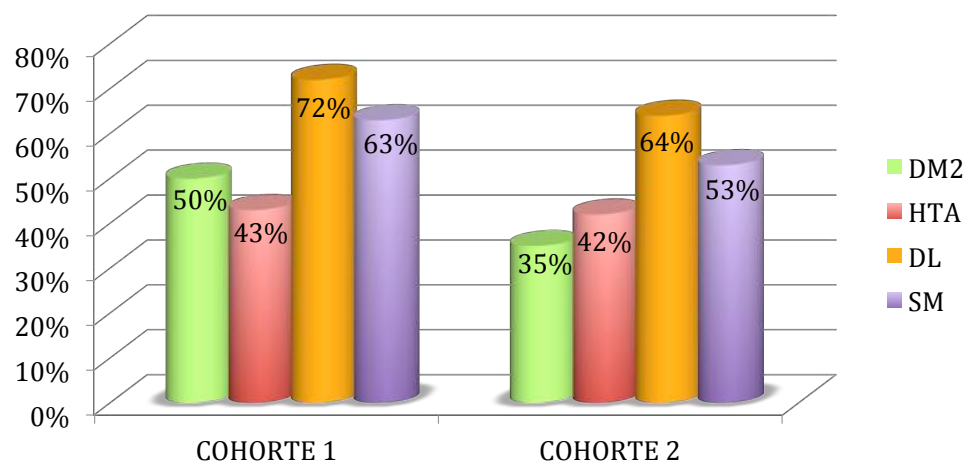
Por otro lado, el número de pacientes que presentaban criterios diagnósticos de diabetes o prediabetes basalmente fue del 50% en la cohorte 1 y del 35% en la cohorte 2.

Con respecto a la HTA, la incidencia de esta patología en las dos cohortes se reparte de forma similar y en torno al 40%.

Si consideramos los criterios de SM encontramos cifras superiores al 50% en ambas cohortes, siendo la comorbilidad más asociada la DL.

En cuanto a la técnica quirúrgica empleada en los pacientes afectados de SM, encontramos alguna diferencia entre las cohortes, ya que en la cohorte 2 se realizó GT al 71% de los pacientes con SM con respecto a solo el 45% de la cohorte 1. De esta manera, el BPG se distribuye a la inversa habiéndose aplicado al 55% de los pacientes de la Cohorte 1 y al 29% de los de la cohorte 2

Figura 20. Distribución de las comorbilidades por cohorte, antes de la cirugía.



No encontramos asociación estadísticamente significativa entre la presencia de las comorbilidades estudiadas y los datos antropométricos como el IMC, el peso o la masa grasa, en ninguna de las cohortes.

5.1.4- Estatus de vitamina D.

La incidencia de hipovitaminosis en la población estudiada fue muy alta, ya que en el 100% de los casos, en las dos cohortes, se encontraron niveles inferiores a 30 ng/ml. El porcentaje global de pacientes con deficiencia de 25(OH)D (< 20 ng/ml) fue del 68%.

Los niveles basales medios de 25(OH)D fueron 16 ng/ml en la cohorte 1 y de 17 ng/ml en la cohorte 2, sin diferencias significativas entre ambas.

El porcentaje de insuficiencia (20-29,9 ng/ml) y de deficiencia (< 20 ng/ml) se distribuyen según las *figuras 21 y 22*.

Figura 21. Distribución vitamina D.

Cohorte 1

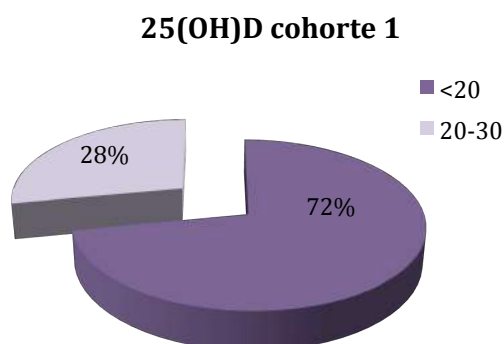
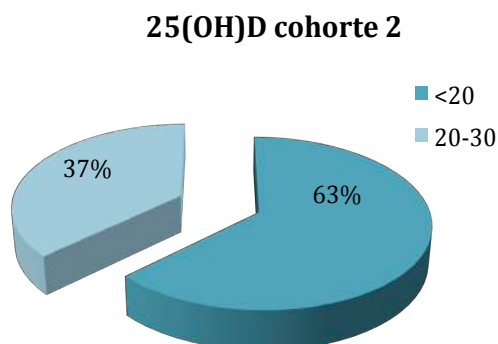


Figura 22. Distribución vitamina D.

Cohorte 2

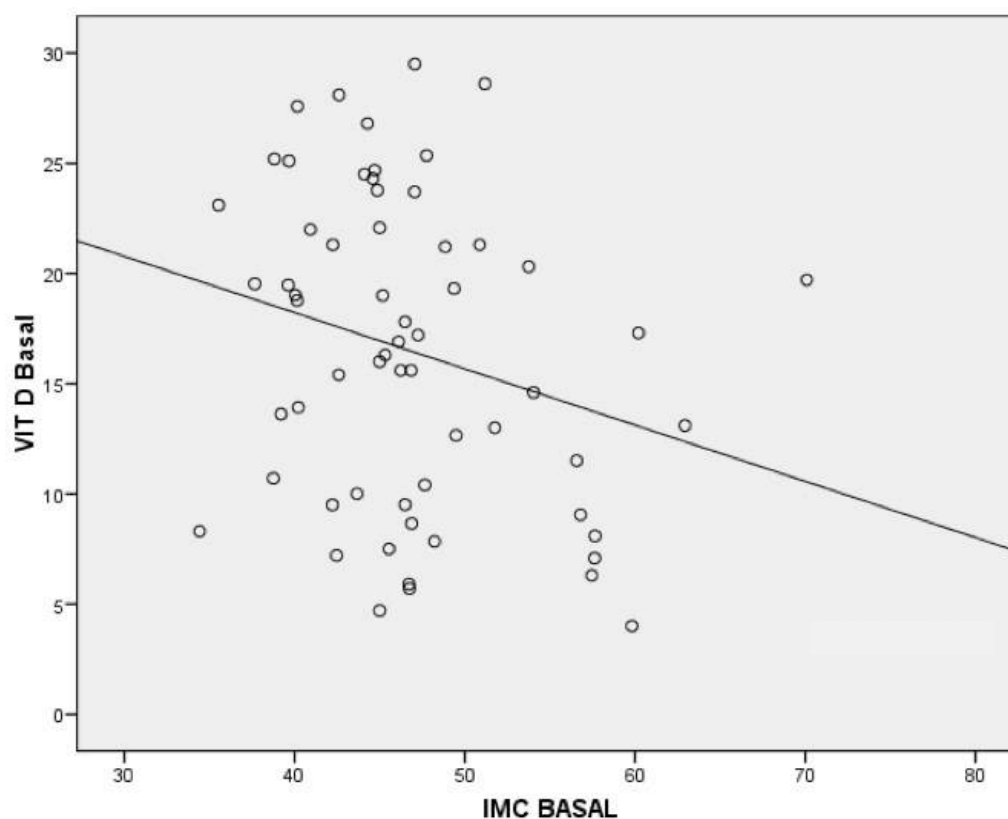


La suplementación preoperatoria con colecalciferol fue eficaz, ya que tras la misma los pacientes de la cohorte 2 experimentaron un aumento significativo de los niveles de vitamina D. Tal es así que de los 31 pacientes suplementados, 8 alcanzaron niveles entre 20 y 30 y los 23 pacientes restantes obtuvieron niveles superiores a 30 ng/ml, siendo el nivel medio preoperatorio de 35 ng/ml ($p=0,002$, Test de Fisher).

5.1.4.1- Relación entre niveles basales de vitamina D y datos antropométricos.

Solo encontramos asociación estadísticamente significativa entre los niveles de vitamina D y el IMC basal del grupo de estudio ($r=-0,252$; $p=0,05$) *figura 23*, no hallando correlación significativa con el peso, la masa grasa ni la circunferencia de la cintura.

Figura 23. Correlación entre los niveles basales de vitamina D y el IMC.



5.1.4.2- Relación entre niveles basales de vitamina D y comorbilidades.

Si bien no encontramos asociación estadísticamente significativa entre los niveles de vitamina D y las comorbilidades presentadas de forma basal en el grupo de estudio, hay una tendencia a la significación, sobre todo con el SM ($p=0,07$).

5.1.4.3- Relación entre niveles basales de vitamina D y factores epidemiológicos y bioquímicos.

No encontramos asociación entre las concentraciones de vitamina D y la exposición a la luz solar.

La ingesta dietética de vitamina D procedente de fuentes alimentarias y suplementos fue baja (media de 234 UI), aunque fue muy variable, oscilando de 16 a 867 UI al día.

No hubo asociación entre el IMC y la ingesta dietética de vitamina D ($r=-0,03$; $p=0,9$). La mayor ingesta de vitamina D en la dieta tubo tendencia a asociarse con mayores niveles de 25OHD ($r=0,21$; $p=0,08$), sin significancia estadística.

Asimismo, la edad, el calcio corregido, la PTH y la función renal no influyeron significativamente en los valores séricos de vitamina D.

5.2- RESULTADOS TRAS 12 MESES DE LA CIRUGÍA.

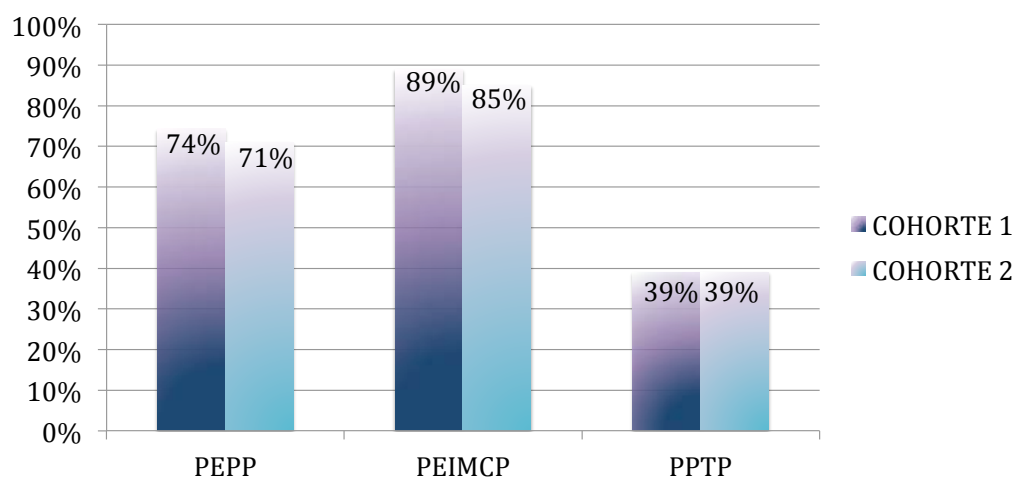
5.2.1- Cambios antropométricos.

A los 12 meses postoperatorios hubo un descenso significativo del peso medio, observando valores comparables en ambas cohortes. El peso mínimo alcanzado fue 46 Kg y 47 Kg (en la cohorte 1 y 2 respectivamente). En ambos casos la técnica quirúrgica realizada fue el BPG en pacientes de sexo femenino. Estas pacientes disminuyeron su IMC a 18 kg/m² y 19 kg/m² respectivamente.

Se objetivaron como motivos del bajo peso, una estenosis de la anastomosis que precisó de dilataciones endoscópicas y una úlcera de boca anastomótica secundaria a la presencia de material de sutura de la anastomosis que precisó de tratamiento médico intensivo e incluso de la retirada de dicho material.

El PEPP, el PEIMCP y el PPTP en valores medios de las cohortes se muestran en la *figura 24*.

Figura 24. Distribución de los parámetros que evalúan la pérdida de peso.



Con respecto a los criterios de respuesta los resultados obtenidos se catalogan como excelentes en ambas cohortes y con las dos técnicas empleadas, ya que el PEPP es mayor del 75%, el PEIMCP mayor del 65% (182) y el PPTP mayor del 35%, al año de la misma (183). No habiendo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

En la *tabla 18* reflejamos los datos basales y tras 12 meses de la cirugía en lo referente al peso e IMC, así como los cambios producidos en los mismos cuantificados a través del PEPP, PEIMCP y PPTP, separados por técnica quirúrgica y cohorte.

Tabla 18. Evolución de datos antropométricos por cohorte y por técnica.

VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS	COHORTE 1			COHORTE 2			<i>p</i>
	BASAL			BASAL			
	BPG	GT	<i>p</i>	BPG	GT	<i>p</i>	
PESO (media ± SD)	119,6 ± 17,6	125,7 ± 19,7	NS	135,8 ± 35,3	125,2 ± 18,5	NS	NS
IMC (media ± SD)	45 ± 5	47,4 ± 7	NS	47,9 ± 7,7	46,6 ± 7,2	NS	NS
	12 M			12 M			
	BPG	GT	<i>p</i>	BPG	GT	<i>p</i>	
PESO (media ± SD)	73,2 ± 14	73,2 ± 10,7	NS	76,7 ± 19,8	80,6 ± 11,7	NS	NS
IMC (media ± SD)	27,2 ± 3,9	28,2 ± 4,2	NS	27,1 ± 4,6	29,8 ± 4,2	NS	NS
PEPP (media ± SD)	75,1 ± 16,6	73,3 ± 13,3	NS	79,5 ± 16,5	67,2 ± 3	0,04	NS
PEIMCP (media ± SD)	90,4 ± 22	86,9 ± 17,1	NS	94,3 ± 23,3	80,5 ± 17,8	NS	NS
PPTP (media ± SD)	39,1 ± 9,1	39,5 ± 8,2	NS	42,9 ± 7,9	35,7 ± 6,4	0,012	NS

Puede observarse que, en lo referente a la pérdida de peso y cambios en el IMC, los grupos son similares, no habiendo diferencias significativas ni entre las cohortes ni por técnica quirúrgica.

Sin embargo en cuanto al PEPP, PEIMCP y PPTP aunque en la cohorte 1 no hay diferencias por técnica, en la cohorte 2 encontramos diferencias en cuanto al PEPP y al PPTP, cuando comparamos ambas técnicas quirúrgicas, siendo más efectivo el BPG que la GT en cuestión de evolución ponderal.

5.2.2- Evolución de los niveles de vitamina D.

A los 12 meses de la cirugía existe un aumento de los niveles medios de 25(OH)D en las cohortes, pero es mayor en la cohorte suplementada con diferencias estadísticamente significativas entre ambas. *Tabla 19.*

Tabla 19. Niveles de vitamina D.

25(OH)D	COHORTE 1	COHORTE 2	<i>p</i>
NIVELES BASALES (media ± SD)	16 ± 7,6	17 ± 6	NS
NIVELES PRE-CIRUGÍA (media ± SD)	--	35 ± 5	--
NIVELES TRAS 12 MESES (media ± SD)	21 ± 9	33 ± 8	< 0,001

La *tabla 20* detalla los niveles de vitamina D de las dos cohortes a los 12 meses de la cirugía, según la técnica quirúrgica empleada.

Tabla 20. Niveles de vitamina D a los 12 meses, según técnica quirúrgica.

Vit D	COHORTE 1			COHORTE 2		
	GT	BPG	<i>p</i>	GT	BPG	<i>p</i>
< 20 ng/ml	18,42 %	18,42 %	NS	3,33 %	0	NS
20-29,9 ng/ml	26,31 %	18,42 %	NS	16,66 %	20 %	NS
≥ 30 ng/ml	7,89 %	10,52 %	NS	46,66 %	13,33 %	NS

Observamos que en la cohorte 1 el 37% de los pacientes mejoró, el 59% no mostró cambios con respecto al nivel basal y el 4% empeoró. Sin embargo, en la cohorte 2 ningún paciente empeoró, el 86% de los pacientes mejoró, un 13% de pacientes no experimentaron cambios y solo un paciente permaneció con niveles por debajo de 20 ng/ml, que corresponde a un paciente que presentó insuficiencia franca de vitamina D basalmente y que a pesar de seguir correctamente el tratamiento de suplementación no remontó sus niveles plasmáticos.

5.2.3- Relación entre vitamina D y pérdida de peso.

Aunque existe una relación entre los niveles de vitamina D y el IMC, básicamente, esta pierde significación tras 12 meses postoperatorios. Sin embargo si encontramos una correlación estadísticamente significativa entre el peso y los niveles de vitamina D al año de la cirugía ($r=-0,329$; $p=0,007$).

Asimismo, tampoco hubo asociación entre los niveles de la vitamina D el PEPP, el PIMCP, PTPP y la masa grasa.

5.2.4- Influencia de la suplementación preoperatoria.

5.2.4.1- Eficacia de la dosis empleada.

En base a lo expuesto la suplementación con colecalciferol 50.000 UI /semana, durante 8 ó 12 semanas fue eficaz para aumentar los niveles de 25(OH)D preoperatorios.

En la cohorte suplementada los pacientes se intervinieron con niveles normales de vitamina D y a los 12 meses de la cirugía mantuvieron niveles muy superiores a los de la cohorte no suplementada con diferencias estadísticamente significativas.

5.2.4.2- Resistencia al tratamiento.

Aquellos pacientes que necesitaron de un segundo ciclo de colecalciferol, es decir 4 semanas más de tratamiento, para alcanzar niveles normales (≥ 30 ng/ml) se consideraron como resistentes al tratamiento.

Encontramos un 29% de pacientes que necesitaron 2 ciclos de suplementación con colecalciferol, frente al 71% que solo precisó 1 ciclo para elevar sus cifras de 25 (OH)D por encima de 30 ng/ml.

No hallamos relación de los ciclos empleados con los niveles basales de vitamina D, por lo que el nivel basal de vitamina D parece no influir en la dosis total necesaria para aumentar dichos niveles por encima de 30 ng/ml.

5.2.4.3- Evaluación del tipo de complicaciones presentadas.

El 45% de los pacientes de la cohorte 2 (14 sujetos) presentaron cifras de calcio en orina por encima de 15 ng/ml sin repercusión clínica, considerado como hipercalciuria asintomática. No habiendo ningún paciente que presentara hipercalciuria con sintomatología.

Asimismo el 55% de los pacientes no reportó ningún efecto adverso.

5.2.5- Abandono del tratamiento postoperatorio.

En el 42% de los pacientes (13 sujetos) se observó mala adherencia al tratamiento postoperatorio (colecalfiferol 1000 UI + carbonato cálcico 600 mg cada 12 horas). En su mayoría por haberse administrado una dosis inferior a la pautada, en ocasiones tomándose el tratamiento cada 24h en vez de cada 12 y en otras por emplear análogos con dosis inferiores a la prescrita.

5.3- EVOLUCIÓN DE LAS COMORBILIDADES ASOCIADAS.

5.3.1- Resolución y mejoría de comorbilidades en cada cohorte.

El porcentaje de resolución total de las comorbilidades estudiadas, al año, en cada cohorte se muestra en la *tabla 21*, siendo los resultados superiores en la cohorte 2 y significativos para todos los procesos estudiados, excepto en el caso de la resolución de la HTA.

Tabla 21. Porcentaje de resolución de las comorbilidades.

COMORBILIDAD	COHORTE 1	COHORTE 2	<i>p</i>
DM2	77,3 %	80 %	< 0,005
HTA	58,3 %	63,2 %	NS
DL	54,5 %	63,2 %	< 0,005
SM	82,8 %	87,5 %	< 0,005

En la cohorte 1 la DM2 presentó una resolución total del 77,3%, parcial del 6,6% y una mejoría del 69%. La HTA se resolvió en el 58,3% de los casos y mejoró en el 4%. La DL se resolvió en el 54,5% y mejoró en el 14,3%. Y el SM tuvo una resolución del 82,8%.

En la cohorte 2 los resultados fueron superiores en cuanto a la resolución total de las comorbilidades y en cuanto a la resolución parcial y mejoría la distribución fue la siguiente: la DM2 se resolvió de forma parcial en un 3,2% y tuvo una mejoría del 31%, siendo la resolución total del 80% La HTA se resolvió en el 63,2% de los casos y mejoró en el 10,4%. La DL se resolvió en el 63,2% de los casos y mejoró en el 6,5%. Y el SM presentó una resolución del 87,5%.

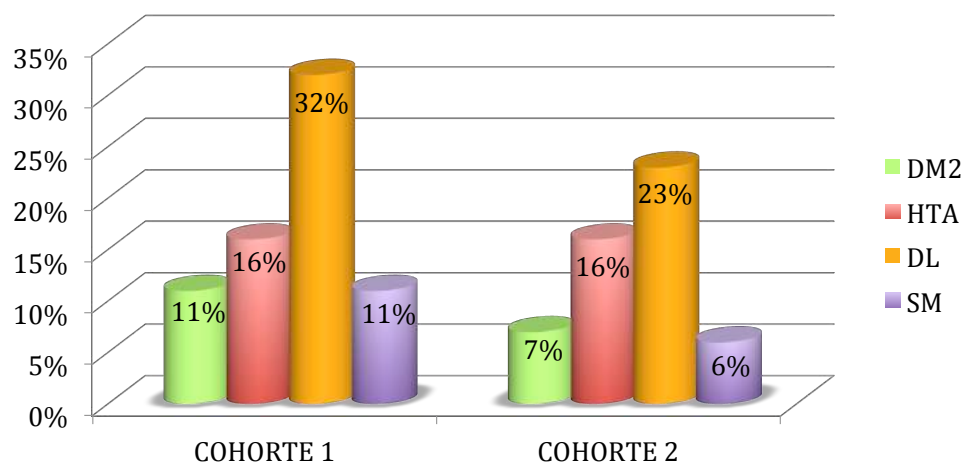
Comparando los porcentajes de mejoría de las comorbilidades de ambas cohortes los resultados solo son significativos en el caso de la mejoría de la HTA. *Tabla 22.*

Tabla 22. Porcentaje de mejoría de las comorbilidades.

COMORBILIDAD	COHORTE 1	COHORTE 2	<i>p</i>
DM2	69 %	31 %	NS
HTA	4 %	10,4 %	0,025
DL	14,3 %	6,5 %	NS

De esta manera a los 12 meses de la cirugía el porcentaje de comorbilidades en cada cohorte se distribuye según la *figura 25*.

Figura 25. Distribución de las comorbilidades a los 12 meses de la cirugía.

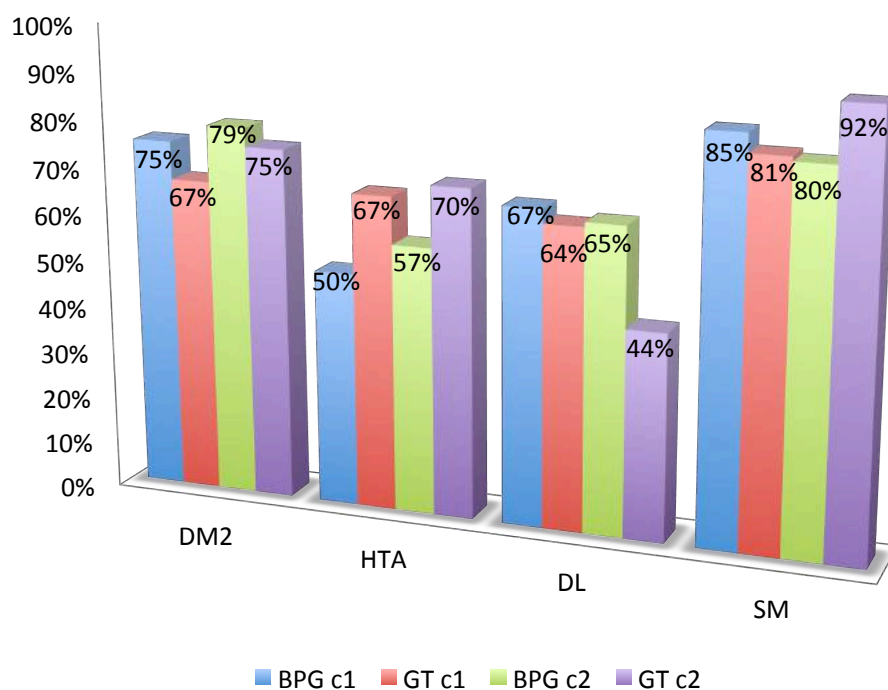


Cuando analizamos el porcentaje de resolución en cada cohorte por técnica quirúrgica el resultado es similar tras cada técnica en cada cohorte, no habiendo diferencias significativas. *Tabla 23 y figura 26*.

Tabla 23. Porcentaje de resolución de comorbilidades por técnica empleada.

COMORBILIDAD	COHORTE 1			COHORTE 2		
	GT	BPG	<i>p</i>	GT	BPG	<i>p</i>
DM2	67%	75%	NS	75%	79%	NS
HTA	67%	50%	NS	70%	57%	NS
DL	64%	67%	NS	44%	65%	NS
SM	81%	85%	NS	92%	80%	NS

Figura 26. Porcentaje de resolución de comorbilidades por técnica empleada.



5.4- ESTUDIO Y EVOLUCIÓN DE PACIENTES AFECTOS DE SÍNDROME METABÓLICO

5.4.1- Agrupación de los pacientes de ambas cohortes.

Una vez valorada la resolución y mejora de las comorbilidades en ambas cohortes y por técnica quirúrgica, se analizó el comportamiento de la muestra global en la respuesta postoperatoria.

La *tabla 24* muestra el análisis de los valores analíticos y clínicos más determinantes en el desarrollo del SM y su evolución tras un años de CB.

Tabla 24. Características basales y a los 12 meses de la cirugía de las dos cohortes agrupadas.

VARIABLES	BASAL	TRAS 12 M	<i>p</i>
Edad (años) (media ± SD)	51 ± 7,4	--	--
Peso (Kgr) (media ± SD)	124,6 ± 21,4	75,8 ± 13,8	< 0,001
IMC (Kgr/m ²) (media ± SD)	46,3 ± 6,6	28 ± 4,26	< 0,001
Glucemia (mg/dl) (media ± SD)	122,45 ± 53,8	89,9 ± 19,3	< 0,001
HbA1c (%) (media ± SD)	6,75 ± 1,6	5,54 ± 0,8	< 0,001
Colesterol LDL (mg/dl) (media ± SD)	114 ± 29,4	106,1 ± 34	< 0,001
Colesterol HDL (mg/dl) (media ± SD)	47,2 ± 10	62,8 ± 28,3	NS
Colesterol total (mg/dl) (media ± SD)	182,6 ± 36,3	176 ± 33,8	< 0,001
Triglicéridos (mg/dl) (media ± SD)	133,2 ± 66,8	76,4 ± 37,1	0,022
Vitamina D (ng/ml) (media ± SD)	16,57 ± 7,04	27,54 ± 9,88	< 0,001
PTH (pg/ml) (media ± SD)	59,32 ± 24,47	53,88 ± 23,29	0,050
DM2 (%)	48,4%	19,4%	0,007
DL (%)	68,4%	28,9%	< 0,001
HTA (%)	41,3%	16%	< 0,001
SM (%)	58,44%	9,1%	< 0,001

Todos los componentes del SM disminuyeron tras 12 meses de la cirugía y todos los parámetros bioquímicos bajaron hasta alcanzar niveles de referencia, a excepción de los valores de colesterol-HDL.

5.4.2- Clasificación de pacientes con síndrome metabólico.

Los 77 pacientes que componen la nueva población se clasificaron en función de la presencia o no SM antes de la cirugía, observándose 45 pacientes afectados. Las características basales de ambos grupos se detallan en la *tabla 25*.

Tabla 25. Características basales de los pacientes afectos o no de SM.

VARIABLE	SM basal (N:45)	No SM basal (N:32)	p
Edad (años) (media ± SD)	42,82 ± 9,06	36,76 ± 12,11	0,06
Peso basal (Kgr) (media ± SD)	124,84 ± 18,03	125,40 ± 20,11	NS
IMC basal (Kgr/m ²) (media ± SD)	46,21 ± 8,9	46,98 ± 10,8	NS
Cintura basal (cm) (media ± SD)	133,34 ± 64,4	131,29 ± 58,7	NS
Glucemia basal (mg/dl)(media ± SD)	139 ± 64,4	111,9 ± 52,56	NS
HbA1c (%) (media ± SD)	6,82 ± 1,49	5,96 ± 1,25	NS
Colesterol total basal (mg/dl)(media ± SD)	195,2 ± 35,9	170,9 ± 41,7	0,059
Colesterol HDL basal (mg/dl)(media ± SD)	43,25 ± 10,8	45,67 ± 9,8	NS
Colesterol LDL basal (mg/dl)(media ± SD)	120,06 ± 45,76	130,50 ± 42,55	NS
Triglicéridos basal (mg/dl)(media ± SD)	196,4 ± 122,6	93,7 ± 46,07	0,005
Vitamina D basal (ng/ml) (media ± SD)	15,72 ± 7,38	19,29 ± 6,25	0,03
PTH basal (pg/ml) ± (media ± SD)	53,78 ± 21,54	46,8 ± 15,25	NS

Los parámetros más relacionados con la presencia de SM fueron la edad, el colesterol total, los TG y los niveles de vitamina D. Siendo la asociación estadísticamente significativa solo en los dos últimos, aunque con tendencia a la significación en los primeros.

5.4.2.1- Análisis multivariante para la presencia de SM.

Con la finalidad de detectar aquellas variables que influyen de forma independiente en la presencia del SM de forma basal, previo a la cirugía, se ha utilizado un modelo de regresión logística que incluyó niveles de vitamina D y de TG.

El análisis multivariante identificó que sólo los niveles de TG fueron independientemente relacionados con la presencia del SM.

Tabla 26. Análisis multivariante para la presencia de SM.

ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE REGRESIÓN LOGÍSTICA PARA LA PRESENCIA DEL SÍNDROME METABÓLICO		
	OR (IC 95%) para la presencia del SM	<i>p</i>
Vitamina D	0,99 (0,92-1,06)	0,76
Triglicéridos	0,45 (0,41 - 0,61)	0,007

5.4.3- Evolución de pacientes con síndrome metabólico tras la cirugía.

Las características de los pacientes que permanecieron con SM al año de la cirugía, llamados también no respondedores, con respecto al grupo de pacientes no afectados de esta condición, se muestran en la *tabla 27*.

Tabla 27. Características de los pacientes tras 12 meses de cirugía.

VARIABLE	SM tras 12 m (N:7)	No SM tras 12 m (N:70)	<i>p</i>
Edad (años) (mediana (RI))	42,67 (9,12)	38,61 (9,73)	0,001
Peso basal (Kg) (mediana (RI))	117,21 (20,17)	123,73 (22,07)	NS
Peso 12 meses (Kg) (mediana (RI))	78,53 (18,45)	76,56 (15,67)	NS
PEPP (%) (mediana (RI))	65,72 (16,81)	73,24 (14,63)	NS
IMC basal (Kg/m ²) (mediana (RI))	42,22 (8,33)	43,55 (7,21)	NS
IMC 12 meses (Kg/m ²) (mediana (RI))	29,78 (5,01)	28,62 (6,92)	NS
PEIMCP (%) (mediana (RI))	78,98 (25,15)	88,54 (17,55)	0,001
Cintura basal (cm) (mediana (RI))	132,65 (14,01)	133,02 (14,89)	NS
Glucemia basal (mg/dl) (mediana (RI))	183,03 (56,76)	113,63 (48,91)	0,033
HbA1c (%) (mediana (RI))	7,78 (2,01)	5,79 (1,87)	0,023
Colesterol total basal (mg/dl) (mediana (RI))	176,34 (23,22)	185,22 (27,55)	NS
Colesterol HDL basal (mg/dl) (mediana (RI))	46,45 (7,83)	46,58 (8,23)	NS
Colesterol LDL basal (mg/dl) (mediana (RI))	103,23 (33,65)	107 (34,21)	NS
Triglicéridos basal (mg/dl) (mediana (RI))	196,34 (89,76)	161,33 (91,23)	NS
Vitamina D basal (ng/ml) (mediana (RI))	15,31 (5,72)	16,03 (7,34)	NS
Vitamina D 12 m (ng/ml) (mediana (RI))	19,19 (11,01)	31,01 (13,31)	0,001
PTH basal (pg/ml) (mediana (RI))	62,23 (25,33)	61,86 (23,11)	NS
PTH a los 12 meses (pg/ml) (mediana (RI))	75,67 (25,34)	53,22 (24,21)	0,021

Las variables más relacionadas con la persistencia del SM tras la cirugía fueron la edad más alta, el PEIMCP escaso, niveles de glucemia basal y de HbA1c más alterados y los niveles de vitamina D tras 12 meses más bajos y de PTH más altos.

En cuanto a la cirugía empleada, a 24 pacientes con SM basal se les sometió a GT y a 21 a BPG. Tras 1 año postoperatorio, 4 de los pacientes a los que se les practicó una GT y 3 de los que tuvieron un BPG continuaban con la condición de SM, sin diferencias significativas entre las técnicas quirúrgicas.

5.4.3.1- Análisis multivariante para la persistencia de SM.

En el análisis multivariante se ha utilizado un modelo de regresión logística cruzando los valores que se asociaban significativamente a la persistencia del SM.

Dicho análisis identificó que sólo los niveles de vitamina D fueron independientemente relacionados con la persistencia del SM tras el año de la intervención quirúrgica. *Tabla 28.*

A los 12 meses de la cirugía los pacientes que presentaban niveles menores de 20 ng/ml persistían con el diagnóstico de SM.

Tabla 28. Análisis multivariante para la persistencia de SM.

ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE REGRESIÓN LOGÍSTICA PARA LA PERSISTENCIA DEL SÍNDROME METABÓLICO		
	OR (IC 95%) para la persistencia del SM	<i>p</i>
Edad	1,01 (0,96-1,12)	0,86
PEIMCP	0,98 (0,92-1,03)	0,42
Glucemia basal	1,02 (0,98-1,06)	0,31
Hb A1c basal	1,06 (0,96-1,18)	0,21
PTH	2,42 (0,80-7,33)	0,12
Vitamina D	11,8 (2,1 - 24,6)	0,015

6.- DISCUSIÓN.

6.1- CARACTERÍSTICAS DE LOS GRUPOS DE ESTUDIO.

6.1.1- Síndrome Metabólico y sus componentes en la obesidad mórbida.

La alta prevalencia de la obesidad en todo el mundo y su implicación directa en el aumento de la mortalidad por todas las enfermedades asociadas como la HTA, la DM2, las enfermedades cardiovasculares y algunos tipos de cáncer, lo convierten en uno de los mayores desafíos de salud pública en la actualidad (184,185).

Existe una relación entre la obesidad y la presencia del SM, tal es así que en un estudio realizado en un grupo de 118 adolescentes obesos que tenían una anormal tolerancia a la glucosa, a los que se le midió la grasa visceral mediante resonancia nuclear magnética, evidenció la existencia de una relación estrecha entre las imágenes de grasa hepática y muscular con la resistencia a la insulina y con la prevalencia de SM, más aumentadas entre los sujetos que tenían mayor cantidad de grasa visceral (186).

De hecho esta grasa es la más asociada a la presencia de SM siendo uno de los parámetros fundamentales que la definen (34). Esta relación se explica porque el tejido adiposo se comporta como un auténtico órgano endocrino productor de agentes mediadores, como las citoquinas y las adipoquinas que son responsables del grado de inflamación asociado a la obesidad y que están implicadas en la fisiopatología de la resistencia periférica a la insulina que suele asociarse a la obesidad y que caracteriza al SM (130).

Sin embargo a pesar de la evidente relación entre la obesidad visceral o troncular, la resistencia a la insulina y el SM, no en todos los pacientes se explica la presencia de dicho síndrome por la resistencia insulínica (71).

Nosotros no encontramos una asociación estadísticamente significativa entre el IMC, la circunferencia de la cintura y la presencia de SM en ninguna de las cohortes estudiadas. Y al igual que nosotros otros autores como *Adami et al.*

(187) tampoco obtuvieron relación significativa entre los componentes del SM y el IMC, en pacientes con IMC > de 35. Es sabido que en los pacientes con IMC > de 35, el riesgo cardiovascular asociado es elevado, en estos pacientes el perímetro abdominal suele ser muy superior al punto de corte que define el SM por lo que el riesgo podría equipararse a partir de cierto IMC. Es de destacar que los estudios que asocian la obesidad con el SM incluyen pacientes con IMC > de 30, existiendo en ellos una mayor variabilidad de IMC, que puede condicionar los hallazgos en este sentido (187).

El SM ha sido definido por diferentes autores pero uno de los más destacados es *Alberti et al.* (34), cuyos criterios de clasificación hemos empleado en nuestro estudio, evidenciando una incidencia mayor del 50%, datos similares a otros trabajos publicados como el de *Lee et al.* (114) o el de *Shah et al.* (188) y menor que en otros como el de *Batsis et al.* (116) de la Clínica Mayo que reportaba hasta un 87% de SM en la población obesa mórbida que se iba a someter a BPG.

Dentro de los componentes del SM destaca por su alta prevalencia en las dos cohortes la DL, llegando a ser hasta del 72% en la cohorte 1. Cifras similares al estudio de *Dogan et al.* (122) que describen también un 71% de DL y al de *Batsis et al.* (116) con unas cifras de hipertrigliceridemia del 61% y baja HDL del 68%, en un grupo de 180 pacientes que se iban a someter a BPG. Este dato es especialmente interesante si tenemos en cuenta que la resistencia a la insulina que caracteriza el SM está originada por un exceso de ácidos grasos libres y TG circulantes (71). Sin embargo en otros estudios como el de *Nora et al.* (65) se describen cifras menores (44,3%).

En cuanto a la DM2, llama la atención que la proporción de diabéticos es mayor en la cohorte 1, un 50% frente al 35% de la cohorte 2, aunque las diferencias no son estadísticamente significativas. Los estudios mencionados (65,122) reportan cifras cercanas al 60%, lo cual estaría en proporción con nuestros resultados.

Cabe destacar que la diferencia más notoria de dichos estudios con el nuestro y por lo tanto con la población de la zona, es la cifra de pacientes afectos de HTA que es significativamente menor en la nuestra, siendo en torno al 40 %, frente a más del 70% (65,122) y del 80% (116) de las otras series. Nuestros datos se corresponden también con otros estudios realizados en poblaciones mediterráneas donde el componente del SM más prevalente fue la HTA (189). En un metanálisis realizado por *Chang et al.* (90) se muestra como la HTA es la comorbilidad más frecuente. Estas diferencias pueden deberse a que en nuestro estudio el criterio diagnóstico de HTA no fue la medición de la TA, sino el hecho de que el paciente tomara tratamiento para la misma, por ser el único dato viable en la cohorte retrospectiva. Por lo tanto es posible que la prevalencia esté infraestimada.

6.1.2- Técnicas quirúrgicas empleadas.

Conforme ha ido creciendo el nivel de personas obesas también han ido surgiendo nuevos tratamientos para su control y entre ellos destaca la CB por ser el tratamiento que presenta mejor tasa de resolución de las comorbilidades asociadas al obeso y también, el que favorece mayor pérdida de peso y la mantiene a largo plazo (62,63,65,87,90,112,116).

En nuestro estudio, la distribución de ambas técnicas en la cohorte 1 o retrospectiva es similar, sin embargo en la cohorte 2 o prospectiva hay más procedimientos restrictivos realizados, aunque sin diferencias significativas en ambas. Esto puede deberse a que con el paso del tiempo se hayan realizado más gastrectomías tubulares, ya que además de perfeccionar la técnica, en antaño más novel, existen estudios que demuestran que la GT es equiparable al BPG en lo referente a sus resultados tras 1 año, como son los de *Zhang et al.* (94), y el de *Vix et al.* (89).

En cuanto a la distribución de la técnica en función de las comorbilidades asociadas, observamos que aunque en la cohorte 1 se realizaron más BPG a los afectos de SM, un 55,2% frente a un 44,8% de GT, en la cohorte 2 los resultados son diferentes, predominado más la GT en este grupo de pacientes, llegando

hasta el 71%. Estos resultados se explican por la tendencia más reciente a realizar más GT por a sus buenos resultados antropométricos y metabólicos.

Nuestros datos concuerdan con ensayos como el de Zhang que al comparar ambas técnicas con un seguimiento a 1 y 5 años, encontró resultados equiparables entre ellas al año de la cirugía (94), y el de Vix, que concluye que ambos procedimientos son similares en cuanto a resolución de comorbilidades y pérdida de peso (89).

Así, aunque tradicionalmente se ha empleado el BPG u otra técnica mixta en pacientes con carga metabólica importante debido a sus buenos resultados (108-112), la GT ha ido ocupando un lugar cada vez más importante dentro de las técnicas bariátricas ya que además de presentar buenos resultados (113,117,121), es una técnica que presenta menos morbilidad que el BPG y por lo tanto está más indicada en pacientes añosos o con importantes comorbilidades que aumentan el riesgo quirúrgico. Datos que se tienen en cuenta por el equipo multidisciplinar a la hora de indicar una técnica u otra en cada paciente.

Se conoce que ambas técnicas aportan beneficios metabólicos significativos, la glucemia disminuye durante el postoperatorio inmediato como resultado de la disminución de la resistencia periférica a la insulina, además de por la disminución de las calorías ingeridas, la pérdida de peso y la reducción de la masa grasa, por la influencia de determinadas sustancias llamadas incretinas (GLP-1 y PYY) secretadas por el intestino tras la cirugía. A este efecto hay que sumarle el producido por la liberación en mayor o menor medida de otra hormona, producida en el estómago, llamada ghrelina. Su influencia es tal que autores como *Karamanakos et al.* defienden que tras la GT se producen mejores resultados ponderales ya que hay un descenso más marcado de ghrelina con respecto al BPG, donde los niveles permanecen más estables (190). Contrariamente, *Zhang et al.* en un ensayo clínico que comparaba ambas técnicas (94) y un año después en un metanálisis (62) publica que aunque ambas técnicas son iguales de eficaces en la resolución de comorbilidades y en la

pérdida de peso al año postoperatorio, tras un año y medio el PEPP es mayor tras el BPG.

6.1.3- Prevalencia de hipovitaminosis D preoperatoria.

La asociación entre hipovitaminosis D y obesidad está bien documentada con los estudios realizados a pacientes obesos mórbidos (191), entre los que la incidencia del déficit oscila de unas series a otras. Muchos de esos estudios, al igual que el nuestro, se realizaron en pacientes obesos mórbidos candidatos a CB que reportan cifras de vitamina D preoperatorias menores de 30 ng/ml (192). Así, se describe una incidencia de hipovitaminosis D un poco mayor del 50% (50,7%) en algunos estudios (193), y hasta el 80% (191) e incluso 90% (168) y 98% (194). Nuestros resultados muestran un déficit de vitamina D del 100%, llegando a tener hasta en un 68% niveles inferiores a 20 ng/ml, al igual que **Carlin et al.** (195), **Moore et al.** (152) y **Goldner et al.** (196) que revelaron cifras del 60% para pacientes con niveles de vitamina D < de 20 ng/ml.

Los valores medios preoperatorios publicados en la literatura son de 19,05 ng/ml (148,166,168,194,196–199) algo superiores a los niveles medios basales de vitamina D de nuestras 2 cohortes (16 ng/ml en la retrospectiva y 17 ng/ml en la prospectiva), pero en todos los casos correspondientes con la definición de deficiencia.

6.1.3.1- Relación entre hipovitaminosis D y datos antropométricos.

Existe una relación inversa entre la concentración sérica de 25(OH)D y el IMC (17,32,39,77,78). Aunque los mecanismos no están bien descritos puede deberse a la teoría del secuestro de la vitamina en el tejido adiposo (39,54,76). Un estudio observacional realizado por **Mcgill et al.** (200) demuestra que existe una asociación de la vitamina D con el peso, el IMC y el perímetro de la cintura, además de los niveles de HbAc1 pero no con el diagnóstico de SM. De hecho define la asociación de la vitamina D con el IMC de tal forma que por cada incremento del IMC de 1 kg/m², existe una disminución sérica de la vitamina de 0,75 nmol/L.

En nuestro estudio encontramos una correlación negativa estadísticamente significativa entre los niveles de vitamina D y el IMC basal en ambas cohortes agrupadas, lo que va en la línea de lo que reporta la literatura (15,191).

6.1.3.2- Relación entre hipovitaminosis D y SM.

Numerosos estudios han asociado el déficit de vitamina D con el SM o alguno de sus componentes, considerándolo incluso como un factor de riesgo cardiovascular independiente (30,35–38). Varios estudios observacionales han mostrado una relación inversa entre la hipovitaminosis D y los parámetros de control glicémico (201–203) por un lado y el perfil lipídico por otro (57,58), ensayos clínicos y estudios de intervención muestran resultados inconclusos tanto para una asociación (6,43,53,156) como para la otra (27).

En este sentido nuestro estudio es comparable a los de intervención en los que no se encuentra relación estadísticamente significativa entre los niveles de vitamina D y el SM o sus componentes.

Por otro lado, estudios como el de *Wang et al.* (42) y el de *Pittas et al.* (43) muestran una asociación entre el déficit de vitamina D y la HTA, aunque no estadísticamente significativa. En nuestro caso hemos observado una relación entre la hipovitaminosis D y el SM, con tendencia a la significación ($p=0,08$).

6.2- CAMBIOS PRODUCIDOS TRAS 12 MESES DE LA CIRUGÍA.

6.2.1- Pérdida de peso registrada en cada cohorte.

Históricamente se ha documentado una pérdida de peso tras BPG superior al 50% (110,118), incrementándose en algunas series por encima del 70% (204).

En cuanto a la pérdida de peso en función de la técnica quirúrgica, encontramos resultados dispares según los autores. Así **Iannelli et al.** (130) compararon GT con BPG al año, obteniendo diferencias significativas (55,3% de PEIMCP vs 70,1% respectivamente), por lo que concluyen que el BPG es mejor que la GT. Sin embargo otros autores como **Karamanakos et al.** (190) reportan mejores cifras de PEPP tras 1 año de GT comparado con BPG, 69,7% vs 60,5%, respectivamente, si bien son resultados de una serie pequeña (16 pacientes por grupo) es un estudio a doble ciego randomizado. Por otro lado **Vidal et al.** (117) sobre una población de 91 obesos, 39 sometidos a GT y 52 a BPG, observaron una PEPP similar en ambas técnicas, del 63% y del 66%, respectivamente.

Se han definido estándares de calidad en cuanto a la pérdida de peso tras la CB, por lo que el tratamiento quirúrgico debe de ofrecer una pérdida ponderal adecuada y mantenida en el tiempo. No obstante, no existe unanimidad de criterios para definir un resultado satisfactorio. En 1981, **Halverson y Koehler** fueron los primeros en clasificar los resultados en función del porcentaje del sobrepeso perdido, considerando como éxito si el PEPP era mayor al 50% y fracaso si estaba entre 25-49%. Según **Baltasar** el PEIMCP representaba un resultado excelente si éste era mayor del 65%, bueno si estaba entre 65-50% y fracaso si era menor del 50% (182). Últimos estudios destacan otra medida para determinar la pérdida de peso que es el PPTP. Estos exponen que el PSPP y el PEIMCP se ven influidos por el IMC inicial del paciente, por lo que son muy útiles para medir la pérdida de peso en cada paciente pero no son tan precisos cuando se trata de comparar pacientes que inicialmente tenían diferentes IMC. Este hecho se había observado en relación a que los pacientes con IMC basales mayores mostraban un PSPP y un PEIMCP menor que pacientes con IMC basales más bajos (181,205). Un estudio reciente sitúa la cifra de PPTP < de 20% tras un año de la cirugía, como subóptima (183).

En cuanto a la técnica quirúrgica el estándar de calidad puede variar, así según un metanálisis que publica los resultados de 161.756 pacientes entre estudios observacionales y randomizados, el PEPP al año de la cirugía del BPG fue del 63-72% y del 51-69% tras la GT (90). En cuanto al PPTP un estudio realizado sobre 239.659 pacientes sometidos a CB reportan al año unas cifras del

35% tras el BPG para IMC entre 40-80 y del 28% tras la GT para IMC entre 35-40 (206).

En nuestro estudio obtenemos resultados similares en cuestión de PEPP, PEIMCP y de PPTP, entre ambas cohortes y en el grupo total pudiendo calificarse como excelentes ya que el PEPP es mayor del 50%, el PEIMCP mayor del 65% y el PPTP mayor del 35%.

Sin embargo cuando separamos los grupos por cohortes y por técnica quirúrgica observamos que en la cohorte 2 existen diferencias significativas entre ambas técnicas en cuanto al PEPP y en el PPTP, siendo el BPG mejor que la GT (79,5% vs 67,2% PEPP). Estos resultados son comparables e incluso algo superiores a los estudios mencionados anteriormente.

También hemos observado que la GT en la cohorte 1 ofrece mejores resultados que la GT en la cohorte 2, un PEPP del 73,3% frente al 67,2%. Estos hallazgos quizás se deban a que en la cohorte 2, que es prospectiva, la técnica GT se ha empleado a pacientes mejor seleccionados que presentaban buenos cambios en su conducta alimentaria. Asimismo el BPG presenta mejores resultados, aunque discretos, en la cohorte 2, siendo el PEPP del 79,5% en comparación con el de la cohorte 1 que es del 75,1%, sin significación estadística.

6.2.2- Cambios en los niveles de vitamina D.

6.2.2.1- Niveles de vitamina D tras la cirugía.

La alta prevalencia de hipovitaminosis D en el obeso mórbido no sólo se ha documentado de forma preoperatoria sino que encontramos también una alta incidencia postquirúrgica (197-199,207), llegando incluso, al 80% de pacientes con niveles inferiores a 30 ng/ml y al 60% para niveles inferiores a 20 ng/ml, a los 2 años del BPG (207).

En nuestro estudio la cohorte no suplementada presentaba unos niveles medios de 21 ng/ml a los 12 meses de la cirugía, siendo el porcentaje afecto de hipovitaminosis D (< 30 ng/ml) del 81,57% y por debajo de 20 ng/ml de casi el

37%, no habiendo diferencias significativas según la técnica quirúrgica empleada, lo que pone de manifiesto que una suplementación según dosis estándares de rutina no es suficiente para elevar los niveles de vitamina D hasta la normalidad, ya que se trata de pacientes que además de partir con niveles preoperatorios bajos, la cirugía y la dieta postoperatoria contribuyen a agravar dicha situación.

Sin embargo en la cohorte 2, suplementada, observamos una incidencia de hipovitaminosis postoperatoria del 40%, con una insuficiencia solo del 3,33% correspondiente a 1 caso, lo que evidencia que la suplementación no solo es eficaz para elevar los niveles de vitamina D de forma preoperatoria sino que también logra que el paciente, tras la cirugía, tenga unos niveles más saludables.

6.2.2.2- Relación entre vitamina D y la pérdida de peso.

No encontramos relación entre los niveles de vitamina D y las variables que miden la pérdida de peso, como el PEPP, el PIMCP y el PTPP. Tampoco obtuvimos diferencias entre los niveles pre y postoperatorios de vitamina D según la técnica quirúrgica empleada.

En consonancia con estos hallazgos, un ensayo clínico randomizado y aleatorizado en el que se analizan los niveles de vitamina D con respecto a la cirugía empleada, comparando BPG y GT, encontró cifras similares de vitamina D pre y postoperatorias en ambos grupos sin diferencias significativas, destacando que dichos niveles no se correlacionaron con la pérdida de peso, PEPP o el PIMCP (208).

Se sabe que existe una relación entre la obesidad y el déficit de vitamina D, ya que esta hormona interviene en la lipogénesis y en la lipólisis (17,32,79-81) por lo que se podría pensar que a su vez un aumento de vitamina D favorecería la pérdida de peso, sin embargo los hallazgos son contradictorios, así hay estudios como el de *Wamberg et al.* (82) que mostraba un aumento del nivel de vitamina D de hasta un 27% tras una pérdida de peso. Pero existen otros estudios como el ensayo de *Sneve et al.* (84) donde administrando dosis altas de

vitamina D semanales sin dieta y comparándolas con placebo, no hallaron relación alguna entre los niveles de la hormona y la pérdida de peso.

En consonancia con lo anteriormente expuesto se encuentran nuestros resultados, no hallando relación alguna entre la pérdida de peso y la mejora de los niveles de vitamina D tras la cirugía. Sin embargo en otros estudios recientes llevados a cabo en obesos sometidos también a CB, como son el de *Bandstein et al.* (85) y el de *Slusher et al.* (86), muestran que en pacientes con determinados genotipos, la vitamina D influye en la pérdida ponderal que acontece tras la cirugía. Lo cual nos hace pensar que en la relación entre el peso y los niveles de esta hormona influyen otros factores que pueden modificar los resultados.

6.2.3- Suplementación preoperatoria y postoperatoria.

Existen estudios que defienden la suplementación con vitamina D en poblaciones de riesgo para mejorar el estado de salud y fundamentalmente alguno o varios de los componentes del SM.

Así en un estudio retrospectivo realizado por *Alhamad et al.* (209) sobre 889 pacientes de más de 65 años con diferentes patologías como DM2, HTA, DL, demencia, enfermedad coronaria y enfermedad vascular cerebral, se observó que los pacientes con insuficiencia severa de vitamina D (< 20 ng/ml) presentaban de forma significativa peor control glicémico, por tener HbA1c más elevada, y valores de colesterol HDL más bajos. Además referían que existía una mejora del déficit de vitamina D, pequeña pero significativa, tras la suplementación.

Actualmente se están desarrollando ensayos clínicos como el Estudio VITAL y el Finnish Vitamin D Trial, que analizarán durante 5 años la mejora del SM tras la suplementación con altas dosis de vitamina D, lo que demuestra la importancia de dicho aporte en poblaciones deficitarias en cuestiones de salud en general.

6.2.3.1- Suplementación preoperatoria.

Dentro de la población de riesgo de hipovitaminosis en general encontramos a los obesos y en particular a los obesos mórbidos que serán sometidos a CB, cuya incidencia de déficit de vitamina D es muy elevada y además, se agrava como consecuencia de la cirugía; de ahí la importancia de la suplementación en estos pacientes.

En la literatura existen estudios que defienden la suplementación preoperatoria para mejorar los resultados de la cirugía en cuanto a resolución de comorbilidades (162) y otros que respaldan el aporte de vitamina D con la única finalidad de tener niveles aceptables sin buscar asociación con el SM o sus componentes.

Así, *Goldner et al.* (165) y *Stein et al.* (210) suplementan a pacientes obesos mórbidos que serán sometidos a BPG con altas dosis de vitamina D. El primero de ellos, aunque realiza un ensayo clínico randomizado y aleatorizado comparando diferentes dosis postoperatorias, concluye que es difícil determinar que parte de la hipovitaminosis D se debe a la condición basal asociada a la obesidad y que parte se debe al mecanismo de la cirugía, por lo que propone normalizar los niveles preoperatorios para así evaluar la dosis postoperatoria más adecuada (165). El segundo caso se trata de un ensayo clínico de tipo piloto en donde a 27 pacientes candidatos a CB con niveles < a 25 ng/ml se les suplementó con 8.000 UI de colecalciferol o con 50.000 UI de ergocalciferol, semanalmente durante 8 semanas, distribuidos de forma aleatorizada y randomizada, objetivando que la suplementación preoperatoria con cualquiera de los 2 compuestos fué eficaz para elevar los niveles de vitamina D aunque el colecalciferol parecía ser más efectivo en descender los niveles de PTH (210).

En ambos estudios se concluye que es importante corregir los niveles preoperatorios de vitamina D previos a la cirugía y que hacen falta más estudios para establecer la dosis preoperatoria y por consiguiente postoperatoria.

En esta misma línea *Carlin et al.* (195) ya señalaba anteriormente que había que monitorizar los niveles de vitamina D de los pacientes candidatos a CB y en consiguiente reponerlos, ya que dicho déficit influía en la salud del hueso.

Así pues a pesar de haber varios estudios en la literatura que apoyan la suplementación con vitamina D, con la finalidad de corregir los niveles y mejorar la salud en general de los pacientes, dicha suplementación no se ha determinado con exactitud debido, fundamentalmente, a la causa multifactorial del déficit de vitamina D en la CB.

Se sabe que el déficit es causado en parte por los bajos niveles de esta vitamina en el periodo preoperatorio, por el efecto de la cirugía en sí (componente malabsortivo, tránsito rápido...) (196) y también por la restricción dietética en los primeros meses postoperatorios. Por todo ello incluso con altas dosis de vitamina D puede ser difícil normalizar los niveles de la misma tras la CB.

Creemos que es fundamental normalizar los niveles de vitamina D en el período preoperatorio para que se puedan corregir y mantener más eficazmente tras la cirugía, al igual que nuestros datos presentados en la cohorte 2, siendo la media de 35 ng/ml y manteniéndose tras los 12 meses de la misma en 33 ng/ml, independientemente de la técnica empleada. Sin embargo en la cohorte 1, no suplementada con altas dosis, encontramos que tras la cirugía los niveles tienen una media de 21 ng/ml, persistiendo la condición de deficiencia.

La dosis de colecalciferol administrada (50.000 UI/semana, durante 8 o 12 semanas, seguida de 25.000 UI cada 2 semanas) fue adecuada para elevar los niveles de forma significativa y mantenerlos hasta la cirugía e incluso a los 12 meses, (en nuestro caso de 17 ng/ml, en el análisis basal, a 35 ng/ml en el preoperatorio y a 33 ng/ml a los 12 meses).

En consonancia con lo anterior, *Nelson et al.*, administrando una dosis preoperatoria de 50.000 UI de vitamina D₂ o ergocalciferol semanales hasta después del año de la cirugía, evidenció que sólo había déficit de dicha vitamina

en un 6% tras el BPG, partiendo de un porcentaje basal del 87% con valores de menos de 30 ng/ml y del 54% con menos de 20 ng/ml (148).

Hemos de resaltar que aunque algunos pacientes, hasta un 29%, precisaron de 2 ciclos de tratamiento con el colecalciferol, es decir hasta 12 semanas de tratamiento con 50.000 UI/semana, todos ellos presentaron niveles por encima de 30 ng/ml antes de la intervención quirúrgica.

6.2.3.2- Complicaciones de la suplementación preoperatoria.

En cuanto a las complicaciones del tratamiento, aunque hemos detectado casos de hipercalciuria hasta en un 45%, ésta ha sido asintomática y ha permitido a todos los pacientes completar el tratamiento con éxito. Dicha complicación está registrada en la ficha técnica del producto con una incidencia de hasta 1%, cifra muy inferior a la hallada en nuestro estudio. No hubo ninguna otra complicación derivada del tratamiento.

Por todo ello creemos que es una dosis segura y eficaz para administrar de forma preoperatoria a todos los pacientes obesos mórbidos candidatos a CB que presenten déficit de vitamina D. Estos datos son apoyados por estudios como el de *Nelson et al.* (148) y las últimas guías de recomendaciones en el paciente candidato a CB (106).

6.2.3.3- Suplementación postoperatoria.

Algunos estudios, *Vix et al.* (208) y *Gehrer et al.* (211) que comparan los niveles de vitamina D después de la GT vs BPG, destacan que a los 12 meses existe una mejora de los niveles de la vitamina tras la GT pero no tras el BPG. En el ensayo clínico de Vix se suplementaba de forma pre y postoperatoria a todos los pacientes con hipovitaminosis D (niveles < a 24 ng/ml) con 100.000 UI de colecalciferol al mes hasta la normalización de los mismos, mientras que en el estudio prospectivo de Gehrer se trataba la hipovitaminosis con 300.000 UI cada 3 meses y el hiperparatiroidismo con normovitaminosis con 500 mg de gluconato cálcico + 400 UI dos veces al día.

De hecho aunque en un principio puede parecer que la incidencia de hipovitaminosis tras el BPG debe de ser más frecuente, debido a que se trata de un procedimiento mixto con cierto componente malabsortivo, añadido al restrictivo, hay estudios que señalan que dosis menores a 1.000 UI/día son insuficientes para elevar los niveles de vitamina D por encima de 20 ng/ml, tras procedimientos restrictivos (170,171,212), comparando las necesidades de suplementación al BPG.

En consonancia con ello, **Moizé et al.** (168) en un estudio prospectivo realizado sobre 355 pacientes de la zona del Mediterráneo, con un seguimiento a 5 años, reporta que no existen diferencias significativas ni preoperatoria ni postoperatoriamente en cuestión de deficiencias nutricionales, entre los pacientes sometidos a BPG y los sometidos a GT, por lo que los regímenes de suplementación deberían ser iguales para ambos procedimientos. Otros autores **Vilarrasa et al.** (169) y **Moore et al.** (152), tampoco hayan diferencias estadísticamente significativas entre ambas técnicas tras la suplementación, aunque la dosis empleada es variable, siendo de 800-1.200 UI/día en el primer caso y de 2.000 UI/día + 1.500 de calcio en el segundo.

Nuestros resultados son similares a los descritos, ya que los pacientes no presentaron diferencias significativas por técnica a los 12 meses de la cirugía, en cada cohorte, respectivamente. De hecho en la cohorte 1 de nuestro estudio la proporción de pacientes con cifras menores de 20 ng/ml fue similar tras ambas técnicas y en la cohorte 2 solo un paciente sometido a GT presentó niveles por debajo de 20 ng/ml destacando que aunque mejoró preoperatoriamente con la suplementación, a los 12 meses persistía con niveles de deficiencia al igual que al inicio del estudio.

En cuanto a la dosis para la suplementación postoperatoria hay estudios que han empleado unas 2.000 UI al día + 1.500 mg de citrato cálcico (152,165,194), similar a la dosis empleada en nuestro estudio. Sin embargo estudios como el de **Moore et al.** que compara la eficacia de dicha suplementación tras BPG y GT, a los 3 meses, comprueba que aunque hay mejoría de los niveles de vitamina D sin diferencias por técnica, en pacientes con

déficit severo de vitamina D sería beneficioso la suplementación postoperatoria con dosis más elevadas (152).

Las últimas guías [(Guía Clínica de la Asociación Americana Clínica de Endocrinólogos, la Sociedad de la Obesidad y la Sociedad Americana de Cirugía Bariátrica y Metabólica (2008 y 2013)] recomiendan 3.000 UI + 1.500 mg citrato cálcico como mínimo, por día para obtener unos niveles adecuados de 25(OH)D (> 30 ng/ml) bien sea tras BPG o tras GT (106,163). Por ello es lógico pensar que una dosis adecuada postoperatoria oscila entre 2.000 UI - 3.000 UI al día para mantener los niveles normales de vitamina D alcanzados con la suplementación preoperatoria.

En nuestro caso hemos empleado 2.000 UI de colecalciferol + 1.200 mg de carbonato cálcico en ambas cohortes, ya que era lo estandarizado y administrado desde hace años en nuestro protocolo y no lo cambiamos en la cohorte 2 para no distorsionar los resultados al compararlos con la cohorte 1. Hemos preferido el carbonato cálcico al citrato cálcico debido a que es más fácilmente disponible en comprimidos masticables o bucodispensables y así mejor tolerados por el paciente en los primeros meses postoperatorios (16). Además esta sal está más disponible en nuestro medio.

En cada cohorte, más definido en la 2, hay abandonos del tratamiento postoperatorio bien por mala tolerancia, bien por indisciplina del paciente durante los 12 meses ó bien por asociación a complicaciones como el cólico renoureteral.

6.3- EVOLUCIÓN DE COMORBILIDADES.

6.3.1- Resolución y mejoría de comorbilidades por cohorte estudiada.

En lo que respecta a la resolución de las comorbilidades hay que tener presente los criterios de remisión empleados. Así en nuestro caso hemos

analizado la resolución total de las comorbilidades, la resolución parcial y la mejora de las mismas.

Teniendo en cuenta esta premisa la resolución total de la DM2 estuvo alrededor del 80% (77,3%-80%) lo cual está en consonancia con la literatura reportada (110,117,123). La resolución del SM aunque fue alta (82,8%-87,5%) e incluso algo superior a la serie de **Vidal et al.** (117) que estaba por debajo del 70%, fue inferior a estudios previos como el de **Lee et al.** (114) que presentaba cifras del 98,4% tras el BPG y al de **Iannelli et al.** (144) que reporta una remisión completa del SM al año del BPG.

Por otro lado la HTA y la DL muestran resultados más pobres aunque se sitúan por encima del 50%. En el caso de la resolución de la HTA la literatura muestra resultados muy superiores, destacando **Boza et al.** (121) con un 80,5-92,3% según técnica, **Higa et al.** (120) con 87% y **Mingrone et al.** (87) con cifras entre el 80-85%. En el caso de la resolución de la DL los estudios muestran cifras muy dispares en función de que se analice la normalización de los niveles de TG o los de colesterol HDL, en el primer caso la resolución llega hasta el 85,5% (**Vidal et al.** (117)) y 80% (**Brethauer et al.** (125)) y en el segundo caso las cifras son 68% (125).

En definitiva, mientras que en la cohorte 2 obtuvimos resultados significativamente mejores en cuanto a la resolución de la DM2, de la DL y del SM, no fue así en lo referente a la resolución de la HTA.

Llegados a este punto podemos decir que en la cohorte suplementada, donde los niveles de vitamina D eran significativamente mejores que en la cohorte 1, los pacientes resolvían con más éxito sus comorbilidades tras la cirugía, salvo para el caso de la HTA. Sin embargo este dato se corregía cuando analizábamos los porcentajes de mejoría de las comorbilidades, donde era la HTA la que aumentaba significativamente en la cohorte 2 con respecto a la cohorte 1.

En cuanto al porcentaje de resolución de las comorbilidades un metanálisis publicado por **Chang et al.** en 2014, con una media de seguimiento a

los 2 años, reportaba una tasa de resolución de la DM2 del 92% (85%-97%) en estudios que englobaban revisiones sistemáticas y metanálisis de estudios relevantes recientes y del 86% (79%-92%) en estudios observacionales. Con respecto a la resolución de la HTA fue del 75% (62%-86%) en los primeros estudios y del 74% (67%-81%) en los observacionales. Y para la dislipemia fue del 76% (56%-91%) y del 68% (58%-77%), respectivamente (90).

Como podemos ver, nuestros resultados son comparables a los de estudios observacionales recogidos en el metanálisis de Chang, con la salvedad de que el porcentaje de resolución para la HTA es inferior y para el SM es muy superior.

Si analizamos nuestros datos por técnica quirúrgica aplicada, no obtenemos diferencias significativas, ni por cohorte ni por cirugía realizada, en cuanto a la resolución de las comorbilidades, por lo que deducimos que el BPG y la GT se comportan con igual eficacia.

En cuanto a la resolución de cada una de ellas por técnica empleada, llama la atención que en la cohorte 2 tras la GT observamos cifras discretamente superiores al BPG en cuanto a la resolución de la HTA y del SM (70% y 92%, respectivamente frente al 59% y 80% tras el BPG) pero sin diferencias significativas.

Presentamos resultados comparables a otros autores como **Vidal et al.** (117) que al año de la cirugía reporta las siguientes tasas de resolución de los componentes del SM, según técnica, tras GT (66,7% DM2, 50% colesterol HDL, 80% TG, 50% HTA) tras BPG (65% DM2, 50% col HDL, 88,5 TG, 50% HTA). Sin diferencias significativas entre ambas técnicas. Otros autores como **Zhang et al.** (94) y **Vix et al.** (89) tampoco observan diferencias significativas en la resolución de las comorbilidades al año de la cirugía, al comparar las dos técnicas, salvo una discreta mejora del perfil glicémico tras el BPG.

Si analizamos los resultados en cuanto a la resolución del SM hayamos diferencias notorias con respecto a otros autores como **Nora et al.** (65) que analizó la resolución del SM a los 6, 12, 24 y 36 meses encontrando una mejora

del SM a los 12 meses tras BPG del 69,7%, con valores decrecientes en los siguientes controles. En este sentido *Martini et al.* (63) reportó una resolución del SM del 75,8% tras un año del BPG. En nuestro caso tras el BPG en ambas cohortes reflejamos valores de resolución del SM por encima del 80%, siendo hasta del 92% tras la GT en la cohorte 2. En consonancia con esto último hayamos publicaciones como la de *Desiderio et al.* (95) que con una muestra pequeña de unos 23 pacientes con SM encontró una resolución al año de GT de hasta el 95,65%, es decir 22 de ellos.

Otros autores como *Lee et al.* (114) reportan cifras de resolución de SM altas aunque comparan otra técnica además del BPG que no es la GT. Así en una serie de 645 pacientes sometidos a BGA y BPG, analiza al año los resultados y presenta una resolución del SM del 95,6%, de unos 337 (52,2%) afectados basalmente, no hallando diferencias por técnica. A favor del BPG, *Iannelli et al.* (130) sobre un amuestra de 22 sujetos con SM, reporta una resolución completa en el grupo del BPG frente al 66% tras la GT.

La variabilidad de cada estudio se puede deber a los criterios empleados para definir el SM, a la severidad del mismo y a la incidencia preoperatoria de dicho síndrome.

6.4- PREVALENCIA Y EVOLUCIÓN DEL SÍNDROME METABÓLICO.

6.4.1- Características basales y a los 12 meses de la población global.

Tras analizar y comparar los 2 grupos de estudio, observamos que la suplementación preoperatoria con altas dosis de colecalciferol fue eficaz para mejorar el estatus preoperatorio y postoperatorio de vitamina D. También encontramos una mayor resolución de las comorbilidades en el grupo suplementado, en comparación con el no suplementado. Entre ellas cabe destacar la alta tasa de resolución del SM en la cohorte 2.

Para analizar que variables influyen en esa mejora del SM, analizamos al global de la población de estudio, en función de la presencia o no de SM.

De esta forma sobre una serie de 77 sujetos encontramos 45 pacientes afectados de SM antes de la cirugía, es decir una incidencia del 58,44%. Cifra ligeramente superior a la reportada por otros autores que suele estar en torno al 50% (114,188). Observamos que tras 12 meses de cirugía existe una mejora significativa del peso, del IMC y de los parámetros analíticos y clínicos relacionados con el SM. El único dato que no presenta mejoría significativa, es el nivel de colesterol HDL.

Este enfoque del estudio tiene sus antecedentes en otros similares como el de *Batsis et al.* (116), el de *Lee et al.* (114) y el de *Martini et al.* (63), todos clasifican a la población en dos grupos en función de la presencia o no de SM, analizando las características basales y a los 12 meses postoperatorios, para determinar los posibles factores que están involucrados en la persistencia del SM tras la cirugía.

Al analizar los grupos de estudio en función de la presencia o no de SM de forma basal, encontramos que los 21 pacientes con SM sometidos a BPG (53,33%) y los 24 sometidos GT (46,66%) tuvieron una respuesta similar en cuanto a la resolución del SM, sin diferencias significativas; por lo que teorizamos que ambas técnicas fueron eficaces en la remisión del SM. Dato similar a los hallazgos del metanálisis de *Wang et al.* (146).

6.4.2- Características basales de pacientes afectados de síndrome metabólico.

Clasificando la muestra global en pacientes con o sin SM, encontramos que los factores más asociados a la presencia de dicho síndrome fueron una mayor *edad*, niveles más elevados de *colesterol total* y de *TG* y más bajos de *vitamina D*. De ellos solo los dos últimos presentaron una asociación estadísticamente significativa.

Sin embargo otros autores como *Lee et al.* (114) que analizaron a 645 pacientes antes y tras el año de CB, encontrando basalmente un 52,2% de obesos

afectos de SM, determinaron que existe una relación estadísticamente significativa no solo con los TG elevados sino también con la edad y el colesterol total, además de otros como las cifras de tensión arterial elevadas (sistólica y diastólica), la glucemia alterada, bajo nivel de HDL y elevación de transaminasas.

6.4.2.1- Factores asociados a la presencia de SM.

El análisis multivariante entre los factores antes asociados a la presencia de SM, hipovitaminosis D e hipertrigliceridemia, revela que únicamente los niveles elevados de TG se relacionan independientemente con la presencia del SM en la población global.

Esta asociación es esperable, ya que el componente del SM que mayor porcentaje representaba era la DL, en hasta un 72%, lo cual se podría explicar por la influencia de estos lípidos en la presencia de la resistencia insulínica propia del SM (71).

6.4.3- Factores asociados a la persistencia del SM tras la cirugía.

Tras 12 meses de la cirugía observamos que la incidencia del SM es del 9,1%, frente a los 58,44% iniciales. Dichos pacientes son los que, previo a la intervención quirúrgica presentaban SM, y tras la misma siguen estando afectados por lo cual se les puede catalogar de “no respondedores”. En la búsqueda de factores que pudieran explicar las diferencias encontradas en la respuesta terapéutica, se efectuaron análisis univariados entre los factores predisponentes del SM como la edad, el peso, las variaciones en el peso, los niveles plasmáticos de TG, HDL, glucemia, HbA1c, etc.

De tal manera que entre los factores que influyeron de forma significativa, encontramos a una mayor edad, a bajo PEIMCP, glucemia y HbA1c basales elevadas, un alto valor de PTH a los 12 meses y bajos niveles de vitamina D persistentes tras la cirugía.

Estudios previos han hallado como responsable de la no remisión de la DM2 a los pacientes más añosos (131,132,139), por lo que podemos deducir que

también influiría en la no remisión del SM por ser la DM2 uno de sus componentes más relevantes. Un estudio reciente realizado por **Montastier et al.** (127) que compara 3 grupos de pacientes tras BPG, según su edad, muestra mejores resultados de remisión de comorbilidades como la DM2, la HTA y el SAOS en el grupo de sujetos < de 40 años en comparación con el grupo de ≥ 60 , siendo las diferencias estadísticamente significativas. Así pues la edad se ha postulado como un factor de no remisión de la DM2.

Sin embargo esta variable está muy relacionada con otro factor que también se ha asociado en la literatura a un mal pronóstico en cuanto a la resolución de la DM2, como es una larga historia natural de diabetes. Es lógico pensar que los pacientes diabéticos más añosos serán los que más tiempo lleven con la enfermedad. En este sentido existen diferentes estudios que asocian la duración de la DM2 a la no remisión de la misma tras la cirugía (110,135,138,139) definiendo alguno de ellos un mal pronóstico en cuanto a la resolución o recidiva de la misma cuando transcurren más de 5 años desde el comienzo de la enfermedad (110,125,135).

El uso prolongado de insulina y una glucemia y HbA1c basales alteradas, están muy relacionadas entre sí y varios autores las han asociado con la persistencia de la DM2 (128,139,141) y del SM (63,110,116,140), al igual que nuestro estudio. Es lógico pensar que la severidad de la enfermedad determinada por un mal control de la misma, mostrando una HbA1c y una glucemia basales elevadas, precise de un tratamiento más agresivo, con el uso de insulina, condicionando una peor respuesta tras la cirugía.

Por otro lado una escasa pérdida ponderal tras la cirugía, también ha sido documentada por algunos autores como la responsable de una mala respuesta para la resolución de la DM2 (110,131,132,134) y el SM (63,110,116,140). Dichos estudios mostraban una menor pérdida de peso en el grupo de pacientes donde persistía la enfermedad tras la cirugía. Al igual que nosotros **Martini et al.** (63) determinaba que es el escaso PEIMCP, concretamente, el que se asociaba con la no remisión del SM. Así sabemos que tras la cirugía se produce una importante pérdida de peso y una disminución de los depósitos grasos, lo que

conlleva unos cambios que influyen en la fisiopatología del SM. Estos incluyen unos niveles reducidos de leptina y grhulina, aumento de adiponectina, mejora en la sensibilidad a la insulina, reducción del recambio de ácidos grasos, disminución de la inflamación sistémica y mejora de la función endotelial (213). Por todo ello podemos inferir que la pérdida de peso influye en la resolución del SM.

Además de los factores antes expuestos, hemos encontrado una relación estadísticamente significativa entre los pacientes no respondedores y los niveles de vitamina D y de PTH a los 12 meses de la cirugía. Ambos factores están a su vez relacionados ya que una disminución de los niveles de vitamina D conllevaría una disminución de la absorción de calcio y por lo tanto un aumento de la liberación de PTH para mantener la homeostasis del calcio. Por otro lado, se ha relacionado esta hormona con componentes del SM, mediante la estimulación de la lipogénesis e inhibición de la lipólisis (17,32,79-81).

6.4.3.1- Identificación de factores predictores de no remisión.

Revisando la literatura encontramos como otros autores han analizado los factores que influyen en la no resolución del SM o sus componentes, tras la CB.

Batsis et al. (116) en su estudio retrospectivo de 143 pacientes afectos de SM sometidos a BPG, compara los respondedores (N=98) con los no respondedores (N=45) al año de la cirugía, determinando que los factores predictores de persistencia de SM son la edad, el IMC basal, bajo PEPP, altos niveles basales séricos de TG y de glucosa, la prevalencia de DM2 y uso de IECAs. En concreto el PEPP fue altamente significativo predictor de no remisión, al año de la cirugía de BPG. Aunque el estudio es con un seguimiento a más de 3 años, al año ya se observaba éste dato.

Martini et al. (63) en una población de 221 pacientes, con 91 afectos de SM, sometidos a BPG presentan una tasa de remisión del síndrome del 75,8% al año de la cirugía y determina que los factores asociados a la no resolución del cuadro son los niveles basales de TG, los marcadores del metabolismo de la

glucosa (glucemia basal, HbA1c, DM2) y PEIMCP. Siendo todos ellos factores independientes predictores de no remisión del SM tras el año de la cirugía.

En nuestro estudio hemos determinado que un déficit de vitamina D mantenido tras la cirugía se relaciona significativamente con la persistencia del SM.

A lo largo de la literatura, se han realizado numerosos estudios observacionales (46–51,155) y de intervención (54,83,156,160) en los que se han relacionado la hipovitaminosis D con el desarrollo de SM o alguno de sus componentes, postulándose diferentes mecanismos de asociación. Así, el déficit de vitamina D, influye en la DL a través de la PTH aumentando la lipogénesis y disminuyendo la lipólisis (17,32,79–81), o asociándose a una disminución del colesterol HDL (56) que a su vez contribuiría a un descenso de la adiponectina, íntimamente relacionada con la obesidad y el SM (30,214). Por otro lado se ha relacionado también con una alteración de la función endotelial, lo cual contribuiría a un aumento de la tensión arterial (17) y con un riesgo mayor de presentar DM2 en sujetos de riesgo (46–51,155), relacionándose el aumento de vitamina D con una mejora de las células β pancreáticas (54,156), al aumentar la secreción de insulina, y con una estimulación de los receptores de insulina (6,13,52,53).

Por todo ello es lógico pensar que unos niveles bajos de vitamina D se asocien con la persistencia del SM. **Botella- Carretero et al.** (193) defendía que el déficit de vitamina D es más prevalente de forma significativa en obesos mórbidos con SM.

Sin embargo existen pocos estudios que analicen la influencia de los niveles de vitamina D en la resolución del SM o sus componentes tras la cirugía. Así encontramos que **Carlin et al.** (162) en 2008 publica un estudio que podemos considerar el antecesor al nuestro en cuanto a la línea de trabajo, ya que analiza los factores que influyen en la mejora de la HTA tras 1 año de la cirugía de BPG, hallando que los pacientes con vitamina D < de 20 ng/ml tenían menor tasa de resolución de HTA y los datos eran significativos.

En nuestra población de estudio tras cruzar en un análisis multivariante las variables que podrían influir en la resolución del SM, al año de la cirugía encontramos que los niveles de vitamina D son los que influyen en dicha resolución, de manera independiente. Por lo tanto la hipovitaminosis D se comporta como factor predictor de no remisión, del proceso en estudio que es el SM, tras un año de la CB.

7.- CONCLUSIONES.

7.1-CONCLUSIONES.

Tras la realización de este estudio se puede concluir que la hipótesis de trabajo, en lo referente al papel de la suplementación con colecalciferol en la resolución del SM en los pacientes obesos mórbidos tras un año de la cirugía bariátrica, es afirmativa. Por un lado los resultados de resolución del SM y de sus componentes es significativamente mejor en la cohorte suplementada y por otro la hipovitaminosis D se comporta como factor independiente de no remisión de SM al año de la cirugía.

La incidencia de hipovitaminosis D en la población de obesos mórbidos es muy elevada, habiendo una insuficiencia de vitamina D (< 30 ng/ml) en todos ellos y una deficiencia (< 20 ng/ml) hasta en un 68%.

No encontramos asociación estadística entre los factores relacionados con el déficit de vitamina D, como las horas de exposición solar, la dieta, la raza y la estación del año, y sus niveles plasmáticos.

La relación entre la hipovitaminosis D y las diferentes comorbilidades mostró una tendencia a la significación con respecto al SM.

Existe una asociación inversa entre la hipovitaminosis D y el IMC. No hallando relación con otros parámetros antropométricos.

Tanto el BPG como la GT se comportan de forma similar en cuanto a la pérdida de peso y a la resolución de comorbilidades, al año de la intervención, sin diferencias significativas entre ellas. Por lo que se consideran igual de eficaces, obteniendo resultados similares e incluso ligeramente mejores a la literatura consultada y cumpliendo los estándares de calidad recomendados.

Altas dosis de vitamina D (50.000 UI/semana durante 8 semanas y 25.000 UI/cada 2 semanas de mantenimiento) son necesarias en el preoperatorio de la CB para mantener niveles saludables de dicha vitamina tras la cirugía.

Se ha demostrado que a pesar de las complicaciones presentadas, son dosis seguras.

8.- LIMITACIONES DEL ESTUDIO.

En cuanto a la limitación del estudio podemos destacar las propias de todo estudio retrospectivo como es el porcentaje de variables “missing”. Así en la cohorte 1 hubo un porcentaje mayor al no poder supervisar la realización de todas las pruebas, no haciéndose todas las determinaciones requeridas. Sin embargo esto se compensa con una muestra poblacional mayor con respecto a la cohorte 2.

En el estudio prospectivo, el seguimiento hasta el año postoperatorio retrasaba la obtención de los resultados.

Por otro lado un seguimiento a más largo plazo hubiera podido mejorar los resultados obtenidos.

9.- GLOSARIO.

9.1- ABREVIATURAS.

AA	ASA AFERENTE
ABP	ASA BILIOPANCREÁTICA
AC	ASA COMÚN
AGL	ÁCIDOS GRASOS LIBRES
ASMBS	SOCIEDAD AMERICANA DE CIRUGÍA BARIÁTRICA Y METABÓLICA
BGA	BANDA GÁSTRICA AJUSTABLE
BPG	BYPASS GÁSTRICO
CB	CIRUGÍA BARIÁTRICA
CT	COLESTEROL TOTAL
DBP (proteína)	PROTEÍNA DE UNIÓN DE LA VITAMINA D
DBP (técnica quirúrgica)	DERIVACIÓN BILIOPANCREÁTICA
DBP-CD	DERIVACIÓN BILIOPANCREÁTICA CON CRUCE DUODENAL
DL	DISLIPEMIA
DM2	DIABETES MELLITUS TIPO 2
EPA-SP	ESTUDIO POSTAUTORIZACIÓN DE SEGUIMIENTO PROSPECTIVO
Fr	FRENCH
FGF-23	FACTOR 23 DE CRECIMIENTO DE FIBROBLASTOS
GIP	PÉPTIDO GASTROINTESTINAL
GLP-1	GLUCAGON LIKE PÉPTIDO-1
GT	GASTRECTOMÍA TUBULAR
GVA	GASTROPLASTIA VERTICAL ANILLADA
HBA1C	HEMOGLOBINA GLICOSILADA
HCS	HOSPITAL COSTA DEL SOL
HDL	LIPOPROTEÍNA DE ALTA DENSIDAD
HOMA	HOMEOSTASIS MODEL ASSESSMENT OF INSULIN RESISTENCE
HTA	HIPERTENSIÓN ARTERIAL
IAM	INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO
IECAs	INHIBIDORES DE ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA
IL-6	INTERLEUQUINA 6
IMC	ÍNDICE DE MASA CORPORAL

LDL_____ LIPOPROTEINA DE BAJA DENSIDAD
LPL_____ LIPOPROTEÍNLIPASA
MED_____ DOSIS DE ERITEMA MÍNIMO
OM_____ OBESIDAD MÓRBIDA
OMS_____ ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD
PA_____ PERÍMETRO ABDOMINAL
PCR_____ PROTEINA C REACTIVA
PEPP_____ PORCENTAJE DE EXCESO DE PESO PERDIDO
PEIMCP_____ PORCENTAJE DE EXCESO DE IMC PERDIDO
PTH_____ PARATHORMONA u HORMONA PARATIROIDEA
PTPP_____ PORCENTAJE TOTAL DE PESO PERDIDO
PYY_____ PÉPTIDO YY
QUICKI_____ QUANTITATIVE INSULIN SENSITIVITY CHECK INDEX
R_____ RESERVORIO
SADI_____ SINGLE ANASTOMOSIS DUODENOILEAL
SAOS_____ SÍNDROME D APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO
SECO_____ SOCIEDAD ESPAÑOLA DE CIRUGÍA DE LA OBESIDAD
SEEDO_____ SOCIEDAD ESPAÑOLA PARA ESTUDIO DE LA OBESIDAD
SM_____ SÍNDROME METABÓLICO
TG_____ TRIGLICÉRIDOS
TNF- α _____ FACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA
UVB_____ ULTRAVIOLETA B
VDR_____ RECEPTORES DE VITAMINA D

9.2- PALABRAS CLAVE.

Vitamina D, Colecalciferol, Síndrome Metabólico, Diabetes Mellitus tipo 2, Hipertensión arterial, Dislipemia, Cirugía Bariátrica, Bypass gástrico, Gastrectomía tubular.

10.- BIBLIOGRAFÍA.

10.1- BIBLIOGRAFÍA.

1. DeLuca HF. Vitamin D: Historical Overview. In: Litwack G, editor. *Vitamins & Hormones*. Elsevier; 2016. p. 1–20.
2. Masvidal Aliberch RM, Ortigosa Gómez S, Baraza Mendoza MC, Garcia-Algar O. Vitamin D: pathophysiology and clinical applicability in paediatrics. *An Pediatr Barc Spain* 2003. 2012 Oct;77(4):279.e1-279.e10.
3. A. W. Normann. Vitaminas Liposolubles. Vitamina D. In: *Conocimientos actuales sobre nutrición*. 8ª edición. Washington, DC: Organización Panamericana de la Salud.; 2003. p. 159–69.
4. J. Flórez JGM. Farmacología del calcio y fósforo y de su regulación. In: *Farmacología humana*. 2ª edición. Barcelona: Masson-Salvat; p. 872–3.
5. Ferder M, Inserra F, Manucha W, Ferder L. The world pandemic of vitamin D deficiency could possibly be explained by cellular inflammatory response activity induced by the renin-angiotensin system. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2013 Jun 1;304(11):C1027-1039.
6. Wang C. Role of vitamin d in cardiometabolic diseases. *J Diabetes Res*. 2013;2013:243934.
7. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D* [Internet]. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011 [cited 2016 Apr 10]. (The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56070/>
8. Alshahrani F, Aljohani N. Vitamin d: deficiency, sufficiency and toxicity. *Nutrients*. 2013;5(9):3605–16.

9. Pilz S, Tomaschitz A, März W, Drechsler C, Ritz E, Zittermann A, et al. Vitamin D, cardiovascular disease and mortality. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011 Nov;75(5):575–84.
10. Zhang R, Naughton DP. Vitamin D in health and disease: Current perspectives. *Nutr J*. 2010 Dec 8;9:65.
11. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007 Jul 19;357(3):266–81.
12. Sentinelli F, Bertocchini L, Barchetta I, Capoccia D, Incani M, Pani MG, et al. The vitamin D receptor (VDR) gene rs11568820 variant is associated with type 2 diabetes and impaired insulin secretion in Italian adult subjects, and associates with increased cardio-metabolic risk in children. *Nutr Metab Cardiovasc Dis NMCD*. 2016 May;26(5):407–13.
13. Alkharfy KM, Al-Daghri NM, Yakout SM, Ahmed M. Calcitriol attenuates weight-related systemic inflammation and ultrastructural changes in the liver in a rodent model. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2013 Jan;112(1):42–9.
14. Pilz S, Kienreich K, Rutters F, de Jongh R, van Ballegooijen AJ, Grübler M, et al. Role of vitamin D in the development of insulin resistance and type 2 diabetes. *Curr Diab Rep*. 2013 Apr;13(2):261–70.
15. Lorenzo J, Boente R, Sas Fojón M. Vitamin D deficiency and obesity. *Endocrinol Nutr Órgano Soc Esp Endocrinol Nutr*. 2012 Jul;59(6):401–2.
16. Bacci V, Silecchia G. Vitamin D status and supplementation in morbid obesity before and after bariatric surgery. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010 Dec;4(6):781–94.
17. Earthman CP, Beckman LM, Masodkar K, Sibley SD. The link between obesity and low circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations: considerations and implications. *Int J Obes* 2005. 2012 Mar;36(3):387–96.
18. Weisman Y. Vitamin D deficiency and insufficiency. *Isr Med Assoc J IMAJ*.

2013 Jul;15(7):377-8.

19. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Stuck AE, Staehelin HB, Orav EJ, et al. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2009 Mar 23;169(6):551-61.

20. Orwoll E, Nielson CM, Marshall LM, Lambert L, Holton KF, Hoffman AR, et al. Vitamin D deficiency in older men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Apr;94(4):1214-22.

21. Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *BMJ.* 2003 Mar 1;326(7387):469.

22. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jan;96(1):53-8.

23. Gagnon C, Lu ZX, Magliano DJ, Dunstan DW, Shaw JE, Zimmet PZ, et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D is associated with increased risk of the development of the metabolic syndrome at five years: results from a national, population-based prospective study (The Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study: AusDiab). *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Jun;97(6):1953-61.

24. Moy F-M, Bulgiba A. High prevalence of vitamin D insufficiency and its association with obesity and metabolic syndrome among Malay adults in Kuala Lumpur, Malaysia. *BMC Public Health.* 2011;11:735.

25. Personne V, Partouche H, Souberbielle J-C. Vitamin D insufficiency and deficiency: Epidemiology, measurement, prevention and treatment. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. 2013 Sep 16; 42(10):1334-42

26. Norman AW, Bouillon R, Whiting SJ, Vieth R, Lips P. 13th Workshop

consensus for vitamin D nutritional guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007 Mar;103(3-5):204-5.

27. Challoumas D. Vitamin D supplementation and lipid profile: what does the best available evidence show? *Atherosclerosis.* 2014 Jul;235(1):130-9.

28. González-Parra E, Egido J. Vitamin D, metabolic syndrome and diabetes mellitus. *Med Clínica.* 2014 Jun 6;142(11):493-6.

29. Hilger J, Friedel A, Herr R, Rausch T, Roos F, Wahl DA, et al. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *Br J Nutr.* 2014 Jan 14;111(1):23-45.

30. Cheng K-H, Huang S-P, Huang C-N, Lee Y-C, Chu C-S, Chang C-F, et al. The impact of estradiol and 1,25(OH)₂D₃ on metabolic syndrome in middle-aged Taiwanese males. *PloS One.* 2013;8(3):e60295.

31. Kayaniyil S, Vieth R, Harris SB, Retnakaran R, Knight JA, Gerstein HC, et al. Association of 25(OH)D and PTH with metabolic syndrome and its traditional and nontraditional components. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jan;96(1):168-75.

32. Grineva EN, Karonova T, Micheeva E, Belyaeva O, Nikitina IL. Vitamin D deficiency is a risk factor for obesity and diabetes type 2 in women at late reproductive age. *Aging.* 2013 Jul;5(7):575-81.

33. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med.* 2004 Jun 3;350(23):2362-74.

34. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009 Oct 20;120(16):1640-5.

35. Bell NH, Epstein S, Greene A, Shary J, Oexmann MJ, Shaw S. Evidence for alteration of the vitamin D-endocrine system in obese subjects. *J Clin Invest.* 1985 Jul;76(1):370-3.
36. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Jun;92(6):2017-29.
37. Forouhi NG, Luan J 'an, Cooper A, Boucher BJ, Wareham NJ. Baseline serum 25-hydroxy vitamin d is predictive of future glycemic status and insulin resistance: the Medical Research Council Ely Prospective Study 1990-2000. *Diabetes.* 2008 Oct;57(10):2619-25.
38. Hyppönen E, Boucher BJ, Berry DJ, Power C. 25-hydroxyvitamin D, IGF-1, and metabolic syndrome at 45 years of age: a cross-sectional study in the 1958 British Birth Cohort. *Diabetes.* 2008 Feb;57(2):298-305.
39. Barchetta I, De Bernardinis M, Capoccia D, Baroni MG, Fontana M, Fraioli A, et al. Hypovitaminosis D is independently associated with metabolic syndrome in obese patients. *PloS One.* 2013;8(7):e68689.
40. Oosterwerff MM, Eekhoff EMW, Heymans MW, Lips P, van Schoor NM. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and the metabolic syndrome in older persons: a population-based study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011 Nov;75(5):608-13.
41. Parker J, Hashmi O, Dutton D, Mavrodaris A, Stranges S, Kandala N-B, et al. Levels of vitamin D and cardiometabolic disorders: systematic review and meta-analysis. *Maturitas.* 2010 Mar;65(3):225-36.
42. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation.* 2008 Jan 29;117(4):503-11.
43. Pittas AG, Chung M, Trikalinos T, Mitri J, Brendel M, Patel K, et al. Systematic review: Vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med.*

2010 Mar 2;152(5):307–14.

44. Thomas GN, ó Hartaigh B, Bosch JA, Pilz S, Loerbroks A, Kleber ME, et al. Vitamin D levels predict all-cause and cardiovascular disease mortality in subjects with the metabolic syndrome: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) Study. *Diabetes Care*. 2012 May;35(5):1158–64.

45. Al-Daghri NM, Alkharfy KM, Al-Othman A, El-Kholie E, Moharram O, Alokail MS, et al. Vitamin D supplementation as an adjuvant therapy for patients with T2DM: an 18-month prospective interventional study. *Cardiovasc Diabetol*. 2012;11(1):85.

46. Gagnon C, Lu ZX, Magliano DJ, Dunstan DW, Shaw JE, Zimmet PZ, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D, calcium intake, and risk of type 2 diabetes after 5 years: results from a national, population-based prospective study (the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle study). *Diabetes Care*. 2011 May;34(5):1133–8.

47. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Li T, Van Dam RM, Willett WC, Manson JE, et al. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care*. 2006 Mar;29(3):650–6.

48. Pittas AG, Sun Q, Manson JE, Dawson-Hughes B, Hu FB. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and risk of incident type 2 diabetes in women. *Diabetes Care*. 2010 Sep;33(9):2021–3.

49. Pittas AG, Nelson J, Mitri J, Hillmann W, Garganta C, Nathan DM, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D and progression to diabetes in patients at risk for diabetes: an ancillary analysis in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care*. 2012 Mar;35(3):565–73.

50. Liu E, Meigs JB, Pittas AG, Economos CD, McKeown NM, Booth SL, et al. Predicted 25-hydroxyvitamin D score and incident type 2 diabetes in the Framingham Offspring Study. *Am J Clin Nutr*. 2010 Jun;91(6):1627–33.

51. Knekt P, Laaksonen M, Mattila C, Härkänen T, Marniemi J, Heliövaara M, et

al. Serum vitamin D and subsequent occurrence of type 2 diabetes. *Epidemiol Camb Mass*. 2008 Sep;19(5):666–71.

52. Kostoglou-Athanassiou I, Athanassiou P, Gkountouvas A, Kaldrymides P. Vitamin D and glycemic control in diabetes mellitus type 2. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2013 Aug;4(4):122–8.

53. Khan H, Kunutsor S, Franco OH, Chowdhury R. Vitamin D, type 2 diabetes and other metabolic outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Proc Nutr Soc*. 2013 Feb;72(1):89–97.

54. Belenchia AM, Tosh AK, Hillman LS, Peterson CA. Correcting vitamin D insufficiency improves insulin sensitivity in obese adolescents: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2013 Apr;97(4):774–81.

55. Saedisomeolia A, Taheri E, Djalali M, Moghadam AM, Qorbani M. Association between serum level of vitamin D and lipid profiles in type 2 diabetic patients in Iran. *J Diabetes Metab Disord*. 2014;13(1):7.

56. Pinelli NR, Jaber LA, Brown MB, Herman WH. Serum 25-hydroxy vitamin d and insulin resistance, metabolic syndrome, and glucose intolerance among Arab Americans. *Diabetes Care*. 2010 Jun;33(6):1373–5.

57. Jorde R, Figenschau Y, Hutchinson M, Emaus N, Grimnes G. High serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with a favorable serum lipid profile. *Eur J Clin Nutr*. 2010 Dec;64(12):1457–64.

58. Ponda MP, Huang X, Odeh MA, Breslow JL, Kaufman HW. Vitamin D may not improve lipid levels: a serial clinical laboratory data study. *Circulation*. 2012 Jul 17;126(3):270–7.

59. J.M. Mugüerza Huguet MDA. Clasificación, epidemiología y fisiopatología de la obesidad. *Cirugía de la Obesidad Mórbida*. 2ª edición. Arán Ediciones, S.L.; 2012. p. 33–42.

60. Gómez-Ambrosi J, Silva C, Galofré JC, Escalada J, Santos S, Millán D, et al.

Body mass index classification misses subjects with increased cardiometabolic risk factors related to elevated adiposity. *Int J Obes* 2005. 2012 Feb;36(2):286–94.

61. Pannu PK, Calton EK, Soares MJ. Calcium and Vitamin D in Obesity and Related Chronic Disease. *Adv Food Nutr Res*. 2016;77:57–100.

62. Zhang Y, Wang J, Ju W, Sun X, Cao Z, Cao Z, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy versus laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity and related comorbidities: a meta-analysis of 21 studies. *Obes Surg*. 2015 Jan;25(1):19–26.

63. Martini F, Anty R, Schneck A-S, Casanova V, Iannelli A, Gugenheim J. Predictors of metabolic syndrome persistence 1 year after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis*. Sep-Oct;11(5):1054-60.

64. Ricci C, Gaeta M, Rausa E, Asti E, Bandera F, Bonavina L. Long-term effects of bariatric surgery on type II diabetes, hypertension and hyperlipidemia: a meta-analysis and meta-regression study with 5-year follow-up. *Obes Surg*. 2015 Mar;25(3):397–405.

65. Nora M, Guimarães M, Almeida R, Martins P, Gonçalves G, Santos M, et al. Excess body mass index loss predicts metabolic syndrome remission after gastric bypass. *Diabetol Metab Syndr*. 2014;6(1):1.

66. X. Suñol Sala. La obesidad como factor de riesgo. Enfermedades asociadas y complicaciones. *Cirugía de la obesidad mórbida*. 2ª edición. Arán Ediciones, S.L.; 2012. p. 43–9.

67. Gutiérrez-Fisac JL, Guallar-Castillón P, León-Muñoz LM, Graciani A, Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F. Prevalence of general and abdominal obesity in the adult population of Spain, 2008-2010: the ENRICA study. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes*. 2012 Apr;13(4):388–92.

68. Goday A, Barneto I, García-Almeida JM, Blasco A, Lecube A, Grávalos C, et al. Obesity as a risk factor in cancer: A national consensus of the Spanish Society

for the Study of Obesity and the Spanish Society of Medical Oncology. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex.* 2015 Oct;17(10):763–71.

69. Basterra-Gortari FJ, Beunza JJ, Bes–, Rastrollo M, Toledo E, a, et al. Tendencia creciente de la prevalencia de obesidad mórbida en España: de 1,8 a 6,1 por mil en 14 años. *Rev Esp Cardiol.* 2011 May 1;64(5):424–6.

70. Feliu Rovira A. Obesidad en edades extremas. Obesidad en la infancia y adolescencia. *Cirugía de la obesidad mórbida. 2ª Edición.* Arán Ediciones, S.L.; 2012; (4.1):67-77.

71. Álvarez Hernández J. Síndrome metabólico. *Nutr Hosp [Internet].* 2010;3(1). Available from: <http://www.redalyc.org/resumen.oa?id=309226767002>

72. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 1983 May;67(5):968–77.

73. Rabkin SW, Mathewson FA, Hsu PH. Relation of body weight to development of ischemic heart disease in a cohort of young North American men after a 26 year observation period: the Manitoba Study. *Am J Cardiol.* 1977 Mar;39(3):452–8.

74. Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, Karason K, Larsson B, Wedel H, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med.* 2007 Aug 23;357(8):741–52.

75. Pereira-Santos M, Costa PRF, Assis AMO, Santos C a. ST, Santos DB. Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes.* 2015 Apr;16(4):341–9.

76. Muscogiuri G, Sorice GP, Prioletta A, Policola C, Della Casa S, Pontecorvi A, et al. 25-Hydroxyvitamin D concentration correlates with insulin-sensitivity and

BMI in obesity. *Obes Silver Spring Md.* 2010 Oct;18(10):1906–10.

77. Salehpour A, Hosseinpanah F, Shidfar F, Vafa M, Razaghi M, Dehghani S, et al. A 12-week double-blind randomized clinical trial of vitamin D₃ supplementation on body fat mass in healthy overweight and obese women. *Nutr J.* 2012 Sep 22;11:78.

78. Vinh quốc Lu'ong K, Nguyễn LTH. The beneficial role of vitamin D in obesity: possible genetic and cell signaling mechanisms. *Nutr J.* 2013 Jun 25;12:89.

79. Pepe J, Romagnoli E, Nofroni I, Pacitti MT, De Geronimo S, Letizia C, et al. Vitamin D status as the major factor determining the circulating levels of parathyroid hormone: a study in normal subjects. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 2005 Jul;16(7):805–12.

80. Gunther CW, Legowski PA, Lyle RM, Weaver CM, McCabe LD, McCabe GP, et al. Parathyroid hormone is associated with decreased fat mass in young healthy women. *Int J Obes* 2005. 2006 Jan;30(1):94–9.

81. Reis JP, von Mühlen D, Miller ER. Relation of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone levels with metabolic syndrome among US adults. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc.* 2008 Jul;159(1):41–8.

82. Wamberg L, Christiansen T, Paulsen SK, Fisker S, Rask P, Rejnmark L, et al. Expression of vitamin D-metabolizing enzymes in human adipose tissue -- the effect of obesity and diet-induced weight loss. *Int J Obes* 2005. 2013 May;37(5):651–7.

83. Rosenblum JL, Castro VM, Moore CE, Kaplan LM. Calcium and vitamin D supplementation is associated with decreased abdominal visceral adipose tissue in overweight and obese adults. *Am J Clin Nutr.* 2012 Jan;95(1):101–8.

84. Sneve M, Figenschau Y, Jorde R. Supplementation with cholecalciferol does not result in weight reduction in overweight and obese subjects. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc.* 2008 Dec;159(6):675–84.

85. Bandstein M, Schultes B, Ernst B, Thurnheer M, Schiöth HB, Benedict C. The Role of FTO and Vitamin D for the Weight Loss Effect of Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery in Obese Patients. *Obes Surg*. 2015 Nov;25(11):2071–7.
86. Slusher AL, McAllister MJ, Huang C-J. A therapeutic role for vitamin D on obesity-associated inflammation and weight-loss intervention. *Inflamm Res Off J Eur Histamine Res Soc Al*. 2015 Aug;64(8):565–75.
87. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, Guidone C, Iaconelli A, Leccesi L, et al. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2012 Apr 26;366(17):1577–85.
88. J.C. Ruiz de Adana CGM. Valoración multidisciplinar: optimización de comorbilidades y pérdida de peso preoperatoria. *Cirugía de la obesidad mórbida*. 2ª edición. Arán Ediciones, S.L.; 2012;(5):79–90.
89. Vix M, Diana M, Liu K-H, D'Urso A, Mutter D, Wu H-S, et al. Evolution of glycolipid profile after sleeve gastrectomy vs. Roux-en-Y gastric bypass: results of a prospective randomized clinical trial. *Obes Surg*. 2013 May;23(5):613–21.
90. Chang S-H, Stoll CRT, Song J, Varela JE, Eagon CJ, Colditz GA. The effectiveness and risks of bariatric surgery: an updated systematic review and meta-analysis, 2003-2012. *JAMA Surg*. 2014 Mar;149(3):275–87.
91. A. Domínguez Díez CFE. Selección del paciente y de la técnica quirúrgica. *Cirugía de la obesidad mórbida*. 1ª edición. Arán Ediciones, S.L.; 2007.(9):95–102.
92. R. Sánchez Santos SGF. Gastrectomía vertical. *Cirugía de la obesidad mórbida*. 2ª edición. Arán Ediciones, S.L.; 2012;(10):133–8.
93. J. González Fernández JPR. Banda gástrica ajustable. seguimiento y resultados. *Cirugía de la obesidad mórbida*. 2ª edición. Arán Ediciones, S.L.; 2012;(9,2):129–32.
94. Zhang Y, Zhao H, Cao Z, Sun X, Zhang C, Cai W, et al. A randomized clinical trial of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy for the

treatment of morbid obesity in China: a 5-year outcome. *Obes Surg.* 2014 Oct;24(10):1617-24.

95. Desiderio J, Trastulli S, Scalercio V, Mirri E, Grandone I, Cirocchi R, et al. Effects of laparoscopic sleeve gastrectomy in patients with morbid obesity and metabolic disorders. *Diabetes Technol Ther.* 2013 Dec;15(12):1004-9.

96. P. Lointier. Cirugía laparoscópica de la obesidad mórbida. Técnicas quirúrgicas Digestivo Enciclopedia Médico Quirúrgica. París: Elsevier Mason; 2014. p. 40-380.

97. F. García-Moreno Nisa. Cirugía de revisión. Cirugía de la obesidad mórbida. 2ª edición. Arán Ediciones, S.L.; 2012;(19):227-239.

98. M. D. Frutos Bernal JLM. Bypass gástrico. Cirugía de la obesidad mórbida. 2ª edición. Arán Ediciones, S.L.; 2012;(11):139-46.

99. J. J. Resa Bienzobas MMD. Derivación biliopancreática. Cirugía de la obesidad mórbida. 2ª edición. Arán Ediciones, S.L.; 2012;(12):147-53.

100. C. Serra Díaz NPC. Cruce duodenal. In: Cirugía de la obesidad mórbida. 2ª edición. Arán Ediciones, S.L.; 2012;(13):155-62.

101. Mella Sousa M, Zamora Navas P, Mella Laborde M, Ballester Alfaro JJ, Uceda Carrascosa P. Niveles de evidencia clínica y grados de recomendación. 2012. Available from: <http://www.repositoriosalud.es/handle/10668/1568>

102. Fried M, Yumuk V, Oppert JM, Scopinaro N, Torres A, Weiner R, et al. Interdisciplinary European guidelines on metabolic and bariatric surgery. *Obes Surg.* 2014 Jan;24(1):42-55.

103. Levels of Evidence. *BJU Int.* 2008 Jan 1;101(2):264-264.

104. Mechanick JI, Camacho PM, Cobin RH, Garber AJ, Garber JR, Gharib H, et al. American Association of Clinical Endocrinologists Protocol for Standardized Production of Clinical Practice Guidelines--2010 update. *Endocr Pract Off J Am*

Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol. 2010 Apr;16(2):270–83.

105. C. Masdevall Noguera AGR de G. Medicina basada en la evidencia: tratamiento médico vs tratamiento quirúrgico. In: Cirugía de la obesidad mórbida. 2ª edición. Arán Ediciones, S.L.; 2012;(6):91–9.

106. Mechanick JI, Youdim A, Jones DB, Timothy Garvey W, Hurley DL, Molly McMahon M, et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient--2013 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, the Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. Surg Obes Relat Dis Off J Am Soc Bariatr Surg. 2013 Apr;9(2):159–91.

107. De Luca M, Angrisani L, Himpens J, Busetto L, Scopinaro N, Weiner R, et al. Indications for Surgery for Obesity and Weight-Related Diseases: Position Statements from the International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO). Obes Surg. 2016 Aug;26(8):1659–96.

108. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrbach K, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2004 Oct 13;292(14):1724–37.

109. Pories WJ, Swanson MS, MacDonald KG, Long SB, Morris PG, Brown BM, et al. Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. Ann Surg. 1995 Sep;222(3):339-350-352.

110. Schauer PR, Burguera B, Ikramuddin S, Cottam D, Gourash W, Hamad G, et al. Effect of laparoscopic Roux-en Y gastric bypass on type 2 diabetes mellitus. Ann Surg. 2003 Oct;238(4):467-484-85.

111. Rubino F, Schauer PR, Kaplan LM, Cummings DE. Metabolic surgery to treat type 2 diabetes: clinical outcomes and mechanisms of action. Annu Rev Med. 2010;61:393–411.

112. Sjöström L, Lindroos A-K, 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 23;351(26):2683–93.

113. Nannipieri M, Baldi S, Mari A, Colligiani D, Guarino D, Camastra S, et al. Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: mechanisms of diabetes remission and role of gut hormones. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Nov;98(11):4391–9.

114. Lee W-J, Huang M-T, Wang W, Lin C-M, Chen T-C, Lai I-R. Effects of obesity surgery on the metabolic syndrome. *Arch Surg Chic Ill 1960.* 2004 Oct;139(10):1088–92.

115. Moon Han S, Kim WW, Oh JH. Results of laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG) at 1 year in morbidly obese Korean patients. *Obes Surg.* 2005 Dec;15(10):1469–75.

116. Batsis JA, Romero-Corral A, Collazo-Clavell ML, Sarr MG, Somers VK, Lopez-Jimenez F. Effect of bariatric surgery on the metabolic syndrome: a population-based, long-term controlled study. *Mayo Clin Proc.* 2008 Aug;83(8):897–907.

117. Vidal J, Ibarzabal A, Romero F, Delgado S, Momblán D, Flores L, et al. Type 2 diabetes mellitus and the metabolic syndrome following sleeve gastrectomy in severely obese subjects. *Obes Surg.* 2008 Sep;18(9):1077–82.

118. Buchwald H, Estok R, Fahrenbach K, Banel D, Jensen MD, Pories WJ, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med.* 2009 Mar;122(3):248–256.e5.

119. Lee W-J, Chong K, Ser K-H, Lee Y-C, Chen S-C, Chen J-C, et al. Gastric bypass vs sleeve gastrectomy for type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Arch Surg Chic Ill 1960.* 2011 Feb;146(2):143–8.

120. Higa K, Ho T, Tercero F, Yunus T, Boone KB. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass: 10-year follow-up. *Surg Obes Relat Dis Off J Am Soc Bariatr Surg.* 2011 Aug;7(4):516–25.

121. Boza C, Gamboa C, Salinas J, Achurra P, Vega A, Pérez G. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass versus laparoscopic sleeve gastrectomy: a case-control study and 3 years of follow-up. *Surg Obes Relat Dis Off J Am Soc Bariatr Surg.* 2012 Jun;8(3):243–9.
122. Dogan K, Betzel B, Homan J, Aarts EO, Ploeger N, de Boer H, et al. Long-term effects of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass on diabetes mellitus, hypertension and dyslipidaemia in morbidly obese patients. *Obes Surg.* 2014 Nov;24(11):1835–42.
123. Abbas M, Cumella L, Zhang Y, Choi J, Vemulapalli P, Melvin WS, et al. Outcomes of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy and Roux-en-Y Gastric Bypass in Patients Older than 60. *Obes Surg.* 2015 Dec;25(12):2251–6.
124. Jammu GS, Sharma R. A 7-Year Clinical Audit of 1107 Cases Comparing Sleeve Gastrectomy, Roux-En-Y Gastric Bypass, and Mini-Gastric Bypass, to Determine an Effective and Safe Bariatric and Metabolic Procedure. *Obes Surg.* 2016 May;26(5):926–32.
125. Brethauer SA, Aminian A, Romero-Talamás H, Batayyah E, Mackey J, Kennedy L, et al. Can Diabetes Be Surgically Cured? *Ann Surg.* 2013 Oct;258(4):628–37.
126. Aminian A, Daigle CR, Romero-Talamás H, Kashyap SR, Kirwan JP, Brethauer SA, et al. Risk prediction of complications of metabolic syndrome before and 6 years after gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis Off J Am Soc Bariatr Surg.* 2014 Aug;10(4):576–82.
127. Montastier E, Becouarn G, Bérard E, Guyonnet S, Topart P, Ritz P. Gastric Bypass in Older Patients: Complications, Weight Loss, and Resolution of Comorbidities at 2 Years in a Matched Controlled Study. *Obes Surg.* 2016 Aug;26(8):1806–13.
128. Dicker D, Yahalom R, Comaneshter DS, Vinker S. Long-Term Outcomes of Three Types of Bariatric Surgery on Obesity and Type 2 Diabetes Control and

Remission. *Obes Surg.* 2016 Aug;26(8):1814–20.

129. Obeidat F, Shanti H. Early Weight Loss as a Predictor of 2-Year Weight Loss and Resolution of Comorbidities After Sleeve Gastrectomy. *Obes Surg.* 2016 Jun;26(6):1173–7.

130. Iannelli A, Anty R, Schneck AS, Tran A, Gugenheim J. Inflammation, insulin resistance, lipid disturbances, anthropometrics, and metabolic syndrome in morbidly obese patients: a case control study comparing laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and laparoscopic sleeve gastrectomy. *Surgery.* 2011 Mar;149(3):364–70.

131. Yamaguchi CM, Faintuch J, Hayashi SY, Faintuch JJ, Cecconello I. Refractory and new-onset diabetes more than 5 years after gastric bypass for morbid obesity. *Surg Endosc.* 2012 Oct;26(10):2843–7.

132. Hamza N, Abbas MH, Darwish A, Shafeek Z, New J, Ammori BJ. Predictors of remission of type 2 diabetes mellitus after laparoscopic gastric banding and bypass. *Surg Obes Relat Dis Off J Am Soc Bariatr Surg.* 2011 Dec;7(6):691–6.

133. Chikunguwo SM, Wolfe LG, Dodson P, Meador JG, Baugh N, Clore JN, et al. Analysis of factors associated with durable remission of diabetes after Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis Off J Am Soc Bariatr Surg.* 2010 Jun;6(3):254–9.

134. DiGiorgi M, Rosen DJ, Choi JJ, Milone L, Schrope B, Olivero-Rivera L, et al. Re-emergence of diabetes after gastric bypass in patients with mid- to long-term follow-up. *Surg Obes Relat Dis Off J Am Soc Bariatr Surg.* 2010 Jun;6(3):249–53.

135. Dixon JB, Chuang L-M, Chong K, Chen S-C, Lambert GW, Straznicky NE, et al. Predicting the glycemic response to gastric bypass surgery in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2013 Jan;36(1):20–6.

136. Aarts EO, Janssen J, Janssen IMC, Berends FJ, Telting D, de Boer H. Preoperative fasting plasma C-peptide level may help to predict diabetes outcome after gastric bypass surgery. *Obes Surg.* 2013 Jul;23(7):867–73.

137. Lee W-J, Chong K, Ser K-H, Chen J-C, Lee Y-C, Chen S-C, et al. C-peptide predicts the remission of type 2 diabetes after bariatric surgery. *Obes Surg.* 2012 Feb;22(2):293–8.
138. Hall TC, Pellen MGC, Sedman PC, Jain PK. Preoperative factors predicting remission of type 2 diabetes mellitus after Roux-en-Y gastric bypass surgery for obesity. *Obes Surg.* 2010 Sep;20(9):1245–50.
139. Wang G-F, Yan Y-X, Xu N, Yin D, Hui Y, Zhang J-P, et al. Predictive factors of type 2 diabetes mellitus remission following bariatric surgery: a meta-analysis. *Obes Surg.* 2015 Feb;25(2):199–208.
140. Pories WJ, MacDonald KG, Morgan EJ, Sinha MK, Dohm GL, Swanson MS, et al. Surgical treatment of obesity and its effect on diabetes: 10-y follow-up. *Am J Clin Nutr.* 1992 Feb;55(2 Suppl):582S–585S.
141. Arterburn DE, Bogart A, Sherwood NE, Sidney S, Coleman KJ, Haneuse S, et al. A multisite study of long-term remission and relapse of type 2 diabetes mellitus following gastric bypass. *Obes Surg.* 2013 Jan;23(1):93–102.
142. Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, Brethauer SA, Kirwan JP, Pothier CE, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N Engl J Med.* 2012 Apr 26;366(17):1567–76.
143. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Brethauer SA, Navaneethan SD, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes--3-year outcomes. *N Engl J Med.* 2014 May 22;370(21):2002–13.
144. Iannelli A, Anty R, Schneck AS, Tran A, Hébuterne X, Gugenheim J. Evolution of low-grade systemic inflammation, insulin resistance, anthropometrics, resting energy expenditure and metabolic syndrome after bariatric surgery: a comparative study between gastric bypass and sleeve gastrectomy. *J Visc Surg.* 2013 Sep;150(4):269–75.
145. Yang X, Yang G, Wang W, Chen G, Yang H. A meta-analysis: to compare the clinical results between gastric bypass and sleeve gastrectomy for the obese

patients. *Obes Surg.* 2013 Jul;23(7):1001–10.

146. Wang MC, Guo XH, Zhang YW, Zhang YL, Zhang HH, Zhang YC. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass versus sleeve gastrectomy for obese patients with Type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Surg.* 2015 Feb;81(2):166–71.

147. Kullberg J, Sundbom M, Haenni A, Freden S, Johansson L, Börnert P, et al. Gastric bypass promotes more lipid mobilization than a similar weight loss induced by low-calorie diet. *J Obes.* 2011;2011:959601.

148. Nelson ML, Bolduc LM, Toder ME, Clough DM, Sullivan SS. Correction of preoperative vitamin D deficiency after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Surg Obes Relat Dis Off J Am Soc Bariatric Surg.* 2007 Aug;3(4):434–7.

149. Moizé V, Deulofeu R, Torres F, de Osaba JM, Vidal J. Nutritional intake and prevalence of nutritional deficiencies prior to surgery in a Spanish morbidly obese population. *Obes Surg.* 2011 Sep;21(9):1382–8.

150. Peterson LA, Zeng X, Caufield-Noll CP, Schweitzer MA, Magnuson TH, Steele KE. Vitamin D status and supplementation before and after bariatric surgery: a comprehensive literature review. *Surg Obes Relat Dis Off J Am Soc Bariatric Surg.* 2016 Apr;12(3):693–702.

151. Ducloux R, Janin C, Ducloux H, Altman J-J. High vitamin D deficiency rate in metabolic inpatients: is bariatric surgery planning found guilty? *Obes Surg.* 2014 Nov;24(11):1947–53.

152. Moore CE, Sherman V. Vitamin D supplementation efficacy: sleeve gastrectomy versus gastric bypass surgery. *Obes Surg.* 2014 Dec;24(12):2055–60.

153. Joergensen C, Gall M-A, Schmedes A, Tarnow L, Parving H-H, Rossing P. Vitamin D levels and mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2010 Oct;33(10):2238–43.

154. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2007 Sep 10;167(16):1730-7.
155. Grimnes G, Emaus N, Joakimsen RM, Figenschau Y, Jenssen T, Njølstad I, et al. Baseline serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in the Tromsø Study 1994-95 and risk of developing type 2 diabetes mellitus during 11 years of follow-up. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* 2010 Oct;27(10):1107-15.
156. Mitri J, Dawson-Hughes B, Hu FB, Pittas AG. Effects of vitamin D and calcium supplementation on pancreatic β cell function, insulin sensitivity, and glycemia in adults at high risk of diabetes: the Calcium and Vitamin D for Diabetes Mellitus (CaDDM) randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2011 Aug;94(2):486-94.
157. Major GC, Alarie F, Doré J, Phouttama S, Tremblay A. Supplementation with calcium + vitamin D enhances the beneficial effect of weight loss on plasma lipid and lipoprotein concentrations. *Am J Clin Nutr.* 2007 Jan;85(1):54-9.
158. Zittermann A, Frisch S, Berthold HK, Götting C, Kuhn J, Kleesiek K, et al. Vitamin D supplementation enhances the beneficial effects of weight loss on cardiovascular disease risk markers. *Am J Clin Nutr.* 2009 May;89(5):1321-7.
159. Zhu W, Cai D, Wang Y, Lin N, Hu Q, Qi Y, et al. Calcium plus vitamin D3 supplementation facilitated fat loss in overweight and obese college students with very-low calcium consumption: a randomized controlled trial. *Nutr J.* 2013;12:8.
160. Qin XF, Zhao LS, Chen WR, Yin DW, Wang H. Effects of vitamin D on plasma lipid profiles in statin-treated patients with hypercholesterolemia: A randomized placebo-controlled trial. *Clin Nutr Edinb Scotl.* 2015 Apr;34(2):201-6.
161. Karefylakis C, Näslund I, Edholm D, Sundbom M, Karlsson FA, Rask E. Vitamin D status 10 years after primary gastric bypass: gravely high prevalence

- of hypovitaminosis D and raised PTH levels. *Obes Surg.* 2014 Mar;24(3):343–8.
162. Carlin AM, Yager KM, Rao DS. Vitamin D depletion impairs hypertension resolution after Roux-en-Y gastric bypass. *Am J Surg.* 2008 Mar;195(3):349–352.
163. Chakhtoura MT, Nakhoul N, Akl EA, Mantzoros CS, El Hajj Fuleihan GA. Guidelines on vitamin D replacement in bariatric surgery: Identification and systematic appraisal. *Metabolism.* 2016 Apr;65(4):586–97.
164. Heber D, Greenway FL, Kaplan LM, Livingston E, Salvador J, Still C, et al. Endocrine and nutritional management of the post-bariatric surgery patient: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Nov;95(11):4823–43.
165. Goldner WS, Stoner JA, Lyden E, Thompson J, Taylor K, Larson L, et al. Finding the optimal dose of vitamin D following Roux-en-Y gastric bypass: a prospective, randomized pilot clinical trial. *Obes Surg.* 2009 Feb;19(2):173–9.
166. Carlin AM, Rao DS, Yager KM, Parikh NJ, Kapke A. Treatment of vitamin D depletion after Roux-en-Y gastric bypass: a randomized prospective clinical trial. *Surg Obes Relat Dis Off J Am Soc Bariatr Surg.* 2009 Aug;5(4):444–9.
167. Wolf E, Utech M, Stehle P, Büsing M, Helfrich H-P, Stoffel-Wagner B, et al. Oral High-Dose Vitamin D Dissolved in Oil Raised Serum 25-Hydroxy-Vitamin D to Physiological Levels in Obese Patients After Sleeve Gastrectomy-A Double-Blind, Randomized, and Placebo-Controlled Trial. *Obes Surg.* 2016 Aug;26(8):1821–9.
168. Moizé V, Andreu A, Flores L, Torres F, Ibarzabal A, Delgado S, et al. Long-term dietary intake and nutritional deficiencies following sleeve gastrectomy or Roux-En-Y gastric bypass in a mediterranean population. *J Acad Nutr Diet.* 2013 Mar;113(3):400–10.
169. Vilarrasa N, de Gordejuela AGR, Gómez-Vaquero C, Pujol J, Elio I, San José P, et al. Effect of bariatric surgery on bone mineral density: comparison of gastric bypass and sleeve gastrectomy. *Obes Surg.* 2013 Dec;23(12):2086–91.

170. Aarts EO, Janssen IMC, Berends FJ. The gastric sleeve: losing weight as fast as micronutrients? *Obes Surg.* 2011 Feb;21(2):207–11.
171. Våge V, Sande VA, Mellgren G, Laukeland C, Behme J, Andersen JR. Changes in obesity-related diseases and biochemical variables after laparoscopic sleeve gastrectomy: a two-year follow-up study. *BMC Surg.* 2014;14:8.
172. Capoccia D, Coccia F, Paradiso F, Abbatini F, Casella G, Basso N, et al. Laparoscopic gastric sleeve and micronutrients supplementation: our experience. *J Obes.* 2012;2012:672162.
173. Grace C, Vincent R, Aylwin SJ. High prevalence of vitamin D insufficiency in a United Kingdom urban morbidly obese population: implications for testing and treatment. *Surg Obes Relat Dis Off J Am Soc Bariatr Surg.* 2014 Apr;10(2):355–60.
174. Artaza JN, Mehrotra R, Norris KC. Vitamin D and the cardiovascular system. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 2009 Sep;4(9):1515–22.
175. Osei K. 25-OH vitamin D: is it the universal panacea for metabolic syndrome and type 2 diabetes? *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Sep;95(9):4220–2.
176. González-Molero I, Rojo G, Morcillo S, Pérez-Valero V, Rubio-Martín E, Gutierrez-Repiso C, et al. Relationship between vitamin D deficiency and metabolic syndrome. *Med Clínica.* 2014 Jun 6;142(11):473–7.
177. Ducloux R, Nobécourt E, Chevallier J-M, Ducloux H, Elian N, Altman J-J. Vitamin D deficiency before bariatric surgery: should supplement intake be routinely prescribed? *Obes Surg.* 2011 May;21(5):556–60.
178. DeMaria EJ, Murr M, Byrne TK, Blackstone R, Grant JP, Budak A, et al. Validation of the obesity surgery mortality risk score in a multicenter study proves it stratifies mortality risk in patients undergoing gastric bypass for morbid obesity. *Ann Surg.* 2007 Oct;246(4):578-582-584.
179. Standards of Medical Care in Diabetes—2009. *Diabetes Care.* 2009

Jan;32(Suppl 1):S13-61.

180. Brethauer SA, Kim J, El Chaar M, Pappasavas P, Eisenberg D, Rogers A, et al. Standardized outcomes reporting in metabolic and bariatric surgery. *Obes Surg.* 2015 Apr;25(4):587-606.

181. Van de Laar A. Bariatric Outcomes Longitudinal Database (BOLD) suggests excess weight loss and excess BMI loss to be inappropriate outcome measures, demonstrating better alternatives. *Obes Surg.* 2012 Dec;22(12):1843-7.

182. M. Elia Guedea JAGS. Resultados de efectividad de las técnicas bariátricas. In: *Cirugía de la obesidad mórbida*. 1ª edición. Arán Ediciones, S.L.; 2007. p. 351-60.

183. Corcelles R, Boules M, Froylich D, Hag A, Daigle CR, Aminian A, et al. Total Weight Loss as the Outcome Measure of Choice After Roux-en-Y Gastric Bypass. *Obes Surg.* 2016 Aug;26(8):1794-8.

184. World Health Organization 2014. World health statistics 2014. Geneva; 2014. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112738/1/9789240692671_eng.pdf

185. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, Danaei G, Lin JK, Paciorek CJ, et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet Lond Engl.* 2011 Feb 12;377(9765):557-67.

186. Taksali SE, Caprio S, Dziura J, Dufour S, Calí AMG, Goodman TR, et al. High visceral and low abdominal subcutaneous fat stores in the obese adolescent: a determinant of an adverse metabolic phenotype. *Diabetes.* 2008 Feb;57(2):367-71.

187. Adami GF, Ravera G, Marinari GM, Camerini G, Scopinaro N. Metabolic syndrome in severely obese patients. *Obes Surg.* 2001 Oct;11(5):543-5.

188. Shah K, Johnny Nergard B, Stray Frazier K, Geir Leifsson B, Aghajani E, Gislason H. Long-term effects of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass on metabolic syndrome in patients with morbid obesity. *Surg Obes Relat Dis*. 2016 Sep - Oct;12(8):1449-1456.
189. Šimunović M, Božić J, Milić L, Unić I, Škrabić V. The Prevalence of Metabolic Syndrome and Cardiovascular Risk Factors in Obese Children and Adolescents in Dalmatia: A Hospital Based Study. *Int J Endocrinol*;2016. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5056285/>
190. Karamanakos SN, Vagenas K, Kalfarentzos F, Alexandrides TK. Weight loss, appetite suppression, and changes in fasting and postprandial ghrelin and peptide-YY levels after Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: a prospective, double blind study. *Ann Surg*. 2008 Mar;247(3):401-7.
191. Herranz Antolín S, García Martínez M del C, Alvarez De Frutos V. [Vitamin D deficiency in morbidly obese patients. A case-control study]. *Endocrinol Nutr Organo Soc Espanola Endocrinol Nutr*. 2010 Jul;57(6):256-61.
192. Compher CW, Badellino KO, Boullata JI. Vitamin D and the bariatric surgical patient: a review. *Obes Surg*. 2008 Feb;18(2):220-4.
193. Botella-Carretero JI, Alvarez-Blasco F, Villafruela JJ, Balsa JA, Vázquez C, Escobar-Morreale HF. Vitamin D deficiency is associated with the metabolic syndrome in morbid obesity. *Clin Nutr Edinb Scotl*. 2007 Oct;26(5):573-80.
194. Flores L, Moizé V, Ortega E, Rodríguez L, Andreu A, Filella X, et al. Prospective study of individualized or high fixed doses of vitamin D supplementation after bariatric surgery. *Obes Surg*. 2015 Mar;25(3):470-6.
195. Carlin AM, Rao DS, Meslemani AM, Genaw JA, Parikh NJ, Levy S, et al. Prevalence of vitamin D depletion among morbidly obese patients seeking gastric bypass surgery. *Surg Obes Relat Dis Off J Am Soc Bariatr Surg*. 2006 Apr;2(2):98-104.
196. Goldner WS, Stoner JA, Thompson J, Taylor K, Larson L, Erickson J, et al.

Prevalence of vitamin D insufficiency and deficiency in morbidly obese patients: a comparison with non-obese controls. *Obes Surg.* 2008 Feb;18(2):145–50.

197. Ybarra J, Sánchez-Hernández J, Gich I, De Leiva A, Rius X, Rodríguez-Espinosa J, et al. Unchanged hypovitaminosis D and secondary hyperparathyroidism in morbid obesity after bariatric surgery. *Obes Surg.* 2005 Mar;15(3):330–5.

198. Aasheim ET, Björkman S, Søvik TT, Engström M, Hanvold SE, Mala T, et al. Vitamin status after bariatric surgery: a randomized study of gastric bypass and duodenal switch. *Am J Clin Nutr.* 2009 Jul;90(1):15–22.

199. Johnson JM, Maher JW, DeMaria EJ, Downs RW, Wolfe LG, Kellum JM. The long-term effects of gastric bypass on vitamin D metabolism. *Ann Surg.* 2006 May;243(5):701-705.

200. McGill A-T, Stewart JM, Lithander FE, Strik CM, Poppitt SD. Relationships of low serum vitamin D3 with anthropometry and markers of the metabolic syndrome and diabetes in overweight and obesity. *Nutr J.* 2008 Jan 28;7:4.

201. Heaney RP, French CB, Nguyen S, Ferreira M, Baggerly LL, Brunel L, et al. A novel approach localizes the association of vitamin D status with insulin resistance to one region of the 25-hydroxyvitamin D continuum. *Adv Nutr Bethesda Md.* 2013 May 1;4(3):303–10.

202. Schöttker B, Herder C, Rothenbacher D, Perna L, Müller H, Brenner H. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and incident diabetes mellitus type 2: a competing risk analysis in a large population-based cohort of older adults. *Eur J Epidemiol.* 2013 Mar;28(3):267–75.

203. Hutchinson MS, Figenschau Y, Almås B, Njølstad I, Jorde R. Serum 25-hydroxyvitamin D levels in subjects with reduced glucose tolerance and type 2 diabetes - the Tromsø OGTT-study. *Int J Vitam Nutr Res Int Z Vitam-Ernährungsforschung J Int Vitaminol Nutr.* 2011 Sep;81(5):317–27.

204. Capella null, Capella null. Ethnicity, Type of Obesity Surgery and Weight

Loss. *Obes Surg.* 1993 Nov;3(4):375–80.

205. Van de Laar A, de Caluwé L, Dillemans B. Relative outcome measures for bariatric surgery. Evidence against excess weight loss and excess body mass index loss from a series of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass patients. *Obes Surg.* 2011 Jun;21(6):763–7.

206. Sczepaniak JP, Owens ML, Shukla H, Perlegos J, Garner W. Comparability of weight loss reporting after gastric bypass and sleeve gastrectomy using BOLD data 2008-2011. *Obes Surg.* 2015 May;25(5):788–95.

207. Lin E, Armstrong-Moore D, Liang Z, Sweeney JF, Torres WE, Ziegler TR, et al. Contribution of adipose tissue to plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations during weight loss following gastric bypass surgery. *Obes Silver Spring Md.* 2011 Mar;19(3):588–94.

208. Vix M, Liu K-H, Diana M, D’Urso A, Mutter D, Marescaux J. Impact of Roux-en-Y gastric bypass versus sleeve gastrectomy on vitamin D metabolism: short-term results from a prospective randomized clinical trial. *Surg Endosc.* 2014 Mar;28(3):821–6.

209. Alhamad HK, Nadukkandiyil N, El-Menyar A, Abdel Wahab L, Sankaranarayanan A, Al Sulaiti EM. Vitamin D deficiency among the elderly: insights from Qatar. *Curr Med Res Opin.* 2014 Jun;30(6):1189–96.

210. Stein EM, Strain G, Sinha N, Ortiz D, Pomp A, Dakin G, et al. Vitamin D insufficiency prior to bariatric surgery: risk factors and a pilot treatment study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009 Aug;71(2):176–83.

211. Gehrer S, Kern B, Peters T, Christoffel-Courtin C, Peterli R. Fewer nutrient deficiencies after laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG) than after laparoscopic Roux-Y-gastric bypass (LRYGB)-a prospective study. *Obes Surg.* 2010 Apr;20(4):447–53.

212. Capoccia D, Coccia F, Paradiso F, Abbatini F, Casella G, Basso N, et al. Laparoscopic gastric sleeve and micronutrients supplementation: our

experience. *J Obes.* 2012;2012:672162.

213. Carey DG, Pliego GJ, Raymond RL. Body composition and metabolic changes following bariatric surgery: effects on fat mass, lean mass and basal metabolic rate: six months to one-year follow-up. *Obes Surg.* 2006 Dec;16(12):1602–8.

214. Salas-Salvadó J, Granada M, Bulló M, Corominas A, Casas P, Foz M. Plasma adiponectin distribution in a Mediterranean population and its association with cardiovascular risk factors and metabolic syndrome. *Metabolism.* 2007 Nov;56(11):1486–92.

11.- ANEXOS

11.1- CLASIFICACIÓN DEL ESTUDIO

11.2- DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO.

11.3- CONSENTIMIENTO PARA EL ESTUDIO.



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

DESTINATARIO:

**D^a ANA OBISPO ENTRENAS
URBANIZACIÓN MIRADOR DE SANTA
MARIA GOLF. BLOQUE 5. 2^o C
29604 – MARBELLA. MALAGA.**

Fecha: 31 de julio de 2014

REFERENCIA: ESTUDIO VitaminaD

**ASUNTO: NOTIFICACIÓN DE PROPUESTA DE RESOLUCION DE
CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO**

Adjunto se remite propuesta de resolución de clasificación sobre el estudio titulado
"Papel de la suplementación preoperatoria de vitamina D, en la mejoría del
síndrome metabólico, de obesos mórbidos sometidos a cirugía bariátrica", con
código AOE-COL-2014-01



MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS
SOCIALES E IGUALDAD
REGISTRO AUXILIAR
AGENCIA E. DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS
SANITARIOS
SALIDA

N. de Registro: 20782 / RG 57080
Fecha: 04/08/2014 09:47:52

UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepi@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID



ASUNTO: PROPUESTA DE RESOLUCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

DESTINATARIO: D^a ANA OBISPO ENTRENAS

Vista la solicitud-propuesta formulada con fecha **21 de julio de 2014**, por **D^a ANA OBISPO ENTRENAS**, para la clasificación del estudio titulado "**Papel de la suplementación preoperatoria de vitamina D, en la mejoría del síndrome metabólico, de obesos mórbidos sometidos a cirugía bariátrica**", con código **AOE-COL-2014-01**, y cuyo promotor es **D^a ANA OBISPO ENTRENAS**, se emite propuesta de resolución.

Se han tenido en cuenta en la presente propuesta de resolución las respuestas remitidas por el solicitante con fecha **29 de julio de 2014**, en contestación a las aclaraciones solicitadas el **28 de julio de 2014**.

El Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de conformidad con los preceptos aplicables⁽¹⁾, propone clasificar el estudio citado anteriormente como "**Estudio Posautorización de seguimiento prospectivo**" (abreviado como EPA-SP)

El promotor del estudio deberá remitir solicitud de autorización del mismo ⁽²⁾ a todas aquellas Comunidades Autónomas en las que se pretenda llevar a cabo, incluyendo la siguiente documentación (una copia en papel y otra en formato electrónico) y enviando una copia de la misma (papel y formato electrónico) a la AEMPS en el momento de la primera solicitud de autorización:

- Carta de presentación dirigida a los responsables de esta materia en la Comunidad Autónoma⁽³⁾ en la que se solicite la autorización del estudio e indique la dirección y contacto del solicitante y la relación de documentos que se incluyen⁽⁴⁾.
- Resolución de la AEMPS sobre la clasificación del estudio
- Protocolo completo, incluidos los anexos, y donde conste el número de pacientes que se pretenden incluir en España, desglosado por Comunidad Autónoma.
- Dictamen favorable del estudio por un CEIC acreditado en España.
- Listado de Centros Sanitarios donde se pretende realizar el estudio, desglosado por Comunidad Autónoma
- Listado de investigadores participantes en la Comunidad Autónoma.



- Si el estudio se pretende realizar en otros países, situación del mismo en éstos
- Documento acreditativo de haber satisfecho las tasas correspondientes, en aquellas CC.AA. donde se exijan.

El plazo máximo establecido para emitir resolución por parte de cada CC.AA. será de 90 días naturales. Si transcurrido el mismo la CC.AA. no se hubiese pronunciado, se entenderá autorizado el estudio en esa CC.AA.

A todos los efectos, se le notifica la propuesta de resolución del procedimiento de clasificación de estudio clínico o epidemiológico, y se le comunica que dispone de un plazo de quince días para presentar alegaciones y cuantos documentos estime necesarios o los que a su derecho convenga.

Madrid, a 31 de julio de 2014

La Jefe de División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia

María Dolores Montero Corominas

¹ Son de aplicación al presente procedimiento la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común; la Ley 12/2000, de 29 de diciembre, de medidas fiscales, administrativas y de orden social; la Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios; el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos; el Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal "Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios" y se aprueba su estatuto; el Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano y la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.

² De acuerdo con la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre.

³ Directorio disponible en la página web de la AEMPS (<http://www.aemps.es/actividad/invClinica/estudiosPostautorizacion.htm>)

⁴ En el caso de que el promotor no sea quien presente la documentación, se deberá incluir en la misma un documento que indique las responsabilidades delegadas por el promotor a la persona o empresa que actúa en su nombre.

FRANCISCO RIVAS RUIZ COMO SECRETARIO DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN COSTA DEL SOL

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado y ponderado de forma **FAVORABLE condicionado a presentación de clasificación de la AEMPS** en Sesión Ordinaria celebrada el 31 de julio de 2014 del estudio de investigación titulado:

TÍTULO: Papel de la suplementación preoperatoria de vitamina D, en la mejoría del síndrome metabólico, de obesos mórbidos sometidos a cirugía bariátrica, cuya investigadora principal es Ana Obispo Entrenas (Servicio de Cirugía), con código interno: 002_julio_PR2 – Suplementación Preoperatoria.

Los miembros del CEI CS presentes: Luís Baró Rodríguez, Zaira Caracuel Rios, Enrique Caso Peláez, Eugenio Contreras Fernández, Raquel Cueto Galán, Ángeles Morales Fernández, José Luís Moreno Haro, Elisabeth Pérez Ruiz, Maximino Redondo Bautista, Francisco Rivas Ruiz, María del Carmen Saucedo Figueredo, Silvia Soler Méndez

consideran que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y se ajusta a los principios éticos aplicables a este tipo de estudios.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Están justificados los riesgos y molestias previsibles para los participantes.
- Que los aspectos económicos involucrados en el proyecto, no interfieren con respecto a los postulados éticos.
- Que dicho Comité, está constituido y actúa de acuerdo con la normativa vigente y las directrices de la Conferencia Internacional de Buena Práctica Clínica.

Lo que firmo en Marbella, a treinta y uno de julio de dos mil catorce

Fdo. Francisco Rivas Ruiz

Secretario del CEI Costa del Sol



CONSENTIMIENTO INFORMADO – INFORMACIÓN AL PACIENTE

Antes de proceder a la firma de este consentimiento informado, lea atentamente la información que a continuación se le facilita y realice las preguntas que considere oportunas.

Naturaleza:

Os administraremos una dosis eficaz y segura de vitamina D (50.000UI/semana, vía oral, durante 8 semanas) para normalizar los niveles de la misma, hasta la cirugía una dosis de mantenimiento de vitamina D de 25.000UI cada 2 semanas y tras la cirugía os daremos una dosis de vitamina D y calcio (2000UI + 1200 mgr., respectivamente, también vía oral, dividido en 2 tomas separadas por 12 h) para evitar a largo plazo las complicaciones derivadas de la hipovitaminosis D y de la alteración del metabolismo del calcio que presentáis por ser obesos y agravada por la cirugía a la que se os va a someter.

Importancia:

Corregiremos la hipovitaminosis D, que presentáis previa a la cirugía bariátrica, para normalizar vuestros niveles de vitamina D, con el objetivo de mejorar vuestras comorbilidades, en el caso de que las tengáis o de disminuir las complicaciones futuras derivadas de dicho déficit y agravadas por la cirugía bariátrica, como son las alteraciones del metabolismo óseo (osteoporosis), alteraciones del sistema inmune (infecciones), etc.. estableciendo así un protocolo de actuación.

Implicaciones para el paciente:

- La participación es totalmente voluntaria.
- El paciente puede retirarse del estudio cuando así lo manifieste, sin dar explicaciones y sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.
- Todos los datos carácter personal, obtenidos en este estudio son confidenciales y se tratarán conforme a la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/99.
- La información obtenida se utilizará exclusivamente para los fines específicos de este estudio.

Riesgos de la investigación para el paciente:

Las reacciones adversas por la toma de dicho medicamento son muy poco frecuentes (>1/1000 a <1/100 casos) y son hipercalcemia e hipercalciuria. Y raros (>1/10000 a <1/1000) y son prurito, rash y urticaria.

Si requiere información adicional se puede poner en contacto con la Dra. Ana Obispo Entrenas en el teléfono: 951976222 (secretaría de cirugía) o en el correo electrónico: anabichop@hotmail.com

CONSENTIMIENTO INFORMADO – CONSENTIMIENTO POR ESCRITO DEL PACIENTE

< PAPEL DE LA SUPLEMENTACIÓN PREOPERATORIA DE VITAMINA D, EN LA MEJORA DEL SÍNDROME METABÓLICO, DE OBESOS MÓRBIDOS CON DÉFICIT DE 25(OH)D3, SOMETIDOS A CIRUGÍA BARIÁTRICA. >

Yo _____ (Nombre _____ y Apellidos):.....

- He leído el documento informativo que acompaña a este consentimiento (Información al Paciente)

He podido hacer preguntas sobre el estudio *< PAPEL DE LA SUPLEMENTACIÓN PREOPERATORIA DE VITAMINA D, EN LA MEJORA DEL SÍNDROME METABÓLICO, DE OBESOS MÓRBIDOS CON DÉFICIT DE 25(OH)D3, SOMETIDOS A CIRUGÍA BARIÁTRICA.>*

- He recibido suficiente información sobre el estudio *< PAPEL DE LA SUPLEMENTACIÓN PREOPERATORIA DE VITAMINA D, EN LA MEJORA DEL SÍNDROME METABÓLICO, DE OBESOS MÓRBIDOS CON DÉFICIT DE 25(OH)D3, SOMETIDOS A CIRUGÍA BARIÁTRICA >* He hablado con el profesional sanitario informador:
- Comprendo que mi participación es voluntaria y soy libre de participar o no en el estudio.
- Se me ha informado que todos los datos obtenidos en este estudio serán confidenciales y se tratarán conforme establece la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/99.
- Se me ha informado de que la información obtenida sólo se utilizará para los fines específicos del estudio.
- **Deseo** ser informado/a de mis datos genéticos y otros de carácter personal que se obtengan en el curso de la investigación, incluidos los descubrimientos inesperados que se puedan producir, siempre que esta información sea necesaria para evitar un grave perjuicio para mi salud o la de mis familiares biológicos.

Si No

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera
- Sin tener que dar explicaciones
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el *proyecto titulado < PAPEL DE LA SUPLEMENTACIÓN PREOPERATORIA DE VITAMINA D, EN LA MEJORA DEL SÍNDROME METABÓLICO, DE OBESOS MÓRBIDOS CON DÉFICIT DE 25(OH)D3, SOMETIDOS A CIRUGÍA BARIÁTRICA >*

Firma del paciente
(o representante legal en su caso)

Firma del profesional
sanitario informador

Nombre y apellidos:.....
Fecha:

Nombre y apellidos:
Fecha:



