



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

**Programa de Doctorat en Medicina – Departament de Medicina**

**Universitat Autònoma de Barcelona**

**Barcelona, 2018**



**Universitat Autònoma  
de Barcelona**

**Efectes de la cirurgia bariàtrica sobre el perfil lipídic**

Tesi presentada per:

**Elisenda Climent Biescas**

Per optar al grau de Doctor per la Universitat Autònoma de Barcelona

Aquesta tesi s'ha realitzat sota la direcció del Dr. David Benaiges Boix, Dr.  
Albert Goday Arnó i Dr. Juan Pedro-Botet Montoya del servei d'Endocrinologia i  
Nutrició de l'Hospital del Mar

Tesi adscrita al programa de Doctorat en Medicina de la Facultat de Medicina  
de la Universitat Autònoma de Barcelona





**Universitat Autònoma  
de Barcelona**

El Dr. DAVID BENAIGES BOIX, professor associat de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona, el Dr. ALBERT GODAY ARNÓ professor titular de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona, i el Dr. JUAN PEDRO-BOTET MONTOYA, catedràtic de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona,

CERTIFIQUEN:

Que la Tesi Doctoral titulada “EFECTES DE LA CIRURGIA BARIÀTRICA SOBRE EL PEFIL LIPÍDIC”, presentada per ELISENDA CLIMENT BIESCAS, per accedir al títol de Doctor en Medicina, s’ha realitzat sota la seva direcció, considerant que reuneix els requisits formals i científics adequats per a la seva preceptiva lectura i defenses públiques.

I per tal que consti, als efectes oportuns, signen la present certificació a Barcelona, el dia 03 de setembre de 2018.

Elisenda Climent Biescas (doctoranda)

Dr. David Benaiges Boix  
(director)

Dr. Albert Goday Arnó  
(director)

Dr. Juan Pedro-Botet Montoya  
(director i tutor)



A la meva família, per ser-hi sempre.

Als meus amics, aquells que conformen la meva “segona família”.

Gràcies.



## Agraïments

Voldria començar donant les gràcies als meus tres directors, els meus pilars fonamentals en aquest projecte.

A en David, ja que si no hagués tingut la sort de treballar al seu costat des de la meva arribada al servei, estic segura que aquesta tesi no hagués vist mai la llum. Gràcies per la paciència infinita, els consells, les classes d'estadística... Vaja, per ser el meu mentor i exemple a seguir des d'R1 fins el dia d'avui. Estic molt orgullosa d'haver estat la seva primera doctoranda.

A l'Albert Goday, per acompanyar-me des de l'època d'estudiant de Medicina com a professor, i ara ja, com a company del mateix servei. Gràcies per fer-me sentir part de l'equip de cirurgia bariàtrica i per confiar en mi tots aquests anys.

Al Dr. Juan Pedro-Botet, per apostar per mi des del principi, i demostrar-m'ho. Per tota l'ajuda, empenta i consells que m'ha donat en tot aquest procés. Per compartir els seus incomptables coneixements sobre el món dels lípids amb mi. Espero que aquesta tesi sigui només el començament de la feina que ens queda per fer tot plegats.

A tota la "família" del servei d'Endocrinologia i Nutrició de l'Hospital del Mar, tant els que hi són ara com els que hi han estat en algun moment. Per tot el que m'han ensenyat tots aquests anys, acompanyant-me i fent-me créixer com a endocrina. Per fer que cada dia vagi a treballar amb un somriure, i per donar-me l'oportunitat de tornar a casa. Gràcies també a les noies de Nutrició (Gemma, Laia, Miló, Montse) per la rebuda que m'han donat i el dia a dia que compartim i a les "resis" per fer-me companyia durant les llargues tardes de feina al despatx.



Voldria agrair també al servei de Cirurgia General i, en general, a tots els membres de la unitat de cirurgia bariàtrica (Dr. Ramón, Carme, Olga, Montse així com a la resta d'integrants de l'equip multi disciplinar), per la seva feina i dedicació, i un GRÀCIES en majúscules a tots els pacients de la unitat, ja que sense ells i elles senzillament aquest projecte no existiria.

M'agradaria també fer un agraïment a l'Ivan Solà i el Dr. Miguel Àngel Checa per la seva inestimable ajuda i orientació per tirar endavant la metanàlisi.

Als companys d'endocrí de l'Hospital de Mataró, per acollir-me en els meus inicis com adjunta i fer tot el procés d'adaptació molt més fàcil.

Com no podria ser d'una altra manera, voldria acabar donant les gràcies a la meva família i amics més propers per fer-me costat de manera desinteressada en tota aquesta etapa, acompanyant-me en aquest llarg camí.

## Abreviacions

**AMPc:** Fosfat d'adenosina cíclic

**BGYRL:** bypass gàstric en Y de Roux laparoscòpic

**CB:** cirurgia bariàtrica

**DA:** dislipèmia aterogènica

**DM2:** diabetis mellitus tipus 2

**GIP:** pèptid inhibidor gàstric

**GLP-1:** pèptid similar al glucagó tipus 1

**GTL:** gastrectomia tubular laparoscòpica

**HDL:** lipoproteïnes d'alta densitat

**HOMA-IR:** índex de resistència a la insulina

**HTA:** hipertensió arterial

**IC:** interval de confiança

**IMC:** índex de massa corporal

**LDL:** lipoproteïnes de baixa densitat

**LPL:** lipoproteïna lipasa

**NEFA:** *non esterified fatty acids*, àcids grassos no esterificats

**PPEP:** percentatge de pèrdua de l'excés de pes

**PYY:** pèptid YY

**SAOS:** síndrome d'apnees obstructives del son

**SREBP-1:** *sterol regulatory element binding protein-1*

**TG:** triglicèrids

**VLDL:** lipoproteïnes de molt baixa densitat



# Índex

<b>1. RESUM.....</b>	<b>1</b>
<b>2. INTRODUCCIÓ.....</b>	<b>7</b>
2.1. La pandèmia de l'obesitat.....	9
2.2. Alteracions del perfil lipídic associades a l'obesitat.....	11
2.2.1. Metabolisme lipídic normal.....	11
2.2.2. Metabolisme lipídic en l'obesitat.....	13
2.2.3. Risc cardiovascular associat a la dislipèmia.....	15
2.3. La cirurgia bariàtrica com a tractament de l'obesitat.....	17
2.4. Tècniques de cirurgia bariàtrica.....	19
2.5. Efectes de la cirurgia bariàtrica sobre el perfil lipídic.....	25
2.5.1. Remissió de la dislipèmia i la DA.....	25
2.5.2. Comparació entre el BGYRL i la GTL.....	26
2.5.2.1. Seguiment a curt termini.....	26
2.5.2.2. Seguiment a mig termini.....	27
2.5.3. Factors associats a la remissió de les alteracions del perfil lipídic.....	28
<b>3. JUSTIFICACIÓ DEL PROJECTE.....</b>	<b>31</b>
<b>4. HIPÒTESIS I OBJECTIUS DEL PROJECTE.....</b>	<b>35</b>
<b>5. PUBLICACIONS.....</b>	<b>39</b>
5.1. Climent E, Benaiges D, Pedro-Botet J, Flores-Le Roux JA, Ramón JM, Villatoro M, Fontané L, Chillarón JJ, Goday A. Atherogenic dyslipidemia remission 1 year after bariatric surgery. Obes Surg. 2016;27(6):1548- 1553.....	41

5.2. Climent E, Benaiges D, Pedro-Botet J, Goday A, Solà I, Ramón JM, Flores-Le Roux JA, Checa MÁ. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass vs laparoscopic sleeve gastrectomy for morbid obesity. A systematic review and meta-analysis of lipid effects at one year post-surgery. Minerva Endocrinol. 2018;43(1):87-100.....	43
5.3. Climent E, Benaiges D, Flores-Le Roux Juana A., Ramón Jose M., Pedro-Botet J, Goday A. Changes in lipid profile 5 years after bariatric surgery: Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass versus laparoscopic sleeve gastrectomy. Surg Obes Relat Dis. 2018 May 19. pii: S1550-7289(18)30252-1 [E pub ahead of print].....	45
<b>6. RESUM GLOBAL DELS RESULTATS.....</b>	<b>47</b>
6.1. Article 1: Atherogenic dyslipidemia remission 1 year after bariatric surgery.....	49
6.2. Article 2: Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass vs laparoscopic sleeve gastrectomy for morbid obesity. A systematic review and meta-analysis of lipid effects at one year post-surgery.....	51
6.3. Article 3: Changes in lipid profile 5 years after bariatric surgery: Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass versus laparoscopic sleeve gastrectomy.....	53
<b>7. DISCUSSIÓ.....</b>	<b>57</b>
<b>8. LIMITACIONS.....</b>	<b>67</b>
<b>9. CONCLUSIONS.....</b>	<b>71</b>
<b>10. FUTURS PROJECTES.....</b>	<b>75</b>
<b>11. BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>79</b>

## **1. RESUM**



La prevalença de l'obesitat ha augmentat de manera exponencial en els darrers anys, convertint-se en un problema greu de salut pública. Els pacients amb obesitat greu a més presenten diverses comorbiditats, entre aquestes la dislipèmia, relacionada amb un augment del risc cardiovascular.

D'altra banda, la cirurgia bariàtrica (CB) ha demostrat ser la teràpia més efectiva en els pacients obesos, obtenint una major pèrdua ponderal que la assolida amb el tractament convencional, i afavorint la millora o remissió de les comorbiditats associades.

Aquest present projecte s'ha basat en avaluar l'evolució del perfil lipídic després de la CB. S'han inclòs un total de tres publicacions científiques.

La primera publicació es va centrar en l'evolució de la dislipèmia aterogènica (DA), característica dels pacients amb obesitat i composta per nivells disminuïts de lipoproteïnes d'alta densitat (HDL), hipertrigliceridèmia i un augment de partícules petites i denses de lipoproteïnes de baixa densitat (LDL). L'objectiu principal va ser valorar la remissió de la DA després de la CB, objectivant que pràcticament la totalitat dels pacients presentaven remissió als 12 mesos després de la cirurgia.

En el segon estudi d'aquest projecte, es va anar un pas més enllà comparant l'efecte sobre el perfil lipídic de les dues tècniques de CB més utilitzades en l'actualitat: el bypass gàstric en Y de Roux laparoscòpic (BGYRL) i la gastrectomia tubular laparoscòpica (GTL), amb un any de seguiment. Es va realitzar una metanàlisi que va incloure 17 articles, i es va observar que el BGRYL era superior a la GTL pel que fa l'evolució del colesterol total i LDL i la remissió de la hipercolesterolèmia, sense observar diferències en la remissió del colesterol HDL baix o la hipertrigliceridèmia.



Finalment, el darrer article d'aquesta tesi es va basar en estudiar l'evolució del perfil lipídic, també comparant ambdues tècniques quirúrgiques (el BGYRL i la GTL), però amb cinc anys de seguiment. Es van confirmar els resultats obtinguts amb un seguiment a curt termini, observant una superioritat del BGYRL respecte la GTL pel que fa a l'evolució del colesterol total i LDL així com a la remissió de la hipercolesterolèmia, sense observar diferències entre tècniques quirúrgiques en l'evolució dels triglicèrids o colesterol HDL. També es van valorar els factors associats a la remissió de les diferents alteracions del perfil lipídic. El sexe masculí, l'absència de tractament amb estatines i el BGYRL van ser els factors associats a la remissió de la hipercolesterolèmia. L'absència del tractament amb fibrats i el percentatge de pèrdua de l'excés de pes (PPEP) als 60 mesos es van associar a la remissió de la hipertrigliceridèmia, i només aquesta última es va associar a la remissió del colesterol HDL baix.

Obesity prevalence has presented an exponential increase during the last years, becoming a serious public health issue. Moreover, patients with morbid obesity present diverse comorbidities, including dyslipidemia, which are tightly related to the high cardiovascular risk of these patients.

On the other hand, bariatric surgery (BS) has proved to be the most effective treatment for patients with obesity, achieving a greater weight loss than that obtained with conventional treatment, and favoring remission of the related comorbidities.

This present project has been based on evaluating lipid profile evolution after BS. A total of three scientific publications have been included.

The first publication was based on the evaluation of atherogenic dyslipidemia (AD), characteristic of patients with obesity and composed of low high-density lipoprotein (HDL) cholesterol levels, hypertriglyceridemia and an increased proportion of small and dense low-density lipoprotein (LDL) particles. The main aim was to evaluate AD remission after BS, observing that almost all patients presented complete remission 12 months after surgery.

The second study of this project went one step further comparing the most popular BS techniques, laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass (LRYGB) and laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG) as to lipid profile evolution with one-year follow-up. A meta-analysis was realized including a total of 17 studies. LRYGB was superior to LSG respecting total and LDL cholesterol evolution and hypercholesterolemia remission, with no differences as to HDL cholesterol or triglycerides evolution.

Finally, the last article of the present doctoral thesis was based on lipid profile evolution after both surgical procedures (LRYGB and LSG), but with five years follow-up. The results obtained with a short-term follow-up were confirmed, being LRYGB superior to LSG regarding total and LDL cholesterol evolution as well as hypercholesterolemia remission, with no differences as to triglycerides or HDL cholesterol evolution. Moreover, factors associated to the remission of the different lipid disturbances were also evaluated. Male sex, absence of statins treatment at baseline and LRYGB were the factors associated to hypercholesterolemia remission. Absence of fibrates treatment and 60 months percentage of excess weight loss (% EWL) were independently associated with hypertriglyceridemia remission and only the latter was independently associated with low HDL cholesterol remission five years after surgery.

## **2. INTRODUCCIÓ**



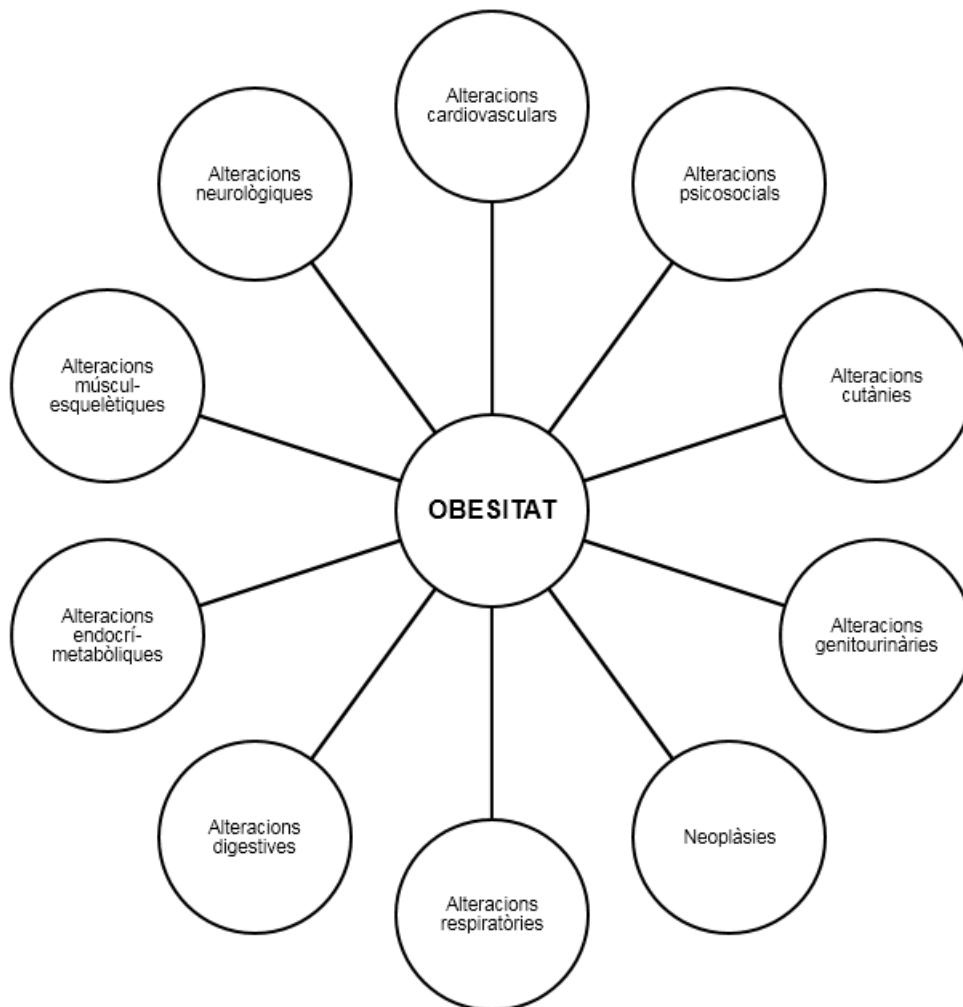
## 2.1. La pandèmia de l'obesitat

L'obesitat és una malaltia metabòlica crònica d'origen multifactorial que es defineix com un excés de pes a causa de l'acumulació de greix corporal, i es classifica en funció de l'índex de massa corporal (IMC) de cada individu (1). Així, es considera obesitat a partir d'un IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> i obesitat greu aquella amb un IMC  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>.

La seva prevalença ha augmentat de manera exponencial en els darrers anys, convertint-se en un problema greu de salut pública a nivell mundial (2). De fet, s'estima que 1,6 bilions de persones en tot el món presenten sobrepès i 400 milions obesitat, amb el conseqüent augment de morbiditat i mortalitat cardiovascular (3, 4). També s'ha observat aquest mateix augment a Espanya en les darreres dècades. Així, del 1987 al 2012, la prevalença del sobrepès va créixer del 34% al 35,8%, de l'obesitat del 8% al 16,5% i de l'obesitat greu del 0,2% al 0,9%, essent l'increment superior en els homes respecte a les dones (5). Dos estudis transversals recents realitzats en la població espanyola també van obtenir resultats similars. L'estudi ENRICA (6) va observar una prevalença d'obesitat del 22,9% en persones majors de 18 anys. Per altra banda, l'estudi ENPE (7), centrat en una població amb un rang d'edat major (entre 25 i 64 anys), va observar una freqüència d'obesitat del 21,6%.

D'altra banda, els pacients amb obesitat presenten, per regla general, comorbiditats associades que comporten un augment del risc cardiovascular, amb una major mortalitat (8). Així doncs, les malalties associades a l'obesitat comprenen, entre d'altres, la diabetis mellitus tipus 2 (DM2), la hipertensió arterial (HTA), la dislipèmia i la síndrome d'apnees obstructives del son (SAOS)

(9). Tanmateix, en els darrers anys també s'ha observat una clara associació entre un IMC elevat i el desenvolupament d'alguns càncers com el de còlon i recte, el de mama en dones post-menopàusiques, així com d'endometri, ronyó, esòfag i pàncrees (10) (**Figura 1**).



**Figura 1.** Comorbiditats associades a l'obesitat.

## **2.2. Alteracions del perfil lipídic associades a l'obesitat**

### **2.2.1. Metabolisme lipídic normal**

El colesterol i els triglicèrids són essencials per a la integritat i l'estructura de la membrana cel·lular, a més de servir com a font d'energia i molècula de senyalització. Com que són liposolubles, han de ser transportats per proteïnes hidrosolubles conegudes com a lipoproteïnes. Les lipoproteïnes, riques en triglicèrids, són secretades a la circulació des de l'intestí en forma de quilomicrons o des del fetge com a lipoproteïnes de molt baixa densitat (VLDL) (11).

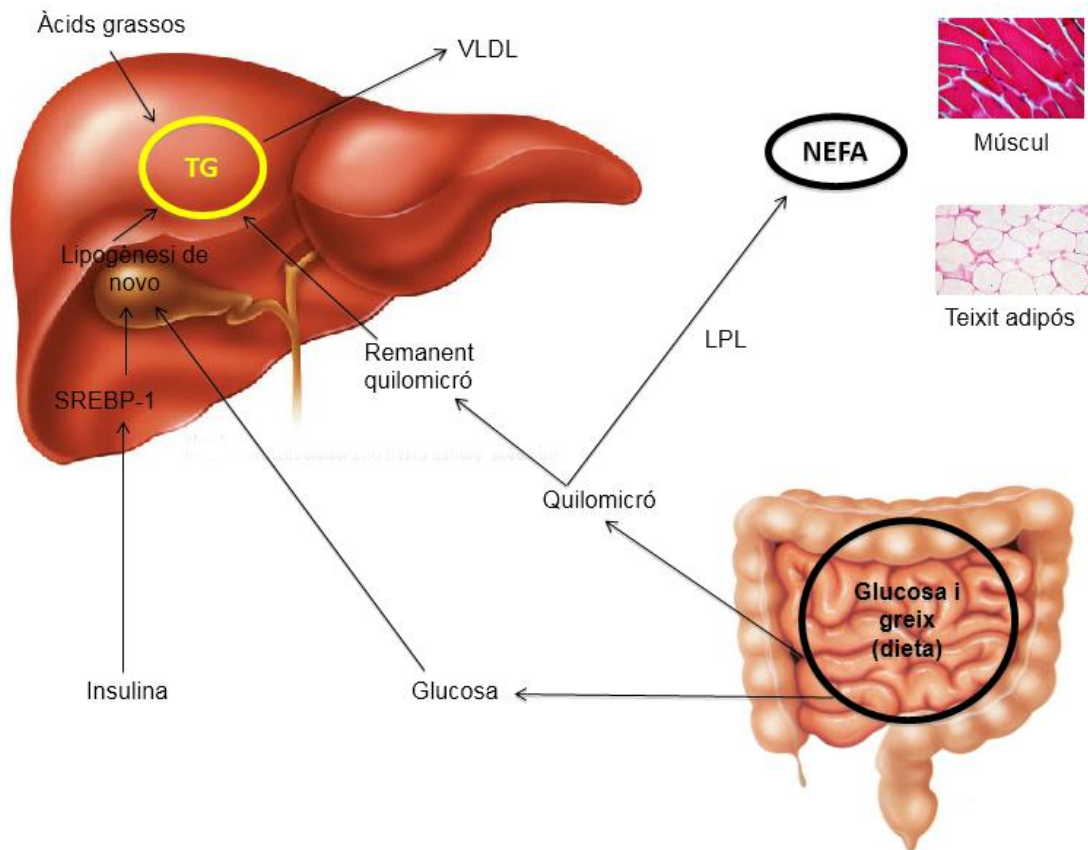
Després d'un àpat, els triglicèrids que provenen de la dieta són primer digerits per la lipasa pancreàtica, essent després transportats a l'intestí i posteriorment a la circulació en forma de quilomicrons. Aquestes partícules transporten els triglicèrids al teixit adipós i muscular on són hidrolitzats per l'enzim lipoproteïna lipasa (LPL), amb la formació d'àcids grassos no esterificats (NEFA) i s'emmagatzemen al teixit adipós o s'utilitzen com a font d'energia en el múscul. La LPL relacionada en tot aquest procés se sintetitza principalment en el múscul i teixit adipós, sota el control de la insulina. Així, en situació postprandial, s'activa la LPL a nivell adipós i s'inactiva en el múscul. En canvi, en situació de dejú, el cos depèn dels àcids grassos com a font d'energia i, per tant, el glucagó afavoreix el pas de triglicèrids a NEFA per la LPL hormona-dependent.

El fetge també és capaç de sintetitzar triglicèrids a partir d'àcids grassos i glicerol, secretant-se a la circulació en forma de VLDL (12, 13). Aquests àcids



grassos provenen del plasma o són sintetitzats de nou a nivell hepàtic mitjançant la lipogènesi *de novo* i utilitzant la glucosa com a substrat.

Tot aquest procés del metabolisme lipídic guarda una estreta relació amb la dieta. D'aquesta forma, una dieta rica en triglicèrids (quilomicrons), àcids grassos i glucosa (fonts de la producció de VLDL), promouen l'acumulació de greix a nivell hepàtic. Tanmateix, l'estimulació de diversos gens relacionats amb enzims lipogènics i l'activació de la LPL, conjuntament amb l'acció de la insulina, promouen la producció de NEFA al teixit adipós i muscular en situació postprandial. La insulina també actua a nivell hepàtic activant la *sterol regulatory element binding protein* (SREBP) 1-c, una proteïna localitzada a la membrana cel·lular dels hepatòcits, activant els gens involucrats en la lipogènesi *de novo* (14) **(Figura 2)**.



**Figura 2.** Representació esquemàtica del metabolisme dels triglicèrids. Adaptat de Franssen *et al* (15).

LPL: lipoproteïna lipasa; NEFA: *non esterified fatty acids*; SREBP-1: *sterol regulatory element binding protein-1*; TG: triglicèrids; VLDL: lipoproteïnes de molt baixa densitat.

### 2.2.2. Metabolisme lipídic en l'obesitat

Els pacients amb obesitat poden presentar dislipèmia associada, amb alteracions tant quantitatives com qualitatives de les diferents lipoproteïnes (15).

Les alteracions del perfil lipídic associades a l'obesitat són similars a les que trobem en els pacients amb DM2 i amb disminució de la sensibilitat a la insulina (16). En aquest sentit, en situació d'insulinorresistència, hi ha una capacitat reduïda d'aquesta per inhibir la producció de glucosa a nivell hepàtic i

per afavorir l'ús de glucosa a nivell muscular i esquelètic, conduint a un estat d'hiperglucèmia i hiperinsulinèmia. La insulina tampoc és capaç d'inhibir la lipòlisi dels triglicèrids per la LPL a nivell del teixit adipós i per tant el flux d'àcids grassos lliures de l'adipòcit al fetge augmenta. Això comporta un increment del greix visceral (17). Aquesta insulinoresistència altera també la funció de la LPL a nivell vascular, augmentant encara més la concentració de triglicèrids. Tot això es tradueix en una hiperlipèmia postprandial i un increment de NEFA. Ambdues alteracions es troben presents en pacients amb obesitat i hiperinsulinèmia. L'increment d'aquests àcids grassos, principalment en el fetge i múscul, juntament amb una disminució de la captació perifèrica d'àcids grassos lliures, comporta un augment de síntesi de VLDL a nivell hepàtic (18). L'estat d'hiperinsulinèmia, així com la hiperglucèmia, també estimula la lipogènesi *de novo* a nivell hepàtic mitjançant l'activació del SREBP-1, entre d'altres (19).

Tots aquests canvis fisiopatològics descrits anteriorment condueixen al perfil lipídic característic dels pacients amb obesitat. Aquest consisteix en uns nivells disminuïts de lipoproteïnes d'alta densitat (HDL), hipertrigliceridèmia i un augment de partícules petites i denses de lipoproteïnes de baixa densitat (LDL) (20, 21). Aquesta alteració lipoproteica també és coneguda com a dislipèmia aterogènica (DA).

### **2.2.3. Risc cardiovascular associat a la dislipèmia**

La dislipèmia es presenta entre el 50% i el 80% dels pacients amb obesitat, jugant un paper decisiu en l'augment del risc cardiovascular en aquests pacients (8). Dins de totes les fraccions lipídiques, el colesterol LDL ha estat considerat com el pilar fonamental en aquest increment del risc (22). En aquest sentit, no sorprèn que les diferents guies de pràctica clínica habitual hagin basat les seves recomanacions en objectius terapèutics de colesterol LDL (23) o tractament amb estatines (24), aquestes últimes considerades com el tractament de primera línia en la hipercolesterolèmia.

No obstant això, els pacients amb obesitat, tot i presentar nivells de colesterol LDL en objectius terapèutics, presenten un risc cardiovascular residual d'entre el 65% i el 80% (25). Aquest risc residual és degut, al menys en part, al perfil de DA, característic en aquest grup de pacients. En aquest sentit, en els darrers anys s'ha observat que tant el colesterol HDL com els triglicèrids podrien jugar un paper en el risc cardiovascular, independentment dels nivells de colesterol LDL (26, 27). Així, en una metanàlisi basada en 21 estudis prospectius en els quals es van incloure 65.863 homes i 11.089 dones, es va observar que cada augment de triglicèrids de 89 mg/dl estava associat a un increment del risc cardiovascular del 32% [risc relatiu: 1,30, interval de confiança (IC): 1,25-1,35] i del 76% (risc relatiu: 1,69, IC: 1,45-1,97) en homes i dones, respectivament (28). Aquest augment del risc, a més, es va mantenir significatiu després d'ajustar per colesterol total, LDL, HDL, IMC i altres comorbiditats com la DM2 i l'HTA. D'altra banda, sembla que les partícules petites i denses de colesterol LDL, que també

formen part del perfil de DA, presenten un clar rol aterogènic i per tant juguen un paper en l'inici del procés d'aterosclerosi (29).

Malgrat l'estreta relació entre l'obesitat i aquest perfil aterogènic, la DA és una condició molt freqüentment infradiagnosticada, infratractada i infracontrolada (30). Això es va demostrar en un estudi on es valorava el maneig de la DA en diferents unitats de lípids, acreditades per la *Sociedad Española de Arteriosclerosis*. Així, d'un total de 1.649 pacients, el 36,6% presentaven xifres elevades de triglicèrids i un 36,1% de colesterol HDL baix, un 18% ambdues, però només un 16% del pacients assolien els objectius terapèutics, essent els factors predictius d'èxit la normalització del pes i el perfil glucèmic (31). Això en part s'explicaria per la prioritització de l'objectiu terapèutic de colesterol LDL en la prevenció cardiovascular, deixant en segon pla el perfil de DA. Tot i així, és important remarcar que en la guia conjunta de la *European Society of Cardiology* i de la *European Atherosclerosis Society* per al control de la dislipèmia del 2016, es considera la DA com un dels principals factors de risc per a la malaltia cardiovascular en pacients amb DM2 (32).

Sembla doncs que és imprescindible el tractament de la DA per reduir el risc cardiovascular dels pacients. La peça fonamental en el tractament d'aquest perfil aterogènic és la intervenció sobre els canvis en l'estil de vida. Aquest ha demostrat que té un impacte metabòlic significatiu, obtenint un increment de 5 mg/dl en la concentració de colesterol HDL i reducció de 30 mg/dl dels nivells de triglicèrids (33). No obstant això, atesa la dificultat per mantenir l'adherència en les normes de l'estil de vida, la majoria de pacients acaben requerint tractament farmacològic, essent els fibrats el fàrmac d'elecció. De fet, en els pacients tractats amb estatines i fibrats en combinació, aquells amb DM2 i perfil de DA

presenten una reducció addicional del risc del 30% (34, 35). Aquesta reducció es pot explicar per l'efecte del fenofibrat en la reducció de la hipertrigliceridèmia postprandial (36).

### **2.3. La cirurgia bariàtrica com a tractament de l'obesitat**

En el maneig global de l'obesitat greu, es considera que la cirurgia bariàtrica (CB) és el tractament més eficaç, obtenint una pèrdua de pes que pot superar el 30% i que es manté a llarg termini (37). A l'estudi Look AHEAD (33), basat en analitzar l'efecte sobre una intervenció en l'estil de vida en pacients amb DM2 (1200 - 1800 kcal/dia i 175 minuts d'activitat física moderada setmanal), únicament un 34,5% del grup intervenció va perdre un 10% del pes en el primer any i només un 42,4% dels que havien presentat una resposta inicial satisfactòria va mantenir aquesta pèrdua quatre anys després. D'altra banda, el tractament farmacològic per a l'obesitat aconsegueix pèrdues ponderals entre el 4% i el 11% (38, 39). És per aquest motiu que la CB ha esdevingut el tractament d'elecció pels pacients que presenten obesitat greu (37).

És imprescindible remarcar que el paper de la CB va més enllà de la esmentada pèrdua ponderal. En aquest sentit, s'ha objectivat també una millora o remissió de les diferents comorbiditats després de la cirurgia (40). Així, en la coneguda metanàlisi de Buchwald *et al* del 2014 (40), es van publicar dades sobre 136 articles amb un total de 22.094 pacients inclosos. Es va observar una pèrdua de pes significativa en els pacients amb obesitat sotmesos a CB, amb una millora o resolució del 86% i del 70% en la DM2 i la dislipèmia, respectivament. Tanmateix, la HTA va millorar o remetre en el 78,5% dels casos,

i la SAOS en el 83,6% dels pacients (**Taula 1**).

	<b>Banda gàstrica ajustable</b>	<b>Gastroplàstia vertical en anell</b>	<b>BGYRL</b>	<b>Derivació biliopancreàtica</b>
PPEP (%)	47,5	68,2	61,6	70,1
Remissió DM2 (%)	47,8	68,2	83,8	97,9
Remissió HTA (%)	38,4	72,5	75,4	81,3
Remissió SAOS (%)	94,6	76,7	86,6	95,2
Millora dislipèmia (%)	71,1	80,9	93,6	99,5

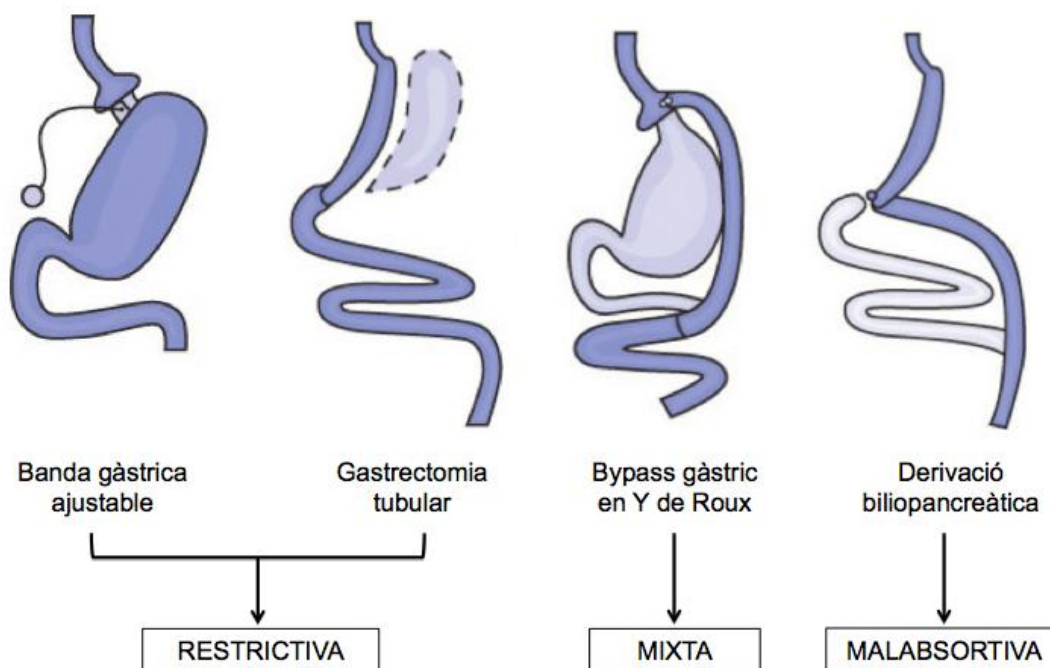
**Taula 1.** Resultats principals de la metanàlisi de Buchwald *et al* (40).

BGYRL: bypass gàstric en Y de Roux laparoscòpic; DM2: diabetis mellitus tipus 2; HTA: hipertensió arterial; PPEP: percentatge de pèrdua de l'excés de pes; SAOS: síndrome d'apnees obstructives del son.

Tots aquests efectes beneficiosos de la CB comporten una disminució de la mortalitat de quasi el 30% als 10 anys (37). Per tant, s'allarga l'esperança de vida de la població obesa, possiblement per una disminució en el risc cardiovascular.

## 2.4. Tècniques de cirurgia bariàtrica

Les tècniques quirúrgiques utilitzades en el camp de la CB es poden classificar en malabsortives, restrictives i mixtes (**Figura 3**).



**Figura 3.** Tipus de tècniques quirúrgiques de CB.

Adaptat de *Porjes WJ 2008 Bariatric surgery: risks and rewards. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: S89–S96.*

Les tècniques malabsortives com la derivació biliopancreàtica disminueixen la longitud intestinal amb una conseqüent disminució en l'absorció de nutrients. Aquests tipus de tècniques, tot i obtenir la major pèrdua de pes a llarg termini, s'utilitzen amb menys freqüència en l'actualitat a causa del risc de dèficits nutricionals i la major morbimortalitat associada al procediment. D'altra banda, les tècniques purament restrictives com la banda gàstrica ajustable o la



gastroplàstia vertical anellada també tenen un ús limitat pels seus resultats en la pèrdua de pes o remissió de comorbiditats (40).

Avui en dia, les tècniques més utilitzades arreu del món són el bypass gàstric en Y de Roux laparoscòpic (BGYRL) i la gastrectomia tubular laparoscòpica (GTL) gràcies als resultats a curt termini pel que fa a la pèrdua de pes i a la resolució de les comorbiditats associades a l'obesitat (41).

El BGYRL és una tècnica mixta on es combina una exclusió parcial de l'estómac mitjançant una gastroplàstia conjuntament amb un bypass del duodè amb el jejú proximal, amb un conseqüent efecte de malabsorció. Durant molts anys ha estat la tècnica escollida pels bons resultats obtinguts, amb un major equilibri entre eficàcia i efectes adversos (40). Sembla a més que aquesta eficàcia ve determinada per altres mecanismes que van més enllà de la pèrdua ponderal observada després del procediment quirúrgic (42).

En primer lloc, s'han descrit diferents alteracions d'hormones gastrointestinals relacionades amb la sacietat i la ingesta després del BGYRL (43). Per una banda, existeix un increment a curt termini després de la cirurgia d'hormones com el pèptid similar al glucagó tipus 1 (GLP-1) i el pèptid YY (PYY), mantenint-se elevades a llarg termini (44). En aquest mateix sentit, s'ha descrit en diverses publicacions que els pacients que perdien més pes després del BGYRL presentaven nivells més elevats d'aquestes hormones postprandials relacionades amb la sacietat (45, 46). Les hormones amb efecte incretínic, entre altres funcions, afavoreixen la secreció d'insulina i retarden el buidat gàstric, contribuint a la pèrdua de pes i a una millora del metabolisme hidrogenocarbonat. Tanmateix, també s'han observat modificacions d'altres hormones després del BGYRL, com es troba detallat a la **taula 2**.

Hormona	Origen	Acció habitual	Secreació després del BGYRL
<b>Ghrelina</b>	Fundus gàstric	Orexigènica ↑ GH, cortisol, epinefrina ↓ adiponectina, sensibilitat glucosa, insulina	↓ (resultats heterogenis)
<b>GLP-1</b>	Cèl·lules L ili distal i colon	↑ insulina ↓ glucagó, buidat gàstric ↑ sacietat	↑ (resultats concordants majoria estudis)
<b>GIP</b>	Cèl·lules K duodè i jejú	↑ insulina, glucagó ↓ lipòlisi	↑ (resultats heterogenis)
<b>Oxintomodulina</b>	Cèl·lules L intestí distal	Perllonga buidat gàstric ↓ secreció pancreàtica exocrina ↓ ingesta i pes	↑ (similar a GLP-1 i PYY)
<b>PYY</b>	Cèl·lules L ili terminal i còlon	↓ gana i ingesta (acció hipotalàmica)	↑
<b>Amilina</b>	Cèl·lules beta pancreàtiques	Perllonga buidat gàstric ↓ glucagó i ingesta Efecte sinèrgic leptina i PYY	↓
<b>Insulina</b>	Cèl·lules beta pancreàtiques	Anabòlica Metabolisme hidrats de carboni	↓ (però millora la sensibilitat)
<b>Glucagó</b>	Cèl·lules alfa pancreàtiques	Catabòlica Efecte hiperglucemiant	↑ (transitori i paradoxal)
<b>Leptina</b>	Teixit adipós	↓ gana	↓ (però millora la sensibilitat)
<b>Adiponectina</b>	Teixit adipós	↑ sensibilitat insulina	↑

**Taula 2.** Resum de les principals hormones que es veuen modificades després del BGYRL.

Adaptat de Ramos Leví AM, Rubio Herrera MA. *Cirurgia metabòlica*. En: Bellido D, et al. *Sobrepeso y obesidad*. Sociedad Española para el estudio de la obesidad. Madrid; 2015. p.603-620.

BGYRL: bypass gàstric en Y de Roux laparoscòpic; GIP: pèptid inhibidor gàstric; GLP-1: pèptid similar al glucagó tipus 1; PYY: pèptid YY.

En segon lloc, la concentració d'àcids biliars augmenta després del BGYRL (47), presentant una correlació positiva amb els nivells de GLP-1, PYY i oxintomodulina i negativa amb els de ghrelina (48), promovent l'efecte anorexigènic de les primeres i augmentant la sensibilitat a la insulina. Tanmateix, els àcids biliars també disminueixen la resistència a la insulina per una altra via, ja que inhibeixen la gluconeogènesi i promouen la despesa energètica en el teixit

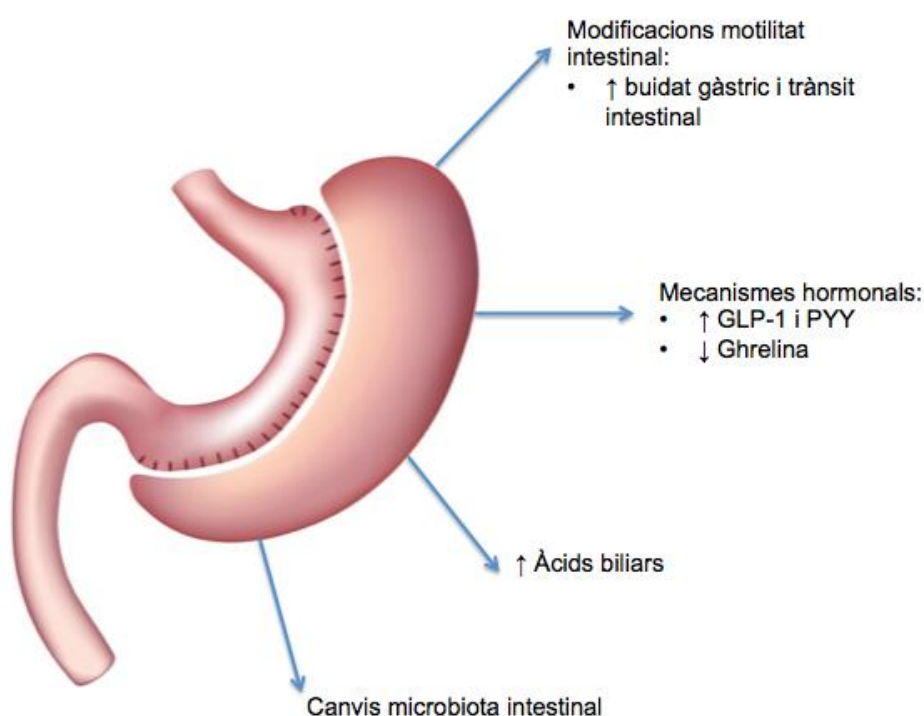
adipós a l'activar la via del fosfat d'adenosina cíclic (AMPc).

En tercer lloc, s'han descrit diferents alteracions en la microbiota intestinal després la cirurgia (49, 50). Això s'ha observat principalment en models animals, on els canvis en la microbiota després del BGRYL eren independents a la pèrdua de pes o a la restricció calòrica (51). Finalment, s'ha especulat sobre una possible alteració de les diferents vies neurals després del BGYRL (52) com a conseqüència, d'entre d'altres, de la vagotomia realitzada en alguns casos en el procediment quirúrgic. Aquesta alteració en la senyalització podria jugar un paper en la sensació de sacietat o falta de recompensa després de la ingesta en els pacients (53).

D'altra banda i deixant enrere el BGYRL, la GTL és una tècnica que es va realitzar per primer cop com una variant de la derivació biliopancreàtica amb *switch* duodenal al 1988 (54). Posteriorment, a l'inici del segle XXI, el seu ús es va centrar en una cirurgia de primer pas abans d'una tècnica malabsortiva en pacients amb obesitat extrema ( $IMC > 50 \text{ kg/m}^2$ ) (55). Una segona cirurgia era innecessària en la majoria de pacients a causa dels bons resultats obtinguts en la pèrdua de pes; per tant, la GTL va passar a ser una cirurgia en molts casos definitiva (56). La GTL consisteix en una gastrectomia subtotal vertical amb preservació del pílor, incloent-hi una resecció longitudinal del fundus, cos i antre gàstric. La resecció compromet aproximadament un 80% de l'estómac, amb un romanent gàstric  $> 100 \text{ ml}$ . És considerada una tècnica quirúrgica més senzilla que altres com el BGYRL, ja que requereix menys anastomosis, i comporta una menor taxa de complicacions (57).

La GTL, tot i ésser una tècnica restrictiva, ha obtingut resultats superiors

a altres tècniques restrictives i similars al BGRYL en la pèrdua de pes i la remissió a curt termini d'algunes comorbiditats (58). Això podria atribuir-se a diferents mecanismes que van més enllà del component restrictiu. Alguns factors que s'han descrit, de manera similar al BGYRL, guarden relació amb modificacions en la motilitat intestinal, mecanismes hormonals i alteracions dels àcids biliars o la microbiota intestinal (59, 60) (**Figura 4**).



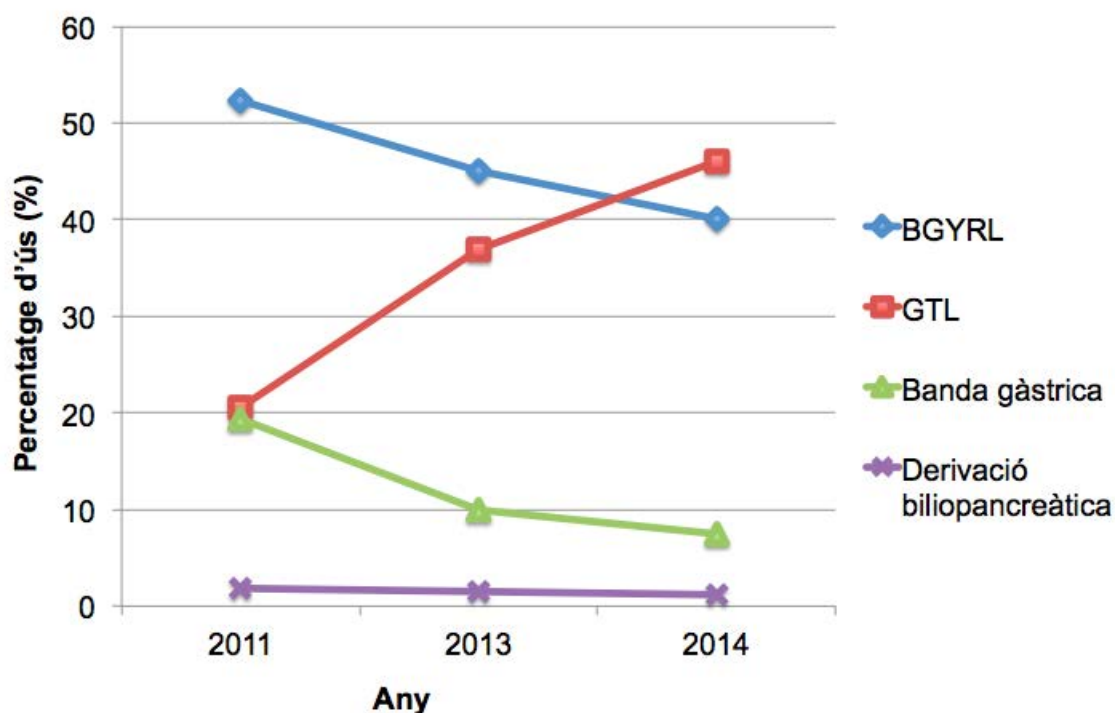
**Figura 4.** Possibles mecanismes associats als resultats de la GTL.

GLP-1: pèptid similar al glucagó tipus 1; GTL: gastrectomia tubular laparoscòpica; PYY: pèptid YY.

En primer lloc, el buidat gàstric ràpid i l'acceleració del trànsit intestinal després de la GTL activen certs mecanismes hormonals que milloren, entre d'altres, el perfil lipídic (61). També, com amb el BGYRL, s'ha observat un augment en hormones amb efecte incretínic després de la GTL (62). La resecció

del fundus gàstric, lloc on se secreta la ghrelina, causa una disminució d'aquesta, amb un conseqüent descens del seu efecte orexigènic i per tant es promou la pèrdua de pes (63). Finalment, la concentració d'àcids biliars també augmenta després de la GTL i, conjuntament amb canvis en la microbiota, podria contribuir als efectes beneficiosos observats després d'aquesta tècnica quirúrgica (64).

Actualment està considerada com a molt més que una tècnica restrictiva (57), superant en el 2014 al BGYRL com la tècnica més utilitzada en tot el món (65) (**Figura 5**). En el cas d'Espanya, la GTL ha passat de ser un 0,8% de totes les CB a ser la segona més utilitzada amb un 39,6%, només superada pel BGYRL (66).



**Figura 5.** Ús de les principals tècniques quirúrgiques de cirurgia bariàtrica a nivell mundial. Adaptat d'Angrisani *et al* (65).

BGYRL: bypass gàstric en Y de Roux laparoscòpic; GTL: gastrectomia tubular laparoscòpica.

No obstant això, tot i que els resultats a curt (menys de tres anys), mig (entre tres i cinc anys) i llarg termini (més de cinc anys) després del BGYRL estan ben descrits, no és així en el cas de la GTL, al tractar-se d'una tècnica relativament "jove" (67). Per tant, no està confirmat si aquestes tècniques són equivalents en un seguiment post-quirúrgic més perllongat en el temps.

Així doncs, és de vital importància comparar ambdues tècniques quirúrgiques, principalment respecte els seus resultats a més llarg termini, per tal d'esbrinar si són equiparables o existeixen diferències a tenir en compte entre aquestes.

## **2.5. Efectes de la cirurgia bariàtrica sobre el perfil lipídic**

### **2.5.1. Remissió de la dislipèmia i la DA**

Està globalment establerta la superioritat de la CB respecte al tractament conservador pel que fa a la pèrdua de pes i a la remissió de diverses comorbiditats, amb una conseqüent disminució del risc cardiovascular (37, 40, 68).

En el cas de la dislipèmia, en la coneguda metanàlisi de Buchwald *et al* (40) es va observar una millora o resolució del 70%, resultats semblants a altres estudis (69, 70) i on es valorava la remissió de la dislipèmia de manera global. Això comporta certes limitacions ja que, en primer lloc, no existeix un consens global per definir la remissió de la dislipèmia i fa que els resultats entre diferents estudis no sempre siguin comparables. En segon lloc, el fet de valorar la

dislipèmia com un conjunt fa que no es tingui en compte l'evolució de les diferents fraccions lipídiques.

D'altra banda, i com ja s'ha exposat anteriorment, sembla que l'alteració lipídica característica en els pacients amb obesitat es compon de nivells disminuïts de colesterol HDL amb nivells elevats de triglicèrids, conegut com a DA. L'avaluació d'aquest perfil aterogènic després de la CB resulta imprescindible ja que podria explicar, al menys en part, la reducció del risc cardiovascular residual que presenten aquests pacients (71). En aquesta línia, publicacions prèvies han observat un descens del 30% al 63% i un increment del 12% al 39% dels triglicèrids i colesterol HDL, respectivament (72, 73) després de la CB. Tot i així, no existeixen estudis que hagin valorat de manera global la remissió de la DA després de la CB.

## **2.5.2. Comparació entre el BGYRL i la GTL**

### **2.5.2.1. Seguiment a curt termini**

En referència a les tècniques de CB, el BGYRL i la GTL han obtingut resultats comparables tant en la pèrdua de pes (74) com en la remissió de les diverses malalties associades a curt i mig termini en la majoria d'estudis (75, 76, 77). En aquesta línia, en la recent metanàlisi de Shoar *et al* (77), es van incloure 14 estudis amb un total de 5.264 pacients comparant ambdues tècniques. No es van observar diferències ni en la remissió de la DM2 (*odds ratio*: 0,73; IC 95%: 0,07–7,39;  $p = 0,79$ ) ni de la HTA (*odds ratio*: 1,54; IC 95%: 0,22–10,99;  $p = 0,67$ ).

Sembla doncs, que el tret diferencial entre ambdues tècniques quirúrgiques es podria trobar en l'efecte sobre el perfil lipídic. En estudis amb seguiment a curt termini, s'ha observat una superioritat del BGYRL respecte la GTL en la millora de les concentracions de colesterol total i colesterol LDL (78, 79). No obstant això, els resultats a curt termini en l'evolució del colesterol HDL (80, 81) són contradictoris. En un estudi amb la mateixa cohort de pacients que el present projecte (82) i amb un any de seguiment es van incloure 51 pacients sotmesos a BGYRL i 51 a GTL. Els resultats van concloure que la tècnica mixta millorava totes les fraccions lipídiques, mentre que la tècnica restrictiva, tot i no tenir efecte en els nivells de colesterol LDL, tenia un efecte igual o superior a les tècniques amb component malabsortiu respecte l'ascens de colesterol HDL. En canvi, en l'estudi de Vix *et al* (83), que va incloure 45 pacients en el grup de BGYRL i 55 en el de GTL amb un any de seguiment, el BGYRL va ser superior en el descens del colesterol total i LDL però, al contrari de l'article mencionat prèviament, també va ser superior en l'ascens de colesterol HDL, sense trobar diferències entre tècniques pel que fa a la triglicèridèmia. En aquest context, una metanàlisi d'estudis publicats podria resultar útil per conèixer en més detall l'evolució de les diferents fraccions lipídiques a curt termini després del BGYRL i la GTL.

#### **2.5.2.2. Seguiment a mig termini**

Anant un pas més enllà, observem que existeixen pocs estudis que comparin el BGYRL i la GTL a mig termini centrant-se en l'evolució del perfil lipídic (84, 85). La majoria d'aquests estudis han valorat la remissió global de la



dislipèmia, com el cas de Zhang *et al* (86), amb una remissió del 92,3% i del 84,6% cinc anys després del BGYRL i la GTL, respectivament, però sense diferències significatives. Altres han avaluat també el canvi de concentració de les diferents fraccions lipídiques després de la CB. En aquest sentit, és important remarcar dos estudis prospectius molt recents. L'assaig clínic aleatoritzat SLEEVEPASS (87) (119 pacients BGYRL i 121 GTL) va observar nivells inferiors de colesterol LDL cinc anys després del BGYRL en comparació amb la GTL (96,5 mg/dl versus 104,3 mg/dl;  $p = 0,02$ ). Així mateix, l'assaig SM-BOSS (88) (110 pacients BGYRL i 107 GTL) també va obtenir un major descens del colesterol LDL després de la tècnica mixta en comparació amb la tècnica restrictiva (101,1 mg/dl versus 116,1 mg/dl;  $p = 0,008$ ). En canvi, en cap dels dos estudis es van observar diferències entre tècniques respecte les altres fraccions lipídiques. No obstant això, fins el dia d'avui no s'han publicat estudis a mig termini que comparin ambdues tècniques pel que fa la taxa de remissió de la hipercolesterolèmia, hipertrigliceridèmia o colesterol HDL baix per separat.

### **2.5.3. Factors associats a la remissió de les alteracions del perfil lipídic**

Finalment, són poc coneguts els factors relacionats amb els canvis en el perfil lipídic després de la CB, al contrari d'altres comorbiditats com la DM2 on sí que s'han descrit àmpliament els factors predictors de remissió. Això té una clara utilitat en la pràctica clínica, ja que serveix com a orientació a l'hora d'establir unes expectatives realistes de l'evolució de les comorbiditats després de la cirurgia.

Centrant-nos en el perfil lipídic, en un estudi previ amb la mateixa cohort de pacients que el present projecte (82) amb un any de seguiment post quirúrgic es va observar que una menor edat, els nivells de colesterol total i el BGYRL estaven associats a la millora de colesterol total, sent els mateixos factors els descrits pel descens del colesterol LDL (excepte l'edat). Pel que fa al colesterol HDL, el seu increment després de la CB estava associat a una edat major, als nivells inicials de colesterol HDL i a la tècnica de GTL. Finalment, la disminució dels nivells de triglicèrids es va associar als nivells basals de triglicèrids i a la HbA1c.

No obstant això, seria útil ampliar l'estudi en aquest camp per tal d'identificar possibles factors associats a la remissió de les diferents alteracions lipídiques a més llarg termini. Això ajudaria a triar la tècnica quirúrgica més adient per a cada pacient, com ja s'ha realitzat també per a altres comorbilitats (68, 89).



### **3. JUSTIFICACIÓ DEL PROJECTE**



Com ja s'ha detallat, els pacients amb obesitat greu presenten un risc cardiovascular augmentat i aquest es pot explicar, al menys en part, per la dislipèmia associada. El perfil lipídic característic d'aquests pacients es coneix com a DA.

La CB, considerada com la tècnica d'elecció en aquests pacients, ha presentat resultats positius pel que fa a la pèrdua ponderal així com a la remissió de les diverses comorbiditats associades.

No obstant això, tot i que els pacients amb obesitat presenten una dislipèmia característica, no existeixen publicacions que hagin valorat la remissió de la DA després de la CB. D'altra banda, encara que estudis anteriors han valorat la remissió global de la dislipèmia després de la CB, pocs s'han focalitzat en l'evolució de les diferents fraccions lipídiques després del BGYRL i la GTL amb seguiment a mig i llarg termini. De fet, existeix certa controvèrsia pel que fa a l'evolució de les diferents fraccions lipídiques un any després de la CB, pel que considerem rellevant comparar els resultats dels estudis previs dins d'una metanàlisi. D'altra banda, hi ha pocs estudis amb cinc anys de seguiment després de la CB, i cap d'aquests s'ha centrat específicament en l'evolució de les distintes fraccions lipídiques comparant directament ambdues tècniques quirúrgiques.

Estudiar les diferències entre ambdues tècniques quirúrgiques podria jugar un paper decisiu a l'hora de triar la tècnica quirúrgica més adequada per a cada pacient segons el perfil lipídic que presenti a l'inici, sempre contemplant la resta de comorbiditats presents. A més, podria contribuir de manera decisiva en la reducció del risc cardiovascular dels pacients.

Tenint en compte tot el que s'ha exposat, la present tesi doctoral s'ha centrat, en primer lloc, en valorar la remissió de la DA, característica dels pacients amb obesitat, després de la CB. En segon lloc, i donades les possibles diferències entre el BGYRL i la GTL, s'han comparat ambdues tècniques quirúrgiques tant a un com a cinc anys en l'evolució de les diferents fraccions lipídiques. Finalment, s'han avaluat els factors associats a la remissió de les diferents alteracions del perfil lipídic.

#### **4. HIPÒTESIS I OBJECTIUS DEL PROJECTE**





## **Hipòtesis**

- La remissió de la DA a curt termini després de la CB es pot assolir en un alt percentatge de pacients.
- Les diferents lipoproteïnes poden millorar en un alt percentatge de pacients després de la CB tant a curt com a mig termini, amb diferències entre el BGYRL i la GTL.
- Existeixen factors associats a la remissió de la hipercolesterolèmia, hipertrigliceridèmia i colesterol HDL baix a mig termini després de la CB.

## **Objectiu principal**

- Determinar els efectes del BGYRL i la GTL sobre el perfil lipídic a curt i a mig termini.

## **Objectius secundaris**

- Valorar la taxa de remissió de la DA un any després de la CB.
- Comparar el BGYRL i la GTL respecte a la remissió i canvi de concentració de les diferents fraccions lipídiques a un i cinc anys després de la CB.
- Avaluar els factors associats a la remissió de la hipercolesterolèmia, hipertrigliceridèmia i colesterol HDL baix a mig termini després de la CB.



## **5. PUBLICACIONES**



## **5.1. Atherogenic dyslipidemia remission 1 year after bariatric surgery.**

Elisenda Climent, David Benaiges, Juan Pedro-Botet, Juana A. Flores-Le Roux, José M. Ramón, Montserrat Villatoro, Laia Fontané, Juan J. Chillarón, Albert Goday.

Atherogenic dyslipidemia remission 1 year after bariatric surgery.

Obesity Surgery 2017;27(6):1548-1553.

DOI: 10.1007/s11695-016-2504-6

Factor d'impacte (2017): 3,895



**5.2. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass vs. laparoscopic sleeve gastrectomy for morbid obesity: a systematic review and meta-analysis of lipid effects at one year post-surgery.**

Elisenda Climent, David Benaiges, Juan Pedro-Botet, Albert Goday, Ivan Solà, José M. Ramón, Juana A. Flores-Le Roux, Miguel Ángel Checa.

Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass vs. laparoscopic sleeve gastrectomy for morbid obesity: a systematic review and meta-analysis of lipid effects at one year post-surgery.

Minerva Endocrinol. 2018;43(1):87-100

DOI: 10.23736/S0391-1977.17.02627-X

Factor d'impacte (2017): 1,26





**5.3. Changes in the lipid profile 5 years after bariatric surgery:  
laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass versus  
laparoscopic sleeve gastrectomy.**

Elisenda Climent, David Benaiges, Juana A. Flores-Le Roux, José M. Ramón,  
Juan Pedro-Botet, Albert Goday.

Changes in the lipid profile 5 years after bariatric surgery: laparoscopic Roux-en-  
Y gastric bypass versus laparoscopic sleeve gastrectomy.

Surg Obes Relat Dis. 2018 May 19. pii: S1550-7289(18)30252-1 [E pub ahead of  
print]

DOI: 10.1016/j.soard.2018.05.006

Factor d'impacte (2017): 3,9



## **6. RESUM GLOBAL DELS RESULTATS**



## **6.1. Article 1: Atherogenic dyslipidemia remission 1 year after bariatric surgery.**

En el primer estudi d'aquest projecte es va valorar la remissió de la DA un any després de la CB. Es va realitzar una anàlisi retrospectiva de la cohort prospectiva no aleatoritzada dels pacients intervinguts de CB a l'Hospital del Mar de Barcelona del gener de 2005 al maig de 2014 amb seguiment durant 12 mesos.

Un total de 380 pacients caucàsics va ser intervinguts des del 2005 al 2014; d'aquests, 24 van perdre el seguiment sense cap cas de mortalitat. Dels 356 que van completar el seguiment, 203 (57%) es van sotmetre a BGYRL i 153 (43%) a GTL. El 80% eren dones amb una edat mitjana de  $44,3 \pm 8,7$  anys i un IMC de  $44,1 \pm 5,1$  kg/m<sup>2</sup>. Trenta-tres (9,3%) dels pacients estaven rebent tractament amb estatines en monoteràpia, 3 (0,8%) estatines i ezetimibe, 11 (3,1%) fibrats i 3 (0,8%) una combinació d'estatines i fibrats. La DA estava present en el 22,8% de la cohort, la hipercolesterolèmia en el 40,7%, la DM2 en el 22,1%, la HTA en el 41,4% i la síndrome metabòlica en el 66,9%.

Els pacients amb DA eren homes amb més freqüència, amb una circumferència abdominal major i nivells més elevats de colesterol total i colesterol no-HDL. Tanmateix, presentaven amb major freqüència DM2, HTA, síndrome metabòlica i hàbit tabàquic actiu.

El percentatge de pèrdua de l'excés de pes (PPEP) va mostrar un augment progressiu després de la CB, sense diferències entre els pacients amb i sense DA.

Centrant-nos en els resultats principals de l'estudi, la remissió de la DA va ser del 74,1% als 3 mesos, del 90,1% als 6 mesos i del 96,3% a l'any. Respecte a les diferents tècniques quirúrgiques, la remissió de la DA a l'any va ser del 98% després de la GTL i del 100% després del BGYRL ( $p = 0,078$ ). D'altra banda, cap pacient sense DA inicial va desenvolupar aquest perfil aterogènic un any després de la cirurgia.

Respecte l'evolució dels diferents components de la DA, el colesterol HDL va presentar un ascens dels 6 mesos endavant després de la CB en ambdós grups, sent l'increment significativament superior en el grup amb DA respecte al grup sense DA ( $47,6 \pm 31,6$  versus  $24,1 \pm 23,2\%$ , respectivament;  $p < 0,001$ ). Els triglicèrids també van presentar una millora ja evident en els tres primers mesos en ambdós grups, amb un descens superior i significatiu en el grup amb DA durant tot el seguiment ( $49,3 \pm 21,3$  versus  $21,2 \pm 53,0\%$ , respectivament;  $p < 0,001$ ).

Pel que fa al tractament hipolipemiant abans de la cirurgia, els fibrats i l'ezetimibe es van poder retirar en tots els pacients i les estatines en el 69,4% dels casos.

L'índex aterogènic del plasma va presentar un descens en ambdós grups després de la CB, amb un major descens en el grup amb el perfil aterogènic. Finalment, la resistència a la insulina també va presentar un descens en ambdós grups, amb el major descens en els tres primers mesos en el grup amb DA.

## **6.2. Article 2: Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass vs. laparoscopic sleeve gastrectomy for morbid obesity: a systematic review and meta-analysis of lipid effects at one year post-surgery.**

En el segon article de la present tesi doctoral es va realitzar una metanàlisi comparant l'evolució del perfil lipídic a un any entre el BGYRL i la GTL. La cerca bibliogràfica inicial comptava amb un total de 2.621 articles, amb dos articles més identificats després de revisar la bibliografia i les cites associades. Dos estudis es van excloure com a conseqüència de la repetició de publicacions. Finalment, disset estudis van complir els criteris d'inclusió (quatre assajos aleatoritzats, sis estudis de cohorts i set casos-controls). Els dos revisors van presentar una bona correlació en la selecció dels estudis per incloure (coeficient kappa ponderat: 0,687; IC 95%: 0,635-0,739).

La majoria d'estudis van completar 12 mesos de seguiment, només un estudi 18 mesos, un altre 24 mesos i dos altres 36 mesos. Tot i així, només es van extreure els resultats fins a un any. L'edat mitjana inicial (incloent ambdues tècniques quirúrgiques) va ser de 30,6 a 53 anys i l'IMC de 36,2 a 51,9 kg/m<sup>2</sup>. Excepte per un estudi que no va reportar la distribució entre sexes, la resta van presentar un percentatge major de dones que d'homes. Deu articles eren europeus i els altres set de països no europeus. El percentatge de DM2, HTA així com el de pacients rebent tractament hipolipemiant estava descrit en alguns estudis.

Pel que fa a l'objectiu principal de l'estudi, la remissió de la hipercolesterolèmia a un any va ser superior després del BGYRL respecte la GTL (risc relatiu: 1,43, IC 95%: 1,27-1,61). No es van trobar diferències respecte la



remissió de la hipertrigliceridèmia a un any entre ambdues tècniques quirúrgiques (risc relatiu: 1,11, IC 95%: 1,00-1,23). Finalment, les dues també van mostrar resultats equiparables en la remissió del colesterol HDL baix a un any (risc relatiu: 0,96, IC 95%: 0,02-57,28).

També es va valorar el canvi de concentració de les diferents fraccions lipídiques. Així, en el cas del canvi de colesterol total, es va observar una superioritat del BGYRL en front a la GTL (diferència mitjana: 19,77 mg/dl, IC 95%: 11,84-27,69). Pel que fa al canvi del colesterol LDL, el descens també va ser superior després del BGYRL respecte la GTL (diferència mitjana: 19,29 mg/dl, IC 95%: 11,93-26,64). D'altra banda, el canvi en la concentració de triglicèrids va ser similar entre ambdues tècniques quirúrgiques (diferència mitjana: - 1,19 mg/dl, IC 95%: -10,99-8,60), així com l'ascens del colesterol HDL (diferència mitjana: 0,47 mg/dl, IC 95%: -1,43-2,37).

Finalment, també es va realitzar una anàlisi per subgrups, valorant l'efecte del tipus d'estudi. Aquesta anàlisi va mostrar un major augment del colesterol HDL després del BGYRL en el subgrup de cohorts (diferència mitjana: 3,34 mg/dl, IC 95%: 0,67-6,1) i un major augment després de la GTL en el subgrup de casos-contròls (diferència mitjana: -2,09 mg/dl, IC 95%: -4,6- - 0,02). No obstant això, no es van observar diferències entre les dues en el subgrup d'assajos aleatoritzats (diferència mitjana: 2,26 mg/dl, IC 95%: -3,89 - 8,42).

### **6.3. Article 3: Changes in the lipid profile 5 years after bariatric surgery: laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass versus laparoscopic sleeve gastrectomy.**

Finalment, en el darrer article de la present tesi doctoral es va realitzar una anàlisi retrospectiva de la cohort prospectiva no aleatoritzada dels pacients intervinguts de CB a l'Hospital del Mar de Barcelona del gener de 2005 al gener de 2012 amb seguiment fins a cinc anys. Els objectius van ser comparar ambdues tècniques quirúrgiques (BGYRL i GTL) pel que fa a l'evolució i la remissió de les diferents fraccions lipídiques així com estudiar els factors associats a la remissió.

Dels 259 pacients sotmesos a CB, 108 van perdre seguiment. Cent cinquanta i un dels 259 (58,3%) van completar cinc anys de seguiment, 103 (68,2%) dels quals es van sotmetre a BGYRL i 48 (31,8%) a GTL. El 87% dels pacients eren dones; l'edat mitjana de tota la cohort era de  $46,1 \pm 8,7$  anys i l'IMC de  $45,2 \pm 4,8$  Kg/m<sup>2</sup>. Els dos grups (BGYRL i GTL) van ser comparables en les característiques basals excepte per l'IMC, els nivells de colesterol LDL inicials i el percentatge de pacients rebent tractament amb estatines.

No es van trobar diferències entre grups pel que fa al PPEP als cinc anys ( $73,6 \pm 18,1$  versus  $72,8 \pm 23,5$ ;  $p = 0,199$ ), ni al percentatge d'excés d'IMC perdut a cinc anys ( $73,9 \pm 18,2$  versus  $72,8 \pm 23,5$ ;  $p = 0,185$ ) després del BGYRL i la GTL, respectivament. No obstant això, el percentatge de pèrdua del pes corporal total va ser superior després del BGYRL respecte la GTL ( $32,9 \pm 8,6$  versus  $29,2 \pm 8,3$ ;  $p = 0,017$ ).

La remissió de la hipercolesterolèmia als cinc anys va ser superior després del BGYRL respecte la GTL [26/58 (44,8%) versus 6/26 (23,1%);  $p = 0,047$ ]. El BGYRL també va ser superior a la GTL en la remissió a un any, tot i que aquesta última va presentar una incidència major durant el seguiment. En l'anàlisi multivariada, el sexe masculí, l'absència del tractament amb estatines i la intervenció quirúrgica (BGRYL) van ser els factors independentment associats a la remissió de la hipercolesterolèmia als cinc anys.

El nombre de pacients que van obtenir nivells normals de colesterol LDL als cinc anys de seguiment també va ser superior en el grup del BGYRL respecte la GTL [30/49 (61,2%) versus 6/23 (26,1%);  $p = 0,005$ ]. De manera similar al colesterol total, el BGRYL va presentar una remissió a un any superior a la GTL, i aquesta última va presentar una incidència major en el seguiment. En l'anàlisi multivariada, el sexe masculí, l'absència del tractament amb estatines i la intervenció quirúrgica (BGRYL) van ser els factors independentment associats a la remissió del colesterol LDL elevat als cinc anys.

El nombre de pacients que van obtenir nivells normals de colesterol HDL als cinc anys va ser similar després d'ambdues tècniques quirúrgiques [39/47 (83%) i 18/23 (78,3%) després del BGYRL i la GTL, respectivament;  $p=0,633$ ]. De la mateixa manera, no es van observar diferències en la remissió a un any, la remissió tardana, la recidiva o la incidència. Només el PPEP als 60 mesos es va associar de manera independent a la remissió del colesterol HDL baix als cinc anys de la CB.

La remissió de la hipertrigliceridèmia a llarg termini va ser superior després del BGRYL en comparació amb la GTL [23/25 (92%) versus 10/15 (66,7%);  $p = 0,041$ ]. Tanmateix, la GTL va presentar una major taxa de recidiva

en comparació amb el BGYRL, sense diferències entre ambdós grups en la incidència o la remissió tardana. L'absència de tractament inicial amb fibrats i el PPEP als 60 mesos es van associar de manera independent a la remissió de la hipertrigliceridèmia cinc anys després de la CB.



## **7. DISCUSSIÓ**



Aquest projecte ha permès estudiar l'evolució del perfil lipídic després de la CB i remarcar les diferències entre les dues tècniques més utilitzades actualment (el BGYRL i la GTL). S'ha valorat l'evolució del perfil lipídic tant a curt termini (menys tres anys) com a mig termini (entre tres i cinc anys) (90). Per començar, s'ha vist que pràcticament la totalitat de pacients presenten remissió de la DA un any després de la cirurgia. També s'ha detectat que tant a un com a cinc anys, el BGRYL és superior a la GTL en el descens en la concentració i la remissió del colesterol total i LDL, sense diferències entre ambdues tècniques pel que fa a l'evolució del colesterol HDL o els triglicèrids. Finalment, s'han avaluat els factors associats a la remissió de la hipercolesterolèmia, hipertrigliceridèmia i colesterol HDL baix cinc anys després de la CB.

Com ja s'ha comentat anteriorment, l'alteració del perfil lipídic més freqüent en els pacients amb obesitat és el que es coneix com a DA. En el primer estudi d'aquest projecte es va detectar que pràcticament un 20% dels pacients estudiats presentaven aquest perfil aterogènic, sent una prevalença més elevada que la de la població general. Així, un 4,9% de la població espanyola presenta DA (91) i 1 de cada 6 pacients que realitzen seguiment a les unitats especialitzades de lípids (31). Això probablement s'explica perquè es tracta d'una cohort de CB i l'obesitat juga un paper clau en el desenvolupament de la DA. No obstant això, cap altre estudi ha valorat fins ara l'evolució de la DA com a global en una cohort de CB, sinó les diferents fraccions per separat. D'aquesta forma, s'ha objectivat una prevalença del 25% i del 40% d'hipertrigliceridèmia i colesterol HDL baix, respectivament, en subjectes amb obesitat greu prèvia a una CB (82, 92).



D'altra banda, en l'estudi publicat a *Obesity Surgery* la remissió de la DA un any després de la CB va ser del 96,3%, amb una descens en la concentració de triglicèrids del 52% i un ascens del colesterol HDL del 44%, troballes similars a estudis previs (72, 73). A causa de l'estreta relació entre la DA i el risc cardiovascular residual, seria esperable una reducció d'aquest risc en els pacients amb obesitat després de la CB. En aquest sentit, la coneguda cohort sueca de pacients amb obesitat greu sotmesos a CB va observar una reducció en el nombre d'episodis i morts cardiovasculars en aquests subjectes (relació de risc 0,47 i 0,67, respectivament) (37), possiblement relacionada, al menys en part, a la millora o resolució de les comorbiditats associades.

És important remarcar alguns altres resultats de l'estudi publicat a *Obesity Surgery*. En l'evolució dels triglicèrids, aquests van presentar el major descens en els tres primers mesos després de la cirurgia i abans d'assolir la màxima pèrdua de pes, amb una evolució similar a l'índex de resistència a la insulina (HOMA-IR). Aquest fet probablement denota que la millora de la hipertriglicèridèmia no només depèn de la pèrdua ponderal, i que possiblement està relacionada amb una millora en la sensibilitat a la insulina, ja que comparteixen una base fisiopatològica (70). En aquest mateix sentit i com ja s'ha esmentat prèviament, un estudi previ realitzat en la mateixa cohort de pacients va objectivar que un dels predictors de la reducció de la triglicèridèmia era el descens de l'HOMA-IR i els nivells inicials de triglicèrids (82). D'altra banda, el colesterol HDL va presentar un ascens a partir dels sis mesos després de la cirurgia, coincidint amb el moment de la major pèrdua de pes, suggerint que la millora de colesterol HDL està més lligada a la pèrdua de pes que no els triglicèrids.

En aquest estudi també es va valorar l'índex aterogènic del plasma, una ràtio logarítmica composta de triglicèrids (numerador) i colesterol HDL (denominador) (93). Aquest quocient presenta una correlació positiva amb l'esterificació del colesterol HDL i una correlació negativa amb la mida de les partícules de colesterol LDL. Tanmateix, està íntimament relacionat amb la resistència a la insulina i prediu un increment en el risc aterogènic (94). L'índex aterogènic del plasma va presentar el major descens en els tres primers mesos post-quirúrgics en el grup amb DA, amb una evolució paral·lela a l'HOMA-IR, en concordança amb publicacions prèvies (95).

En aquest primer estudi del present projecte no es van comparar ambdues tècniques quirúrgiques. No obstant això, sembla que podrien existir diferències entre el BGYRL i la GTL pel que fa l'evolució de les diferents lipoproteïnes, tot i que amb resultats contradictoris en els estudis a curt termini (82, 96, 97). És per això que vam anar un pas més enllà centrant el segon i tercer article d'aquest projecte en comparar el BGYRL i la GTL en l'evolució de les diferents lipoproteïnes tant a un any com a cinc anys després de la cirurgia, respectivament.

En primer lloc, en la metanàlisi publicada a *Minerva Endocrinologica*, incloent un total de 17 articles i 4.699 pacients amb obesitat, es va objectivar una superioritat del BGRYL respecte a la GTL pel que fa a la reducció del colesterol total (diferència mitjana: 19,77 mg/dl, IC 95%: 11,84-27,69) i LDL (diferència mitjana: 19,29 mg/dl, IC 95%: 11,93-26,64) així com a la remissió de la hipercolesterolèmia (risc relatiu: 1,43, IC 95%: 1,27-1,61). Tanmateix, en l'estudi amb seguiment a cinc anys, el BGYRL també va ser superior a la GTL en la remissió de la hipercolesterolèmia (44,8% versus 23,1%;  $p = 0,047$ ) i del

colesterol LDL elevat (61,2% versus 26,1%;  $p = 0,005$ ). De fet, l'anàlisi multivariada va observar que el BGYRL estava associat a una probabilitat cinc vegades superior d'assolir remissió del colesterol LDL elevat.

És important remarcar que l'estudi publicat a la revista *Surgery for Obesity and Related Diseases* és el primer, que sapiguem, en comparar el BGRYL i la GTL pel que respecte a la remissió a cinc anys de la hipercolesterolèmia, el colesterol HDL baix i la hipertriglicèridemia. De fet, l'únic estudi que fins ara havia valorat la remissió de les diferents fraccions lipídiques cinc anys després de la CB havia estat el de Brethauer *et al* (98). Dos-cents disset pacients amb DM2 es van incloure (162 BGYRL, 32 banda gàstrica i 23 GTL), tot i que no es van comparar directament les diferents tècniques quirúrgiques. La remissió de la hipercolesterolèmia als sis anys va ser del 72%, superior a l'objectivada en el darrer article d'aquesta tesi amb seguiment a cinc anys, probablement perquè un major percentatge de pacients eren sotmesos a BGYRL en aquest estudi (98).

Sembla clar per tant que el BGYRL és superior a la GTL en l'evolució del colesterol total i LDL. Aquesta diferència entre tècniques podria estar relacionada, al menys en part, amb l'efecte malabsortiu de la primera. En aquest sentit, les tècniques purament malabsortives com la derivació biliopancreàtica han assolit el major descens de colesterol LDL (pràcticament del 50%) (40) comparat amb les tècniques mixtes com el BGYRL que produeixen una davallada del 20%, probablement causat per un menor component malabsortiu. En canvi, les tècniques restrictives com la GTL no tenen un efecte reductor en la concentració de colesterol LDL (72).

En l'estudi publicat a *Surgery for Obesity and Related Diseases* també es van valorar els factors associats a la remissió del colesterol LDL elevat. Així, a part

de la tècnica quirúrgica (BGYRL), el sexe masculí també va ser un factor associat. Resulta imprescindible puntualitzar que, tot i aquesta troballa, no hi havien diferències entre gèneres ni en les característiques basals ni en la pèrdua de pes. Aquests resultats a més contrasten amb un article publicat prèviament (99) on no es van trobar diferències significatives en l'evolució de les comorbiditats entre sexes després d'ambdues cirurgies. En qualsevol cas, en aquest estudi (99) no es valorava la dislipèmia per separat, sinó que es combinava amb la DM2, la HTA i la SAOS. A més, existeix una gran variació en l'evolució del colesterol LDL dependent de l'estratègia hipolipemiant. En aquest sentit, diferències entre gèneres respecte al metabolisme lipídic podrien explicar, almenys en part, aquest fenomen (100, 101). No obstant això, encara és necessari aprofundir més en la recerca d'aquest camp.

L'absència de tractament inicial amb estatines també es va associar a la remissió del colesterol LDL elevat. Aquest fet probablement indica que els pacients que inicialment no rebien tractament farmacològic hipolipemiant tenien una hipercolesterolèmia més "lleu" i per tant una major possibilitat d'assolir una remissió que aquells que requerien un tractament hipolipemiant més agressiu. De fet, aquests resultats coincideixen amb d'altres comorbiditats com la DM2 o la HTA, on el nombre de fàrmacs antihipertensius o l'absència de tractament amb insulina també es descriuen com a factors associats a la remissió (102, 103).

Pel que fa als triglicèrids, en la metanàlisi de *Minerva Endocrinologica* el canvi en concentració d'aquests a un any va ser similar entre ambdues tècniques. Ja s'ha comentat que existeix una relació estreta entre la millora dels nivells de triglicèrids i la disminució de la resistència a la insulina i del pes després de la cirurgia (104). Aquesta millora en la sensibilitat es podria explicar per canvis

hormonals independents de la pèrdua de pes. Tampoc van haver diferències significatives entre el BGYRL i la GTL en la remissió de la hipertrigliceridèmia un any després de la CB, sent el número d'estudis inclosos en aquest apartat de la metanàlisi limitat.

Pel que fa als resultats a cinc anys, en el darrer article d'aquest projecte es va observar una superioritat del BGYRL respecte la GTL en la remissió de la hipertrigliceridèmia (92,0% versus 66,7%;  $p = 0,041$ ), probablement perquè la taxa de recidiva va ser major després de la tècnica restrictiva (4,5% versus 30,8%;  $p = 0,032$ ). No obstant això, en l'anàlisi multivariada la tècnica quirúrgica no va ser un factor associat a la remissió de la hipertrigliceridèmia. Una possible explicació d'aquests resultats podria ser que els nivells inicials de triglicèrids o el percentatge de pacients en tractament amb fibrats era superior en el grup de la GTL respecte al grup del BGRYL [5/15 (33%) versus 4/25 (16%), respectivament], tot i que aquestes diferències no van aconseguir significació estadística. Aquesta hipòtesi va en consonància amb el fet que l'absència de tractament inicial amb fibrats va ser un factor independentment associat a la remissió de la hipertrigliceridèmia, similar a altres comorbiditats (102, 103). Per tant, els resultats d'aquest estudi concorden amb altres a curt i mig termini que no van objectivar diferències entre el BGRYL i la GTL respecte el canvi de concentració o remissió de la hipertrigliceridèmia (87, 88, 105). El PPEP als cinc anys també va ser un factor associat a la remissió de la hipertrigliceridèmia, destacant l'estreta relació entre la pèrdua de pes i l'evolució del perfil lipídic (106).

Finalment, en el cas del colesterol HDL, en la metanàlisi es va observar un notable ascens un any després del BGYRL i la GTL, però sense diferències entre ambdues. Tampoc van haver-hi diferències en la remissió del colesterol HDL

baix, tot i que només dos estudis inclouen aquestes dades. Possiblement, l'ascens del colesterol HDL està íntimament relacionat amb la pèrdua de pes, com ja s'ha mencionat prèviament en la discussió de l'article publicat a *Obesity Surgery* i aquesta sol ser equiparable en ambdues tècniques (107, 108). També poden jugar un paper beneficiós en els nivells de colesterol HDL els canvis en l'estil de vida com són els hàbits dietètics, la deshabitació del tabac o l'augment de l'activitat física, però no disposàvem d'aquestes dades en la cohort de pacients utilitzada.

A mig termini, ambdues tècniques quirúrgiques també van ser equiparables pel que fa a la remissió del colesterol HDL baix als cinc anys. La GTL va semblar superior al BGYRL respecte l'augment de colesterol HDL els primers dos anys després de la cirurgia. No obstant això, aquestes diferències no es van observar ni en la metanàlisi publicada a *Minerva Endocrinologica* ni en altres estudis amb seguiment fins a cinc anys (87, 88).

El PPEP als cinc anys va ser el factor associat a la remissió del colesterol HDL baix a mig termini després de la CB, de la mateixa manera que els triglicèrids. En aquest sentit, ja s'ha descrit prèviament una relació directa entre la pèrdua de pes després de la cirurgia i la millora de colesterol HDL en estudis amb seguiment a curt i mig termini (106, 108).

Finalment, i deixant enrere els resultats exposats fins ara, és rellevant remarcar que s'han observat taxes de remissió molt variables de la dislipèmia (entre un 9% i un 92%) a mig termini després del BGYRL o la GTL (86, 87, 88, 99, 109, 110). Per tant, no es possible comparar els resultats del darrer article d'aquest projecte amb l'evidència científica prèvia per diversos motius. En primer lloc, les definicions utilitzades per la dislipèmia són molt variables: alguns estudis

no ho descriuen (86, 87, 99, 109, 110) i altres ho defineixen per la presència de “colesterol HDL baix, i/o hipercolesterolèmia i/o hipertrigliceridèmia i/o ús de medicació hipolipemiant” (88).

En segon lloc, els criteris utilitzats per definir la remissió de la dislipèmia també són molt heterogenis: no descrita (110), retirada de tractament hipolipemiant (86, 88, 99, 109) o normalització dels nivells del colesterol LDL amb la retirada del tractament hipolipemiant (87).

## **8. LIMITACIONS**





Aquest projecte no està exempt de limitacions. En primer lloc, cal destacar que aquest treball s'ha basat en una cohort no aleatoritzada, ja que els pacients eren intervinguts de BGYRL o GTL seguint criteris clínics consensuats per la unitat de CB de l'Hospital del Mar. En general, es prefereix la GTL en pacients joves, amb un IMC entre 35 i 40 kg/m<sup>2</sup>, com a cirurgia de primer pas en casos d'IMC superior a 50kg/m<sup>2</sup> (tot i que malgrat els bons resultats cap pacient va requerir un BGYRL posteriorment), o quan s'ha d'evitar la malabsorció de fàrmacs. Aquesta limitació també es troba present en la metaanàlisi, ja que només quatre dels disset estudis inclosos eren assajos aleatoritzats controlats, i la resta eren estudis observacionals (cohorts o casos i controls).

Un altre punt a tenir en compte és l'alt percentatge de pèrdua de seguiment en els pacients intervinguts de CB (amb un 42% de pèrdua als cinc anys), i que per tant fa que els resultats no siguin estrictament extrapolables a tota la cohort. No obstant això, la majoria d'estudis basats en pacients sotmesos a aquest tipus de cirurgia presenten pèrdues de seguiment clínic similars o superiors a les de la present cohort (84, 111).

En tercer lloc, tant en el primer com en el tercer article del present projecte, es van objectivar diferències entre ambdós grups en les característiques basals, tot i que es va ajustar per aquests factors confusors a l'hora d'interpretar les troballes.

També resulta important remarcar que no es van recollir dades d'hàbits dietètics, d'activitat física, de consum d'alcohol o de deshabitació del tabac, que també poden tenir una influència en el perfil lipídic.

Finalment, cal remarcar que el percentatge de dones intervingudes va ser clarament superior al d'homes, tot i que en concordança amb la majoria d'estudis en el camp de la CB (112).

Centrant-nos en les limitacions de la metanàlisi, es va observar un grau significatiu d'heterogeneïtat en alguns dels resultats, i, conjuntament amb el número limitat de pacients inclosos en alguns estudis, fa que els resultats s'hagin d'interpretar amb cautela.

## **9. CONCLUSIONS**



- A. La CB atorga diferents beneficis metabòlics en els pacients amb obesitat greu, entre ells, una millora en el perfil lipídic. S'ha observat una remissió pràcticament completa de la DA un any després de la CB.
- B. Els resultats de l'evolució del perfil lipídic a curt termini varien segons la fracció lipídica analitzada i la tècnica quirúrgica. Així, el BGYRL és superior a la GTL pel que fa al descens i remissió del colesterol total i LDL, sense existir diferències entre les tècniques en l'evolució del colesterol HDL o triglicèrids.
- C. Respecte al seguiment a cinc anys, el BGYRL també és superior a la GTL pel que fa al descens i remissió del colesterol total i LDL, sent també ambdues tècniques quirúrgiques comparables en l'evolució del colesterol HDL o triglicèrids.
- D. Els factors associats a la remissió de la hipercolesterolèmia i el colesterol LDL elevat a mig termini són el sexe masculí, el BGYRL i l'absència de tractament inicial amb estatines. L'absència de tractament inicial amb fibrats i el PPEP als cinc anys estan associats a la remissió de la hipertrigliceridèmia, i aquest últim és l'únic factor associat a la remissió del colesterol HDL baix.
- E. Els pacients que reben tractament previ hipolipemiant o que no assoleixen una pèrdua ponderal òptima durant el seguiment tenen menys possibilitat de normalitzar el perfil lipídic a mig termini després de la CB. Això pot ser

una dada clau per incidir o intervenir des de la unitats de CB per evitar una recuperació de pes després de la cirurgia.

- F. Els resultats obtinguts també podrien tenir una utilitat a la pràctica clínica, ja que els criteris per triar el tipus de tècnica quirúrgica es basen en els resultats en la pèrdua de pes, el control de les comorbiditats o els riscos associats a la cirurgia (113). Per tant, la presència de colesterol LDL elevat podria ser considerat com un factor més a tenir en compte a l'hora de decantar-se cap el BGYRL, sempre tenint en compte la resta de comorbiditats presents. D'altra banda, la presència de colesterol HDL baix o hipertrigliceridèmia amb un perfil aterogènic no haurien de jugar un paper crucial a l'hora de decidir entre el BGYRL i la GTL.

## **10. FUTURS PROJECTES**





Aquest projecte s'ha basat principalment en comparar les dues tècniques de CB més utilitzades en la actualitat (el BGYRL i la GTL) pel que fa a l'evolució del perfil lipídic tant a l'any com als cinc anys després de la cirurgia. Tot i que ja s'han observat diferències entre ambdues tècniques, principalment en el colesterol total i LDL, considerem que s'han de dur a terme futurs estudis amb un seguiment més llarg (més de cinc anys) per tal de confirmar aquests resultats. El seguiment a llarg termini també permetrà veure si la millora de les fraccions lipídiques es manté més enllà dels 60 mesos després la cirurgia, si persisteixen les diferències entre ambdues tècniques, així com quins altres factors poden predir la remissió a més llarg termini.

Tanmateix, resulta imprescindible confirmar els resultats obtinguts en aquest projecte amb futurs estudis aleatoritzats i amb doble cec. Realitzar aquests estudis aleatoritzats permetrà evitar el biaix introduït per les unitats de CB a l'hora de triar el tipus de cirurgia a dur a terme en cada pacient.

Finalment, seria interessant enfocar futurs projectes a aclarir i definir els possibles mecanismes fisiopatològics implicats en la millora de les diferents fraccions lipídiques després de la CB, i quan ja s'ha assolit la màxima pèrdua ponderal.



## **11. BIBLIOGRAFIA**



1. Ravussin E, Swinburn BA. Pathophysiology of obesity. *Lancet*. 1992;340(8816):404-408.
2. Abarca-Gómez L, Abdeen ZA, Hamid ZA, Abu-Rmeileh NM, Acosta-Cazares B, Acuin C, et al. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017;390(10113):2627-2642.
3. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937-952.
4. Basterra-Gortari FJ, Beunza JJ, Bes-Rastrollo M, Toledo E, García-López M, Martínez-González MA. Increasing trend in the prevalence of morbid obesity in Spain: from 1.8 to 6.1 per thousand in 14 years. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(5):424-426.
5. Basterra-Gortari FJ, Bes-Rastrollo M, Ruiz-Canela M, Gea A, Martínez-González MÁ. Prevalence of obesity and diabetes in Spanish adults 1987-2012. *Med Clin (Barc)*. 2017;148(6):250-256.
6. 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*. 2012;13(4):388-392.
7. Aranceta-Bartrina J, Pérez-Rodrigo C, Alberdi-Aresti G, Ramos-Carrera N, Lázaro-Masedo S. Prevalence of general obesity and abdominal obesity in the Spanish adult population (aged 25-64 years) 2014-2015: the ENPE

- study. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69(6):579-587.
8. Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(6):2595-2600.
  9. Nguyen NT, Nguyen X-MT, Wooldridge JB, Slone JA, Lane JS. Association of obesity with risk of coronary heart disease: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2006. *Surg Obes Relat Dis*. 2010;6(5):465-469.
  10. 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*. 2015;17(10):763-771.
  11. Klop B, Elte J, Cabezas M. Dyslipidemia in obesity: mechanisms and potential targets. *Nutrients*. 2013;5(4):1218-1240.
  12. Merkel M, Eckel RH, Goldberg IJ. Lipoprotein lipase: genetics, lipid uptake, and regulation. *J Lipid Res*. 2002;43(12):1997-2006.
  13. Goldberg IJ. Lipoprotein lipase and lipolysis: central roles in lipoprotein metabolism and atherogenesis. *J Lipid Res*. 1996;37(4):693-707.
  14. Horton JD, Goldstein JL, Brown MS. SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver. *J Clin Invest*. 2002;109(9):1125-1131.
  15. Franssen R, Monajemi H, Stroes ESG, Kastelein JJP. Obesity and dyslipidemia. *Med Clin North Am*. 2011;95(5):893-902.
  16. Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest*. 2000;106(4):453-458.
  17. Arner P. Human fat cell lipolysis: biochemistry, regulation and clinical role.

- Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2005;19(4):471-482.
18. Ginsberg HN, Zhang Y-L, Hernandez-Ono A. Metabolic syndrome: focus on dyslipidemia. *Obesity*. 2006;14(2S):41S-49S.
  19. Yamashita H, Takenoshita M, Sakurai M, Bruick RK, Henzel WJ, Shillinglaw W, et al. A glucose-responsive transcription factor that regulates carbohydrate metabolism in the liver. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98(16):9116-9121.
  20. Austin MA, King MC, Vranizan KM, Krauss RM. Atherogenic lipoprotein phenotype. A proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation*. 1990;82(2):495-506.
  21. Grundy SM. Small LDL, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. *Circulation*. 1997;95(1):1-4.
  22. Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285(19):2486-2497.
  23. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2016; 37(29):2315-2381.
  24. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25):2889-2934.
  25. Fruchart J-C, Sacks FM, Hermans MP, Assmann G, Brown WV, Ceska R,



- et al. The residual risk reduction initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in dyslipidaemic patients. *Diabetes Vasc Dis Res.* 2008;5(4):319-335.
26. Ansell BJ, Watson KE, Fogelman AM, Navab M, Fonarow GC. High-density lipoprotein function recent advances. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46 (10):1792-1798.
  27. Onat A, Sari I, Yazici M, Can G, Hergenç G, Avci GS. Plasma triglycerides, an independent predictor of cardiovascular disease in men: a prospective study based on a population with prevalent metabolic syndrome. *Int J Cardiol.* 2006;108(1):89-95.
  28. Abdel-Maksoud MF, Hokanson JE. The complex role of triglycerides in cardiovascular disease. *Semin Vasc Med.* 2002;2(3):325-333.
  29. Sobenin IA, Tertov VV, Orekhov AN. Atherogenic modified LDL in diabetes. *Diabetes.* 1996;45 (Suppl.3):S35-9.
  30. Pedro-Botet J, Mantilla-Morató T, Díaz-Rodríguez Á, Brea-Hernando Á, González-Santos P, Hernández-Mijares A, et al. The role of atherogenic dyslipidaemia in clinical practice guidelines. *Clin Investig Arterioscler.* 2016;28(2):65-70.
  31. Pedro-Botet J, Flores-Le Roux JA, Mostaza JM, Pintó X, de la Cruz JJ, Banegas JR, et al. Dislipemia aterogénica: prevalencia y control en las unidades de lípidos. *Rev Clín Esp.* 2014;214(9):491-498.
  32. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2016;37(39):2999-3058.
  33. Look AHEAD Research Group. Eight-year weight losses with an intensive

- lifestyle intervention: the look AHEAD study. *Obesity*. 2014;22(1):5-13.
34. Sacks FM, Carey VJ, Fruchart J-C. Combination lipid therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2010;363(7):692-4.
  35. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010; 362(17):1563-1574.
  36. Reyes-Soffer G, Ngai CI, Lovato L, Karmally W, Ramakrishnan R, Holleran S, et al. Effect of combination therapy with fenofibrate and simvastatin on postprandial lipemia in the ACCORD lipid trial. *Diabetes Care*. 2013;36(2):422-428.
  37. 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;351(26):2683-2693.
  38. Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH, Mc Donnell ME, Murad MH, Pagotto U, et al. Pharmacological management of obesity: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(2):342-362.
  39. Benaiges D, Pedro-Botet J, Flores-Le Roux JA, Climent E, Goday A. Past, present and future of pharmacotherapy for obesity. *Clin Investig Arterioscler*. 2017;29(6):256-264.
  40. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrbach K, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2004;292(14):1724-1737.
  41. Vidal P, Ramón JM, Goday A, Benaiges D, Trillo L, Parri A, et al. Laparoscopic gastric bypass versus laparoscopic sleeve gastrectomy as a

- definitive surgical procedure for morbid obesity. Mid-term results. *Obes Surg.* 2013;23(3):292-299.
42. Abdeen G, le Roux C. Mechanism underlying the weight Loss and complications of Roux-en-Y gastric bypass. Review. *Obes Surg.* 2016;26(2):410-421.
  43. Meek CL, Lewis HB, Reimann F, Gribble FM, Park AJ. The effect of bariatric surgery on gastrointestinal and pancreatic peptide hormones. *Peptides.* 2016;77:28-37.
  44. Dar MS, Chapman WH, Pender JR, Drake AJ 3rd, O'Brien K, Tanenberg RJ, et al. GLP-1 response to a mixed meal: what happens 10 years after Roux-en-Y gastric bypass (RYGB)? *Obes Surg.* 2012;22(7):1077-1083.
  45. Meguid MM, Glade MJ, Middleton FA. Weight regain after Roux-en-Y: a significant 20% complication related to PYY. *Nutrition.* 2008;24(9):832-842.
  46. Dirksen C, Jørgensen NB, Bojsen-Møller KN, Kielgast U, Jacobsen SH, Clausen TR, et al. Gut hormones, early dumping and resting energy expenditure in patients with good and poor weight loss response after Roux-en-Y gastric bypass. *Int J Obes.* 2013;37 (11):1452-1459.
  47. Patti M-E, Houten SM, Bianco AC, Bernier R, Larsen PR, Holst JJ, et al. Serum bile acids are higher in humans with prior gastric bypass: potential contribution to improved glucose and lipid metabolism. *Obesity.* 2009;17(9):1671-1677.
  48. Roberts RE, Glicksman C, Alagband-Zadeh J, Sherwood RA, Akuji N, le Roux CW. The relationship between postprandial bile acid concentration, GLP-1, PYY and ghrelin. *Clin Endocrinol.* 2011;74(1):67-72.
  49. Pournaras DJ, Glicksman C, Vincent RP, Kuganolipava S, Alagband-

- Zadeh J, Mahon D, et al. The role of bile after Roux-en-Y gastric bypass in promoting weight loss and improving glycaemic control. *Endocrinology*. 2012;153(8):3613-3619.
50. Furet J-P, Kong L-C, Tap J, Poitou C, Basdevant A, Bouillot JL, et al. Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: links with metabolic and low-grade inflammation markers. *Diabetes*. 2010;59(12):3049-3057.
51. Liou AP, Paziuk M, Luevano J-M, Machineni S, Turnbaugh PJ, Kaplan LM. Conserved shifts in the gut microbiota due to gastric bypass reduce host weight and adiposity. *Sci Transl Med*. 2013;5(178):178ra41.
52. Ochner CN, Kwok Y, Conceição E, Pantazatos SP, Puma LM, Carnell S, et al. Selective reduction in neural responses to high calorie foods following gastric bypass surgery. *Ann Surg*. 2011;253(3):502-507.
53. Le Roux CW, Neary NM, Halsey TJ, Smacll CJ, Martinez-Isla AM, Ghatei MA, et al. Ghrelin does not stimulate food intake in patients with surgical procedures involving vagotomy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(8):4521-4524.
54. Marceau P, Hould FS, Simard S, Lebel S, Bourque RA, Potvin M, et al. Biliopancreatic diversion with duodenal switch. *World J Surg*. 1998;22(9):947-954.
55. Regan JP, Inabnet WB, Gagner M, Pomp A. Early experience with two-stage laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass as an alternative in the super-super obese patient. *Obes Surg*. 2003;13(6):861-864.
56. Felberbauer FX, Langer F, Shakeri-Manesch S, Schmaldienst E, Kees M, Kriwanek S, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy as an isolated bariatric

- procedure: intermediate-term results from a large series in three Austrian centers. *Obes Surg.* 2008;18 (7):814-818.
57. Benaiges D, Más-Lorenzo A, Goday A, Ramón JM, Chillarón JJ, Pedro-Botet J, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy: More than a restrictive bariatric surgery procedure? *World J Gastroenterol.* 2015;21(41):11804-11814.
  58. 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;370 (21):2002-2013.
  59. Peterli R, Steinert RE, Woelnerhanssen B, Peters T, Christoffel-Courtin C, Gass M, et al. Metabolic and hormonal changes after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: a randomized, prospective trial. *Obes Surg.* 2012;22(5):740-748.
  60. Ramón JM, Salvans S, Crous X, Puig S, Goday A, Benaiges D, et al. Effect of Roux-en-Y gastric bypass vs sleeve gastrectomy on glucose and gut hormones: a prospective randomised trial. *J Gastrointest Surg.* 2012;16(6):1116-1122.
  61. Chambers AP, Smith EP, Begg DP, Grayson BE, Sisley S, Greer T, et al. Regulation of gastric emptying rate and its role in nutrient-induced GLP-1 secretion in rats after vertical sleeve gastrectomy. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2014;306(4):E424-32.
  62. Yousseif A, Emmanuel J, Karra E, Millet Q, Elkalaawy M, Jenkinson AD, et al. Differential effects of laparoscopic sleeve gastrectomy and laparoscopic gastric bypass on appetite, circulating acyl-ghrelin, peptide YY3-36 and active GLP-1 levels in non-diabetic humans. *Obes Surg.* 2014;24(2):241-

- 252.
63. Wang Y, Liu J. Plasma ghrelin modulation in gastric band operation and sleeve gastrectomy. *Obes Surg.* 2009;19(3):357-362.
  64. Damms-Machado A, Mitra S, Schollenberger AE, Kramer KM, Meile T, Königsrainer A, et al. Effects of surgical and dietary weight loss therapy for obesity on gut microbiota composition and nutrient absorption. *Biomed Res Int.* 2015;2015:806248.
  65. Angrisani L, Santonicola A, Iovino P, Vitiello A, Zundel N, Buchwald H, et al. Bariatric surgery and endoluminal procedures: IFSO worldwide survey 2014. *Obes Surg.* 2017; 27(9):2279-2289.
  66. Lecube A, de Hollanda A, Calañas A, Vilarrasa N, Rubio MA, Breton I, et al. Trends in bariatric surgery in Spain in the twenty-first century: baseline results and 1-month follow up of the RICIBA, a national registry. *Obes Surg.* 2016;26(8):1836-1842.
  67. Puzziferri N, Roshek TB, Mayo HG, Gallagher R, Belle SH, Livingston EH. Long-term follow-up after bariatric surgery: a systematic review. *JAMA.* 2014;312(9):934-942.
  68. Benaiges D, Sagué M, Flores-Le Roux JA, Pedro-Botet J, Ramón JM, Villatoro M, et al. Predictors of hypertension remission and recurrence after bariatric surgery. *Am J Hypertens.* 2016;29(5):653-659.
  69. 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;18(9):1077-1082.
  70. Carswell KA, Belgaumkar AP, Amiel SA, Patel AG. A systematic review

- and meta-analysis of the effect of gastric bypass surgery on plasma lipid levels. *Obes Surg.* 2016;26(4):843-855.
71. Millán Núñez-Cortés J, Pedro-Botet Montoya J, Pintó Sala X, Residual risk reduction initiative y grupo de trabajo sobre dislipemia aterogénica. Dislipidemia aterogénica y riesgo residual. Estado de la cuestión en 2014. *Clín Invest Arterioscler.* 2014;26(6):287-292.
  72. Asztalos BF, Swarbrick MM, Schaefer EJ, Dallal GE, Horvath KV, Ai M, et al. Effects of weight loss, induced by gastric bypass surgery, on HDL remodeling in obese women. *J Lipid Res.* 2010;51(8):2405-2412.
  73. Habib P, Scrocco JD, Terek M, Vanek V, Mikolich JR. Effects of bariatric surgery on inflammatory, functional and structural markers of coronary atherosclerosis. *Am J Cardiol.* 2009;104(9):1251-1255.
  74. Osland E, Yunus RM, Khan S, Memon B, Memon MA. Weight loss outcomes in laparoscopic vertical sleeve gastrectomy (LVSG) versus laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass (LRYGB) procedures: A meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2017;27(1):8-18.
  75. Cho J-M, Kim HJ, Menzo E Lo, Park S, Szomstein S, Rosenthal RJ. Effect of sleeve gastrectomy on type 2 diabetes as an alternative treatment modality to Roux-en-Y gastric bypass: systemic review and meta-analysis. *Surg Obes Relat Dis.* 2015;11(6):1273-1280.
  76. Zhang Y, Wang J, Ju W, Cao Z, Xu X, Liu D, 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;25(1):19-26.

77. Shoar S, Saber AA. Long-term and midterm outcomes of laparoscopic sleeve gastrectomy versus Roux-en-Y gastric bypass: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *Surg Obes Relat Dis.* 2017;13(2):170-180.
78. Nguyen NT, Varela E, Sabio A, Tran C-L, Stamos M, Wilson SE. Resolution of hyperlipidemia after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *J Am Coll Surg.* 2006;203(1):24-29.
79. Benetti A, Del Puppo M, Crosignani A, Veronelli A, Masci E, Frigè F, et al. Cholesterol metabolism after bariatric surgery in grade 3 obesity: differences between malabsorptive and restrictive procedures. *Diabetes Care.* 2013;36(6):1443-1447.
80. 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.* 2012;8(3):243-249.
81. Serrano OK, Zhang Y, Cumella L, Kintzer E, Ng N, Sandoval E, et al. Excess weight loss and cardiometabolic parameter reduction diminished among hispanics undergoing bariatric surgery: outcomes in more than 2,000 consecutive hispanic patients at a single institution. *J Am Coll Surg.* 2016;222(2):166-173.
82. Benaiges D, Flores-Le-Roux JA, Pedro-Botet J, Ramón JM, Parri A, Villatoro M, et al. Impact of restrictive (sleeve gastrectomy) vs hybrid bariatric surgery (Roux-en-Y gastric bypass) on lipid profile. *Obes Surg.* 2012;22(8):1268-1275.
83. Vix M, Diana M, Liu K-H, D'Urso A, Mutter D, Wu HS, 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;23(5):613-621.
84. Lee W-J, Pok E-H, Almulaifi A, Tsou JJ, Ser K-H, Lee Y-C. Medium-term results of laparoscopic sleeve gastrectomy: a matched comparison with gastric bypass. *Obes Surg.* 2015;25(8):1431-1438.
85. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Aminian A, Brethauer SA, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes-5-year outcomes. *N Engl J Med.* 2017;376 (7):641-651.
86. 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;24(10): 1617-1624.
87. Salminen P, Helmiö M, Ovaska J, Juuti A, Leivonen M, Peromaa-Haavisto P, et al. Effect of laparoscopic sleeve gastrectomy vs laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass on weight loss at 5 years among patients with morbid obesity: the SLEEVEPASS randomized clinical trial. *JAMA.* 2018;319(3):241-254.
88. Peterli R, Wölnerhanssen BK, Peters T, Vetter D, Kröll D, Bórbely Y, et al. Effect of laparoscopic sleeve gastrectomy vs laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass on weight loss in patients with morbid obesity: the SM-BOSS randomized clinical trial. *JAMA.* 2018;319(3):255-265.
89. Bhasker AG, Remedios C, Batra P, Sood A, Shaikh S, Lakdawala M. Predictors of remission of T2DM and metabolic effects after laparoscopic Roux-en-y gastric bypass in obese Indian diabetics-a 5-year study. *Obes*

- Surg. 2015;25(7):1191-1197.
90. Brethauer SA, Kim J, el Chaar M, Papasavas P, Eisenberg D, Rogers A, et al. Standardized outcomes reporting in metabolic and bariatric surgery. *Obes Surg.* 2015;25(4):587-606.
  91. González-Juanatey JR, Millán J, Alegría E, Guijarro C, Lozano J V, Vitale GC. Prevalence and characteristics of lipid abnormalities in patients treated with statins in primary and secondary prevention in Spain. DYSIS-Spain Study. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64(4):286-294.
  92. Courcoulas AP, Christian NJ, Belle SH, Berk PD, Flum DR, Garcia L, et al. Weight change and health outcomes at 3 years after bariatric surgery among individuals with severe obesity. *JAMA.* 2013;310(22):2416-2425.
  93. McLaughlin T, Abbasi F, Cheal K, Chu J, Lamendola C, Reaven G. Use of metabolic markers to identify overweight individuals who are insulin resistant. *Ann Intern Med.* 2003;139(10):802-809.
  94. Millán J, Pintó X, Muñoz A, Zúñiga M, Rubiés-Prat J, Pallardo LF, et al. Lipoprotein ratios: physiological significance and clinical usefulness in cardiovascular prevention. *Vasc Health Risk Manag.* 2009;5:757-765.
  95. Garcia-Marirrodiga I, Amaya-Romero C, Ruiz-Diaz GP, Fernández S, Ballesta-López C, Pou JM, et al. Evolution of lipid profiles after bariatric surgery. *Obes Surg.* 2012;22(4):609-616.
  96. Leyba JL, Aulestia SN, Llopis SN. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass versus laparoscopic sleeve gastrectomy for the treatment of morbid obesity. A prospective study of 117 patients. *Obes Surg.* 2011;21 (2):212-216.
  97. Pihlajamäki J, Grönlund S, Simonen M, Käkelä P, Moilanen L, Pääkkönen

- M, et al. Cholesterol absorption decreases after Roux-en-Y gastric bypass but not after gastric banding. *Metabolism*. 2010;59(6):866-872.
98. Brethauer SA, Aminian A, Romero-Talamás H, Batayyah E, Mackey J, Kennedy L, et al. Can diabetes be surgically cured? Long-term metabolic effects of bariatric surgery in obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg*. 2013;258(4):628-637.
99. Perrone F, Bianciardi E, Benavoli D, Tognoni V, Niolu C, Siracusano A, et al. Gender influence on long-term weight loss and comorbidities after laparoscopic sleeve gastrectomy and Roux-en-Y gastric bypass: a prospective study with a 5-year follow-up. *Obes Surg*. 2016;26(2):276-281.
100. Abramson BL, Benlian P, Hanson ME, Lin J, Shah A, Tershakovec AM. Response by sex to statin plus ezetimibe or statin monotherapy: a pooled analysis of 22,231 hyperlipidemic patients. *Lipids Health Dis*. 2011;10(1):146.
101. Raparelli V, Pannitteri G, Todisco T, Toriello F, Napoleone L, Manfredini R, et al. Treatment and response to statins: gender-related differences. *Curr Med Chem*. 2017;24(24):2628-2638.
102. Flores L, Vidal J, Canivell S, Delgado S, Lacy A, Esmatjes E. Hypertension remission 1 year after bariatric surgery: predictive factors. *Surg Obes Relat Dis*. 2014;10(4):661-665.
103. 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*. 2010;6(3):254-259.
104. Li J-F, Lai D-D, Lin Z-H, Jiang T-Y, Zhang A-M, Dai J-F. Comparison of the long-term results of Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy for

- morbid obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized trials. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2014;24(1):1-11.
105. Keidar A, Appelbaum L, Schweiger C, Hershkop K, Matot I, Constantini N, et al. Baseline abdominal lipid partitioning is associated with the metabolic response to bariatric surgery. *Obes Surg.* 2014;24(10):1709-1716.
106. Cunha FM, Oliveira J, Preto J, Saavedra A, Costa MM, Magalhaes D, et al. The effect of bariatric surgery type on lipid profile: an age, sex, body mass index and excess weight loss matched study. *Obes Surg.* 2016;26(5):1041-1047.
107. Lee W-J, Chong K, Ser K-H, Lee YC, Chen SC, Chen JC, et al. Gastric bypass vs sleeve gastrectomy for type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Arch Surg.* 2011;146(2):143-148.
108. Woelnerhanssen B, Peterli R, Steinert RE, Peters T, Borbély Y, Beglinger C. Effects of postbariatric surgery weight loss on adipokines and metabolic parameters: comparison of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and laparoscopic sleeve gastrectomy-a prospective randomized trial. *Surg Obes Relat Dis.* 2011;7(5):561-568.
109. Perrone F, Bianciardi E, Ippoliti S, Nardella J, Fabi F, Gentileschi P. Long-term effects of laparoscopic sleeve gastrectomy versus Roux-en-Y gastric bypass for the treatment of morbid obesity: a monocentric prospective study with minimum follow-up of 5 years. *Updates Surg.* 2017;69(1):101-107.
110. 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;26(5):926-932.

111. Golomb I, Ben David M, Glass A, Kolitz T, Keidar A. Long-term metabolic effects of laparoscopic sleeve gastrectomy. *JAMA Surg.* 2015;150(11):1051-1057.
112. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ, et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med.* 2010;363(23):2211-2219.
113. Arterburn D, Gupta A. Comparing the outcomes of sleeve gastrectomy and Roux-en-Y gastric bypass for severe obesity. *JAMA.* 2018;319(3): 235-237.