

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:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

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:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

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>

UAB

Universitat Autònoma de Barcelona

Tesis doctoral

**NIVELES DE CORTISOL (SÉRICO MATUTINO, SALIVAR
NOCTURNO, LIBRE URINARIO 24h y TEST DE SUPRESIÓN CON
1MG DE DEXAMETASONA) EN PACIENTES CON OBESIDAD
SEVERA Y EN RELACIÓN CON LA CIRUGÍA BARIÁTRICA.**

Doctoranda:

Anna Casteràs Román

Directoras de tesi:

Dra. Andreea Ciudin Mihai, PhD

Dra. Betina Biagetti Biagetti, PhD

Tutora:

Dra. Andreea Ciudin, PhD

Programa de Doctorado en Medicina

Departamento de Medicina

Universitat Autònoma de Barcelona

2024

RECONOCIMIENTOS

Primero de todo expresar mi gratitud hacia mis mentores especialmente al Dr. Rafael Simó, Dr Jordi Mesa y a las Dras. Andreea Ciudin y Betina Biagetti, por la inspiración, guía y apoyo en esta investigación. Agradezco enormemente sus consejos y su paciencia a lo largo de este proyecto.

Me gustaría agradecer especialmente a Betina Biagetti por su ayuda en la parte más formal, incluida la parte estadística del estudio, pero sobretodo por la parte personal, como compañera con quien compartir los altibajos de la endocrinología y de la vida. Agradezco también a Andreea Ciudin la cercanía, su gran visión y ayuda cuando los ánimos fueron más bajos.

Agradecer a todos los compañeros que de algún modo han participado en la atención y recogida de datos de los pacientes incluidos en el estudio, destaco especialmente a Enzamaría Fidilio y Marta Comas por su trabajo.

También merecen especial mención el personal de laboratorio, Roser Ferrer, Marina Giralt y Noelia Troyano, así como enfermeras (Nati) por la gestión de las muestras para biobanco y su análisis.

Me gustaría agradecer a todos mis compañeros del departamento de Endocrinología y Nutrición del Hospital Vall d'Hebron por todos estos años de crecimiento y armonía (15!), compartiendo el viaje de la manera más agradable.

A mi familia, a mis padres Ramón y Domi, por su amor y apoyo incondicional, también en mi elección ser médico, sin olvidar la inestimable ayuda logística que permite que la rueda funcione. A mi hermana Carmen, y a mi tía Emilia, por sus charlas sinceras.

A Óscar, por su amor de tantos años, sobrellevando los agobios relacionados con la medicina.

Y dedico esta tesis especialmente a mis hijos, Nico y Martí, a quienes les he dedicado un poquito menos de tiempo del que me gustaría debido al trabajo y a esta investigación.

ABREVIATURAS Y SIGLAS

AUC: área bajo la curva (en inglés: area under the curve)
CBG: cortisol binding globulin (globulina fijadora de cortisol)
CLU: cortisol libre urinario 24h (en inglés UFC: urinary free cortisol)
CPAP: presión de aire continua positiva (en inglés: continuous positive air pressure)
CLU: cortisol libre urinario (en inglés UFC: urinary free cortisol)
Csn: cortisol salivar nocturno (en inglés LNCS: late night salivary cortisol)
DM2: Diabetes tipo 2 (en inglés T2D: type 2 diabetes)
ELISA: enzyme linked immunosorbent assay (enzimoinmunoanálisis de adsorción)
EP: exceso de peso (en inglés EW: excess weight)
EPP: exceso de peso perdido (en inglés EWL: excess weight loss)
GC: glucocorticoide
HHA: hipotálamo-hipofisario- adrenal (en inglés HPA: hypothalamic-pituitary-adrenal)
IL-6: interleuquina 6
IMC: índice de masa corporal (en inglés BMI: body mass index)
LC-MS/MS: cromatografía líquida con espectrometría de masas en tándem
OR: odds ratio
OS: obesidad severa
PcO: pacientes con obesidad
PCR: proteína C reactiva
PT: peso total (en inglés TW: total weight)
PTP: peso total perdido (en inglés TWL: total weight loss)
RCC: ratio cintura-cadera (en inglés WHR: waist-to-hip ratio)
RP: reganancia ponderal (en inglés WR: weight regain)
RYGBP: Roux-en-Y gastric bypass (Bypass gástrico en Y-de-Roux)
SAOS: Síndrome de apnea obstructiva del sueño (en inglés OSAS: obstructive sleep apnea syndrome)
SG: sleeve gastrectomy (gastrectomía vertical)
SHBG: steroid hormone binding globulin (globulina fijadora de esteroides)
TSD: Test de supresión con dexametasona (en inglés: DST: Dexamethasone suppression test)
UTIO: Unidad de Tratamiento Integral de la Obesidad

INDICE

INDICE	3
RESUMEN	5
ABSTRACT	7
1 INTRODUCCIÓN	9
1.1 Epidemiología y patogenia de la obesidad	9
1.2 Cirugía bariátrica: técnicas y resultados	9
1.3 Eje Hipotálamo-Hipofisario-Adrenal	10
1.4 Eje HAA y obesidad	12
1.5 Estudio del eje HHA	12
1.5.1 Cortisol sérico matutino.....	12
1.5.2 Cortisol libre urinario.....	13
1.5.3 Cortisol salivar nocturno.....	13
1.5.4 Test de supresión de cortisol con 1mg de Dexametasona.....	13
1.6 Concentración de Dexametasona plasmática en la evaluación del TSD	15
1.7 CBG en la evaluación del cortisol sérico	16
1.8 Cortisol como predictor de pérdida ponderal tras CB	17
1.9 Cambios en el nivel de cortisol y eje HHA tras CB	17
1.9.1 Cambios en el TSD tras CB.....	18
2 HIPÓTESIS	20
3 OBJETIVOS	21
4 MÉTODOS	22
4.1 Estudios de cortisol pre-CB	22
4.2 Valor pronóstico de niveles de cortisol respecto a la pérdida y reganancia ponderal tras CB	22
4.3 Impacto de la CB en el TSD 1mg	22
4.4 Estudio “Dexatest”	22
5 RESULTADOS	28
5.1 Estudios de cortisol previos a la CB	28
5.1.1 Características basales.....	28
5.1.2 Resultados de cortisol pre-CB (cortisol sérico matutino, Csn, CLU y TSD).....	31
5.2 Valor pronóstico de los estudios de cortisol acerca de la pérdida y reganancia ponderal tras la CB	35
5.2.1 Cirugía bariátrica y evolución ponderal.....	35
5.2.2 Factores preoperatorios y niveles de cortisol como predictores de pérdida ponderal a los 12 meses tras CB.....	36
5.2.3 Factores preoperatorios y niveles de cortisol como predictores de reganancia ponderal a los 24 meses tras CB.....	39
5.3 Impacto de la CB en el TSD: TSD pre y post CB intraindividual	42
5.3.1 TSD antes y después de la CB.....	42
5.4 Resultados del “Dexatest”	43
5.4.1 Características de la muestra.....	43
5.4.2 Concentración de Dexametasona en el TSD.....	47

5.4.3	Concentración de CBG en el TSD.....	49
5.4.4	Determinantes de resultado del TSD.	49
5.4.5	Cortisol salivar en el TSD.....	51
6	<i>DISCUSIÓN</i>	53
6.1	Estudios de cortisol en pacientes con OS en relación con variables clínicas.	53
6.2	Estudios de cortisol y evolución de peso tras CB	54
6.2.1	Cortisol sérico matutino como predictor de reganancia ponderal.....	55
6.3	DST pre y post CB intraindividual.....	56
6.3.1	El cortisol sérico matutino aumenta tras la CB.....	56
6.3.2	DST suprime menos tras CB en comparación con pre-cirugía en un mismo individuo.	56
6.4	DEXATEST	57
6.4.1	Menor supresión del TSD y menor concentración de dexametasona en pacientes operados de CB. 57	
6.4.2	Cortisol salivar y sérico tras TSD.....	58
6.4.3	CBG y cortisol sérico	59
6.5	Limitaciones	59
7	<i>CONCLUSIONES</i>	61
8	<i>NUEVAS PERSPECTIVAS</i>	62
9	<i>BIBLIOGRAFÍA</i>	63
10	<i>ANEXO</i>	71

RESUMEN

Los pacientes afectados de obesidad severa (OS) y sometidos a cirugía bariátrica (CB) son crecientes en la población. La CB es eficaz para lograr una pérdida de peso importante y rápida, pero la recuperación del peso es un problema emergente. Existen datos controvertidos sobre la utilidad del cortisol como biomarcador predictivo de la evolución ponderal tras CB.

Por otro lado, el test de supresión con 1mg de dexametasona (TSD) es uno de los pilares diagnósticos del síndrome de Cushing empleado con frecuencia en la práctica clínica. Se desconoce la influencia de los cambios ponderales en los resultados del TSD, y hay poca información sobre otros factores determinantes de respuesta, como la concentración de dexametasona o globulina fijadora de corticoides (CBG).

Ante estas premisas se plantearon 4 subestudios para esta tesis doctoral:

En el estudio 1 y 2 nos propusimos estudiar los niveles de cortisol (sérico matutino, TSD, cortisol salivar nocturno (Csn) y cortisol libre urinario de 24h (CLU)) en una cohorte de sujetos con OS y valorar si alguno de estos parámetros era válido como factor pronóstico en la pérdida y reganancia ponderal post-CB. Para ello se realizó un estudio prospectivo que incluyó 142 pacientes incluidos en lista de espera para CB, que se monitorizaron de forma exhaustiva y se midió al cabo de 12 y 24 meses la pérdida ponderal, como porcentaje de peso total perdido (PTP) y exceso de peso perdido (EPP), y la reganancia ponderal (RP) a los 24 meses como porcentaje de aumento del máximo peso perdido. Adicionalmente, se tuvieron en cuenta comorbilidades y parámetros analíticos para el análisis. Se concluyó que un cortisol sérico matutino alto previo a la CB es un biomarcador de reganancia ponderal precoz. El resto de estudios de cortisol (TSD, CLU, Csn) no proporcionaron información pronóstica de la evolución ponderal. Un cut-off de cortisol basal $>13 \mu\text{g/dL}$ clasificó adecuadamente los pacientes que 2 años tras CB reganaron $> 10\%$ del máximo peso perdido.

En el tercer subestudio que incluyó a 38 pacientes, el objetivo fue describir y analizar los resultados del TSD antes y 2 años después de CB de forma intraindividual. El valor del cortisol tras el TSD fue estadísticamente significativamente mayor tras la CB, llegando a superar en 4 casos el valor preestablecido para Sd Cushing ($>1.8 \mu\text{g/dL}$). El resultado de TSD no tuvo relación con la pérdida o reganancia ponderal ni con las comorbilidades.

Ante estos hallazgos, nos planteamos estudiar qué mecanismos pueden justificar un TSD más alto post CB, y aclarar si el TSD es fiable en esta población. Como hipótesis planteamos que el nivel de dexametasona puede ser subóptimo por malabsorción o diferente metabolismo tras la CB. Asimismo, cambios en la CBG podrían explicar variaciones en el valor del cortisol total sérico. El estudio 4 (DEXATEST) incluyó 38

sujetos divididos en tres grupos: 10 pacientes con obesidad severa no operados, 21 pacientes que se habían sometido a Bypass gástrico en Y-de-Roux 2 años antes y 7 controles sanos normopeso. Se realizó TSD analizando en la muestra del día después dexametasona y CBG, además de otros parámetros. Los pacientes operados de CB suprimieron menos el cortisol que los no operados. Resultó que los pacientes operados de CB alcanzaron una concentración de dexametasona estadísticamente significativamente inferior a los grupos no operados. No obstante, el grado de supresión de cortisol no correlacionó con el valor de dexametasona. La CBG no mostró diferencias entre grupos, ni influyó en el valor de cortisol tras TSD. Adicionalmente se midió el cortisol salivar matinal tras TSD, que no mostró correlación con el cortisol sérico.

La presente tesis doctoral contribuye al aumento de conocimiento sobre la relación de la obesidad severa y el sistema hipotálamo-hipofisario-adrenal (HHA). Nuestros hallazgos confirman que el TSD, Csn o CLU no tienen valor pronóstico para evaluar los resultados tras CB, sin embargo, una muestra simple de cortisol sérico matutino nos permite predecir la RP, lo cual es de utilidad para instaurar o intensificar estrategias dirigidas a prevenir esta RP. Por otro lado, la CB impactó en el resultado del TSD 1mg intra-sujeto al cabo de 2 años. De tal manera que la supresión de cortisol fue menor tras CB, incluso obteniendo valores > 1.8 ug/dL en algunos casos. Así pues, ponemos en duda fiabilidad del TSD tras la CB, en parte dado que el nivel de dexametasona alcanzado es menor que en los sujetos no operados. Estos hallazgos tienen trascendencia en la práctica clínica, dado que la población de pacientes operados de CB es creciente y el TSD puede resultar en falsos positivos, generando dudas diagnósticas y conllevando pruebas adicionales innecesarias.

ABSTRACT

Patients suffering from severe obesity (SO) and undergoing bariatric surgery (BS) are increasing in the population. BS is effective in achieving significant and rapid weight loss, but weight regain is an emerging problem. There are controversial data on the usefulness of cortisol as a predictive biomarker of weight loss and regain after BS.

On the other hand, the 1mg dexamethasone suppression test (DST) is one of the diagnostic mainstays of Cushing's syndrome frequently used in clinical practice. The influence of weight changes on DST is unknown, and there is little information on other determinants of response, such as the concentration of dexamethasone or corticosteroid binding globulin (CBG).

Given these premises, 4 substudies were proposed for this doctoral thesis:

In study 1 and 2 we aimed to study cortisol levels (morning serum cortisol, DST, late-night salivary cortisol (LNSC), 24h urinary free cortisol (UFC)) in a cohort of subjects with SO and to assess whether any of these parameters are valid as prognostic factors for weight loss and weight regain (WR) after BS. For this purpose, a prospective study was performed that included 142 patients on the waiting list for BS, who were monitored exhaustively and weight loss was measured at 12 and 24 months, as a percentage of total weight lost (TWL) and excess weight lost (EWL). WR at 24 months was calculated as the percentage increase in the maximum amount of weight lost. In addition, comorbidities and analytical parameters were taken into account for the analysis. It was concluded that high morning serum cortisol prior to BS is a biomarker of early WR. The other cortisol studies (DST, UFC, LNSC) did not provide prognostic information on weight evolution. A baseline cortisol cut-off $>13 \mu\text{g/dL}$ adequately classified patients who regained $>10\%$ of their maximal weight loss two years after BS.

In the third substudy, which included 38 patients, the objective was to describe and analyze the results of the DST before and 2 years after BS on an intraindividual basis. The cortisol value after DST was statistically significantly higher after BS, exceeding in 4 cases the preset value for Cushing's syndrome ($>1.8 \mu\text{g/dL}$). The result of DST was not related to weight loss, WR or comorbidities.

In view of these findings, we aimed to investigate the mechanisms that may explain a higher DST post BS, and to clarify whether the DST is reliable in this population. We hypothesized that the dexamethasone level may be suboptimal due to malabsorption or different metabolism after BS. Likewise, changes in CBG could explain variations in the serum total cortisol value. Study 4 (DEXATEST) included 38 subjects divided into three groups: 10 non-operated subjects suffering SO, 21 patients who had undergone Roux-en-Y gastric bypass 2 years before and 7 normoweight healthy controls. DST was performed, analyzing in the day-after sample dexamethasone and CBG along with other

parameters. Patients who had undergone BS showed less cortisol suppression than non-operated subjects. It was found that patients who underwent BS achieved a statistically significantly lower dexamethasone concentration compared to those in the non-operated groups. However, the degree of cortisol suppression did not correlate with the dexamethasone value. CBG did not exhibit any differences between the groups and did not influence the DST results. Additionally, the morning salivary cortisol measured after DST showed no correlation with concomitant serum cortisol levels.

The present PhD thesis contributes to increase the knowledge on the relationship of SO and the hypothalamic-pituitary-adrenal system. Our findings confirm that DST, LNSC or UFC do not have predictive value for assessing outcomes after BS, however, a simple morning serum cortisol sample allows us to predict early WR, which is helpful to establish or intensify strategies aimed at preventing this WR. On the other hand, BS had an impact on the DST results. Cortisol suppression was lower after 2 years after BS compared to pre-surgery levels, with some cases obtaining values exceeding 1.8 ug/dL. Thus, we question the reliability of the DST after BS, partly because the level of dexamethasone was lower compared to that in non-operated subjects. These findings are of importance in clinical practice, as DST may yield false positives after BS, leading to diagnostic uncertainties and unnecessary additional tests.

1 INTRODUCCIÓN

1.1 Epidemiología y patogenia de la obesidad

La obesidad es una condición médica caracterizada por un exceso de grasa corporal que afecta negativamente a la salud. La obesidad es un problema de salud pública significativo debido a su asociación con una serie de enfermedades crónicas, incluyendo la diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares, hipertensión, apnea del sueño, y ciertos tipos de cáncer.

La obesidad es una epidemia mundial y se estima que la tasa de obesidad adulta será del 20% en 2030 (1,2). En España aproximadamente 1/5 de la población cumple criterios de obesidad con un índice de masa corporal (IMC) $>30\text{kg/m}^2$, y la obesidad severa (OS) (IMC $>40\text{kg/m}^2$) tiene una prevalencia del 1,2% de los adultos (3–5).

Las causas de la obesidad son múltiples, fruto de una interacción compleja de factores genéticos, ambientales, metabólicos, psicológicos y socioeconómicos.

El tratamiento de la obesidad a menudo requiere un enfoque multifacético, incluyendo cambios en estilo de vida, tratamientos farmacológicos, y en determinados casos graves refractarios, la cirugía bariátrica (CB).

1.2 Cirugía bariátrica: técnicas y resultados.

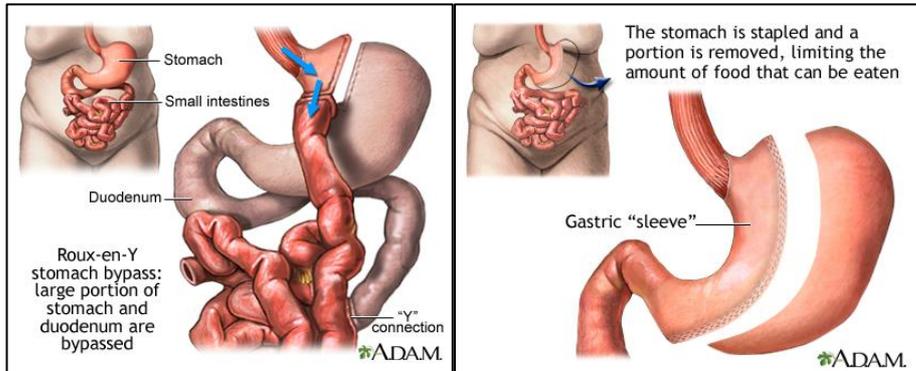
Las técnicas quirúrgicas más extendidas hoy en día son el bypass gástrico en Y-de-Roux (RYGBP) y la gastroplastia en manga “sleeve gastrectomy” (SG) (6) (Figura 1). La CB tiene baja mortalidad, pero asocia morbilidad a largo plazo como la malabsorción de vitaminas, minerales y hierro. La CB facilita una pérdida de peso significativa en un corto período de tiempo, en promedio un 20-40% del peso corporal, y puede mejorar o resolver las comorbilidades asociadas, así como reducir la mortalidad (7) (8).

Sin embargo, una proporción significativa de pacientes (15-35%) no logra los objetivos de pérdida de peso después de la cirugía (9). Los factores que contribuyen a esta falta de éxito son múltiples e incluyen edad, género, genética (10), tasa de comorbilidad, perfil psicológico, estilo de vida y estado socioeconómico (11–14). Además, a largo plazo, la reganancia ponderal (RP) se convierte en un problema frecuente, cuya verdadera prevalencia sigue siendo desconocida ya que los datos varían según cómo calcular y definir la recuperación de peso relevante (15–17). King et al. informaron de que 5 años después de alcanzar el peso nadir los sujetos recuperaban una mediana del 26,8% del máximo peso perdido (16). Hay varios factores que pueden contribuir a la RP, como la peor adherencia a la dieta y el ejercicio, patrones patológicos de ingesta de alimentos, edad más joven, factores psicológicos como la ansiedad y la depresión, así como factores quirúrgicos (18–22).

A pesar de una cantidad creciente de estudios y modelos predictivos para la pérdida ponderal tras CB, no existe un consenso científico para seleccionar a los mejores

candidatos para CB (23). Recientemente un aumento del tono del eje HPA se ha asociado a menor éxito de la CB.

Figura 1. By-pass gástrico en Y-de- Roux y gastrectomía vertical (“sleeve”)



<https://medlineplus.gov/>

1.3 Eje Hipotálamo-Hipofisario-Adrenal

El eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HHA) es un sistema neuroendocrino fundamental que regula la respuesta del cuerpo al estrés. Este eje involucra una compleja interacción entre el hipotálamo, la glándula hipofisaria y las glándulas suprarrenales. Desde el hipotálamo, un grupo de neuronas cuyos cuerpos están localizados en la porción medial parvocelular del núcleo paraventricular, se proyectan hacia la eminencia media y producen la hormona liberadora de corticotropina (CRH) (41 aa), en respuesta al ritmo circadiano (genes reloj), estrés etc. La CRH se une a los receptores CRF1 de las células corticotropas hipofisarias y promueve la escisión de Proopiomelanocortina (POMC) por la convertasa, generando hormona adrenocorticotropa (ACTH) y estimulando su secreción por exocitosis. La ACTH (39aa) se une a los receptores adrenales MC2R (melanocortin 2 receptor) y regula la síntesis de cortisol (además de andrógenos y en menor medida mineralocorticoides).

La estimulación por ACTH genera AMPc que “up-regula” vía señalización de proteína-kinasa A. Esto impacta en 3 maneras: aumenta la importación de ésteres de colesterol, aumenta la actividad de la lipasa para que entren en a la mitocondria, y aumenta la disponibilidad y fosforilación de CREB (cAMP response element bindig). Este factor de transcripción aumenta CYP11A1 y otros enzimas para la síntesis de corticoides.

Por su parte, el cortisol ejerce un efecto retroinhibidor negativo sobre el hipotálamo e hipofisis (Figura 2).

El cortisol es una hormona esteroidea liposoluble, que circula principalmente unida a la globulina fijadora de corticoides (CBG), en menor medida a albúmina, y sólo una fracción menor circula libremente (4%).

El cortisol entra a la célula directamente, sin requerir transporte activo. En el citosol, el cortisol se une y activa el receptor de glucocorticoides (GR), que resulta en la disociación

de “heat shock proteins” y subsecuente dimerización. El complejo dímero cortisol-GR se transloca al núcleo y activa los elementos de respuesta a glucocorticoides (GREs) en la secuencia de DNA, promoviendo la transcripción de genes regulados por corticoides. También el cortisol-GR puede formar heterodímeros con factores de transcripción como AP-1 o NF- κ B, resultando en trans-represión de genes proinflamatorios. Por otro lado, en los tejidos periféricos el cortisol puede regenerarse o inactivarse a cortisona mediante la enzima celular 11 β -Hidroxiesteroide deshidrogenasa (11 β -HSD) que funciona como un regulador tejido-específico. En el tejido adiposo, músculo, cerebro e hígado principalmente, la 11 β -HSD tipo 1 permite la regeneración de cortisol desde cortisona inactiva, mientras que el cortisol se inactiva a cortisona por la 11 β -HSD 2 principalmente en riñón, pero también en colon, glándula salival etc. En la Figura 3 se muestran las acciones fisiológicas del cortisol.

Figura 2. Eje hipotálamo-hipofisario-adrenal

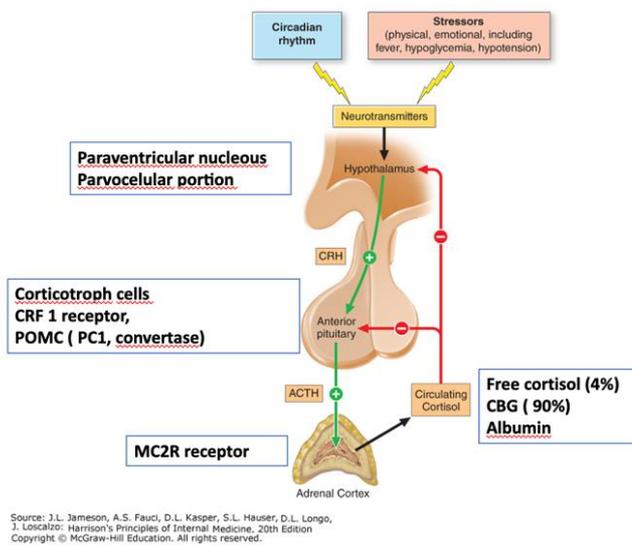
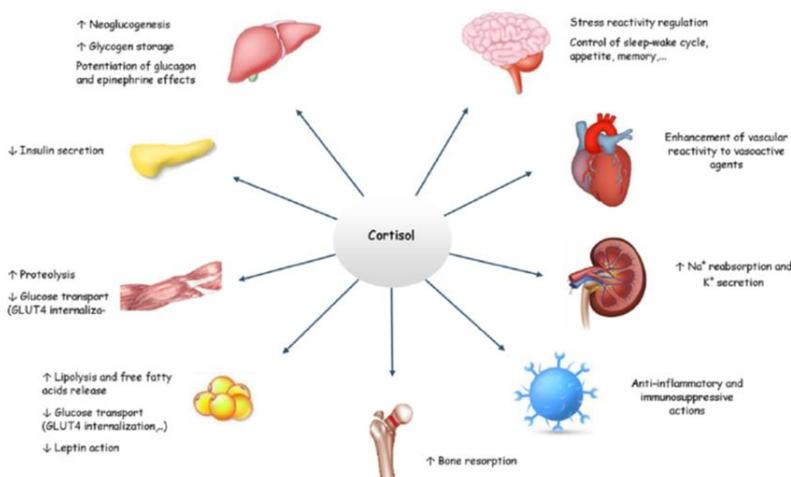


Figura 3. Acciones del cortisol



Ther Adv Endocrinol Metab 2019, Vol. 10: 1–27 DOI: 10.1177/2042018818821294

1.4 Eje HAA y obesidad

En individuos sanos, la síntesis y secreción de glucocorticoides siguen un ritmo circadiano, con los niveles más altos en la mañana y el nadir alrededor de la medianoche. La obesidad se ha asociado estrechamente con la disfunción del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HPA), el sistema neuroendocrino que controla la respuesta del cuerpo al estrés. Por otro lado, la obesidad puede influir en el metabolismo del cortisol, debido a un mayor volumen de distribución, mayor aclaramiento de cortisol y mayor activación específica del tejido del cortisol a través de la enzima 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (24,25). Este desequilibrio hormonal puede contribuir al desarrollo y mantenimiento de la obesidad a través de varios mecanismos. El exceso de cortisol promueve la acumulación de grasa visceral, aumenta la resistencia a la insulina y estimula el apetito, especialmente por alimentos densos en calorías y apetitosos (26). Además, la disfunción del eje HPA puede deteriorar el gasto energético, alterar los ritmos circadianos y contribuir a comportamientos alimentarios emocionales, exacerbando aún más el aumento de peso y generando un círculo vicioso (27,28).

La prevalencia del Sd Cushing de causa tumoral en cohortes de pacientes con obesidad mórbida es variable, según sesgos de selección, oscilando de 0 al 10% (0.6% (29), 9.3% (30), 5,8% (31)), mientras que en población general se estima una incidencia menor, de 1-2 /millón/año (32).

Por otro lado, los pacientes con obesidad (PcO), a menudo van de la mano estados de “pseudocushing” que se caracterizan por mostrar hipercortisolismo “funcional” y podrían generar falsos positivos en los estudios de cortisol.

1.5 Estudio del eje HHA

Existen varias formas de estudiar el eje HHA, en concreto para el hipercortisolismo son habituales los siguientes estudios (33,34):

- Cortisol sérico matutino
- Cortisol libre urinario 24h (CLU)
- Cortisol salivar nocturno (Csn): recogido a las 23:00
- Test de supresión con dexametasona 1mg (TSD)

1.5.1 Cortisol sérico matutino

El cortisol sérico es muy variable según el ritmo circadiano y también se ve afectado por factores como el estrés, la dieta, el ejercicio y la relación bidireccional con afecciones médicas como la diabetes y el SAOS. Varios estudios han observado niveles más bajos de cortisol matutino en PcO, sin embargo, sigue sin estar claro si se trata de un fenómeno adaptativo (24,35) (36)

1.5.2 Cortisol libre urinario

El nivel de CLU se comporta en forma de U, alcanzando su máximo con el aumento de peso, debido principalmente al aumento del aclaramiento de cortisol (37,38). La esteatosis hepática y la resistencia a la insulina se han implicado en este aumento de aclaramiento.

1.5.3 Cortisol salivar nocturno

Por otra parte, la concentración de cortisol salivar refleja la del cortisol libre sérico y es fácil de obtener. El Csn (a las 23:00) es una prueba sensible para evaluar el hipercortisolismo (39), pero se encuentran resultados falsos positivos con el aumento de la edad, la hipertensión y la diabetes (40), sin embargo, el impacto de la obesidad sigue siendo desconocido.

1.5.4 Test de supresión de cortisol con 1mg de Dexametasona

El TSD se basa en que dosis suprafisiológicas de corticoides suprimen la ACTH y el cortisol en sujetos sanos. La dexametasona es un glucocorticoide sintético potente (9-fluoropregna-1,4-dieno sustituido por grupos hidroxilo en las posiciones 11, 17 y 21, un grupo metilo en la posición 16 y grupos oxo en las posiciones 3 y 20). Se une con gran afinidad a los receptores glucocorticoideos, pero posee mínima acción mineralocorticoide. La vida media plasmática es de 4-5 horas y la biológica de 36-54 h (41). La dexametasona cuenta con la ventaja de no interferir con la determinación analítica del cortisol plasmático, urinario o salivar. Estas cualidades la convierten en el esteroide de elección para valorar el eje HHA. El TSD se considera uno de los pilares diagnósticos de la secreción autónoma de cortisol frecuentemente utilizada en la práctica clínica (34).

Se han descrito múltiples regímenes para la administración de dexametasona y también puntos de corte de cortisol, pero actualmente la más aceptada y usada es la de 1mg.

El TSD consiste en administrar 1 mg de dexametasona oral a las 23:00h y determinar el cortisol sérico a las 8:00 h del día siguiente. Un valor de cortisol $\leq 1.8 \mu\text{g/dL}$ excluiría hipercortisolismo, mientras que un valor mayor de $5 \mu\text{g/dL}$ sería compatible con secreción autónoma de cortisol. El umbral de $1.8 \mu\text{g/dL}$ establecido por la Endocrine Society en 2008 (39) muestra una alta sensibilidad para detectar hipercortisolismo (95%), pero la especificidad es menor (80%) (42) (43), por lo que ofrece un alto valor predictivo negativo a expensas de más falsos positivos (hasta 30%) (44). Por lo tanto, recomienda evaluar el resultado del DST como un continuo (45).

No obstante, la metodología del TSD posee considerables interferencias (46) (Figura 4). Las variaciones en la CBG influyen en los niveles de cortisol (los estrógenos aumentan CBG y consiguientemente el cortisol; en pacientes con enfermedad grave disminuye la CBG). Los fármacos que inducen CYP3A4 aumentan el aclaramiento dexametasona

reduciendo su nivel plasmático, mientras que los inhibidores del enzima alargan la vida media de la dexametasona (47). Por otro lado, la farmacocinética y metabolismo de la dexametasona puede variar de forma interindividual (48). Se han reportado diferencias en relación al sexo (concentración de dexametasona mayor en hombres que en mujeres, proporcional a la dosis), y al peso (las mujeres obesas presentaban mayores concentraciones que las normopeso) (49), pero otros estudios reportan niveles de dexametasona similares en obesidad (50). No obstante, una concentración de dexametasona inadecuada puede ocasionar tanto falsos positivos como negativos - (ver siguiente apartado).

La obesidad puede ser un factor determinante en la respuesta al DST, lo cual no está exento de controversia (49) (51) (52). Se ha descrito que la distribución grasa de predominio abdominal puede condicionar una menor supresión del cortisol (53). No obstante, la mayoría de estudios avalan que en obesidad el TSD 1mg funciona similar que en normopeso en cuanto al cribado de sd de Cushing.

Yavouz et al. (52) reportó la serie más amplia sobre el TSD 1mg en PcO severa previo a CB. Realizaron TSD 1mg en 1037 casos como cribado de Sd Cushing encontrando una supresión de cortisol insuficiente ($>1.8 \mu\text{g}/\text{dL}$) en 40 pacientes (3.9%), y en 8 de ellos diagnosticó Sd Cushing. Concluyendo que la especificidad del TSD es del 96.8%, válido para el estudio en esta población

Lammert et al. (54) estudió 278 pacientes, encontrando falta de supresión en 24 (8.6%) y en dos de ellos se confirmó sd Cushing, lo que supone una especificidad del 92%, pero al excluir los casos que tomaban inductores de CYP3A4 o estrógenos aumentó al 94.9%

Las sensibilidades son difíciles de establecer al carecer de una prueba gold standard.

Respecto a la dosis de dexametasona algunos autores sugieren administrar dosis mayores a 1 mg para evitar falsos positivos, se ha testado 2, 3 o 8 mg, pero no se han encontrado beneficios claros (55). No obstante, en PcO con resultados falsos positivos tras 1 mg de dexametasona, al aumentar a 2mg, la cifra se redujo del 8% al 2% (56). Hasta la fecha no se ha establecido una dosis de dexametasona ajustada por peso.

La edad también es un factor influyente en el resultado del TSD, los individuos de edad avanzada suprimen menos el cortisol que los jóvenes (57–60).

Para otros factores determinantes de respuesta al TSD, existen resultados heterogéneos, por como por ejemplo la presencia de diabetes.

Por otro lado, cada individuo puede desarrollar un grado de respuesta a glucocorticoide (GC) diferente. En este sentido se han descrito polimorfismos del receptor de GC con diferente sensibilidad (61). Se ha reportado que determinados haplotipos condicionan mayor sensibilidad a GC, asociando fenotipos desfavorables, incluyendo mayor obesidad (62). El polimorfismo N363S mostró mayor transactivación in vitro, es decir, más sensibilidad a GC, y mayor supresión a dexametasona (63). Bc/l confiere también más sensibilidad y mayor supresión en el TSD (64,65) (66). Contrariamente, ER22/23EK conferiría mayor resistencia a GCs (por la reducción en la transactivación in vitro) y

menor supresión del cortisol tras dexametasona (67). La acetilación del receptor de GC también reduce la señalización hormonal (68).

Figura 4. Fuentes de error del Test de supresión con dexametasona

Test de supresión con dexametasona: fuentes de error



1.6 Concentración de Dexametasona plasmática en la evaluación del TSD

La absorción y el metabolismo variables de la dexametasona pueden influir en el resultado de las pruebas de supresión. Fármacos como la fenitoína, fenobarbitona, carbamazepina, rifampicina y el alcohol inducen el aclaramiento enzimático hepático de la dexametasona, mediado por el CYP3A4, reduciendo así las concentraciones plasmáticas de dexametasona (Figura 5). Por el contrario, el aclaramiento de dexametasona puede reducirse en pacientes con insuficiencia hepática y/o renal. Sin embargo, los niveles de dexametasona muestran una variación interindividual, incluso en individuos sanos que no toman medicación.

Para evaluar los falsos positivos o negativos del TSD, algunos expertos han defendido la medición simultánea de dexametasona, con el fin de garantizar una concentración plasmática adecuada, no obstante, su uso no se ha generalizado por el coste del ensayo y falta de disponibilidad. Inicialmente Meickle et al. propuso el cut-off de dexametasona en 5.6 nmol/L (0.22 g/dL) (69). Más recientemente Ueland et al. establecieron otro punto de corte de dexametasona para la valoración del TSD 1mg, mediante espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS) en casos bien tipificados y para un cut-off de cortisol de 1.8 ug/dL (70) . Un nivel mínimo de dexametasona de 3.3 nmol/L (1.3 ng/mL) aumentó la especificidad, tanto evaluando el cortisol en plasma como en saliva. Posteriormente, Hayley et al. (71) y Vogg et al. (72) corroboran este punto de corte. Ceccato et al. (73) elevaron el punto de corte óptimo de dexametasona a 4.5 nmol/L (1.8 ng/mL) según sus resultados. A pesar de que el nivel de cortisol puede no

correlacionar linealmente con el de dexametasona, por debajo de un umbral el cortisol no frena correctamente (74).

Figura 5. Fármacos que interaccionan con CYP3A4

Fármacos que interaccionan con CYP3A4

INDUCTORES (disminuye <u>dexametasona</u>)	INHIBIDORES (aumenta nivel <u>dexametasona</u>)
Falsos positivos en TSD <ul style="list-style-type: none">• <u>Carbamazepina</u>• <u>Fenitoina</u>• <u>Fenobarbital</u>• <u>Rifampicina</u>• <u>Isoniacida</u>• <u>Pioglitazona</u>• <u>etosuximida</u>• <u>Primidona</u>• <u>Hierba de San Juan</u>• <u>OH</u>	Falsos negativos en TSD <ul style="list-style-type: none">• <u>Itraconazol</u>• <u>Ritonavir</u>• <u>Diltiazem</u>• <u>Fluoxetina</u>• <u>Cimetidina</u>

1.7 CBG en la evaluación del cortisol sérico

El cortisol es una molécula hidrófoba que se une a proteínas en la circulación. Entre el 80 y el 90% del cortisol circulante se une a CBG, una glicoproteína altamente conservada de 50-60 kDa codificada en el gen del inhibidor de serina proteasa A6 (SERPINA6) en el cromosoma 14q32.1. La CBG se une al cortisol con alta afinidad pero baja capacidad y se satura cuando la concentración total de cortisol en el suero es de 14.5-18 µg/dL. Entre el 10 y el 15% del cortisol se une, con baja afinidad, a la albúmina, que es abundante en la circulación y esencialmente no saturable. En estado estacionario, aproximadamente el 5% del cortisol no está unido (75). Trabajos recientes han destacado el «doble papel» de la CBG como reservorio de cortisol y modulador de su liberación (76). La presencia de elastasa polimorfonuclear, producida por neutrófilos y macrófagos en los focos de inflamación, hace que la CBG sufra un cambio conformacional que resulta en una afinidad mucho menor por el cortisol y aumento del cortisol libre. Contrariamente la glicosilación aumenta la afinidad de la CBG por el cortisol.

Por otro lado, existen factores biológicos que afectan a los niveles de CBG en el cuerpo humano. Los estrógenos orales (ACO), la gestación, SERMs, mitotane, etc. aumentan la CBG. De hecho, se observan tasas de falsos positivos en el TSD en el 50% de las mujeres que toman la píldora anticonceptiva oral debido al aumento de los niveles de CBG (39). Contrariamente la cirrosis, etanol, IL-6, insulina, IGF-1, hipertiroidismo, Cushing, elastasa polimorfonuclear, etc. disminuyen la concentración de CBG. Así pues, CBG es menor en obesidad y resistencia a la insulina, probablemente paralelo a la inflamación y elevación de IL-6. También la edad disminuye concentración de CBG (77).

En la pérdida de peso severa inducida por una restricción calórica profunda, los niveles de CBG descenden hasta un 50%, mientras que los niveles de cortisol aumentan, tratándose de mecanismo de supervivencia contra la malnutrición grave.

La semivida de la CBG en la sangre es de aproximadamente 5 días, sin embargo, varía mucho en función de factores como la temperatura y la glicosilación.

Por todo lo expuesto la medición de la CBG tiene un papel práctico en la estimación del cortisol libre, útil en circunstancias clínicas donde los niveles de CBG o la afinidad de unión al cortisol están reducidos (78). No obstante, si disponible, la medición directa del cortisol libre en suero, mediante LC-MS/MS, es la forma más precisa de cuantificar la fracción libre biológicamente activa del cortisol (72).

1.8 Cortisol como predictor de pérdida ponderal tras CB

Recientemente, un aumento del tono HPA se ha asociado con un menor éxito de la CB. Un nivel más alto de cortisol matutino se ha relacionado con un menor porcentaje de peso total perdido en hombres (79). Del mismo modo, Öztük et al. (80) informaron que un nivel más alto de cortisol tras 1mg TSD se asoció a menos sujetos que lograron un exceso de peso perdido >50%.

No obstante, Muraca et al.(81) reportó que un valor de CLU por encima del rango normal se asociaba a una mayor pérdida de peso a los 12 m después de la SG.

No hay información disponible sobre el resultado del Csn como parámetro predictivo de evolución tras CB en la literatura. Únicamente hay publicado un estudio que reporta que niveles más bajos de cortisol salival se asociaron a una mayor pérdida ponderal través de terapia no quirúrgica(82).

Por lo tanto, hay pocos estudios sobre el valor pronóstico de los diferentes tests de cortisol en relación con la pérdida de peso después de la CB, y ninguno ha abordado la RP.

1.9 Cambios en el nivel de cortisol y eje HHA tras CB.

Escasos estudios han examinado la regulación del eje HHA antes y después de la cirugía bariátrica en humanos. La idea más comúnmente aceptada es que la pérdida de peso tiende a normalizar los niveles de cortisol y las posibles alteraciones en el eje HHA (83). Sin embargo, algunos estudios sugieren que la restricción calórica podría activar el eje HHA e incrementar los niveles de cortisol circulante, los cuales están asociados con una mayor ingesta de alimentos y peso (84). Un aumento en el tono del eje HPA durante la pérdida de peso a través de la restricción alimentaria puede debilitar las modificaciones del comportamiento, lo que dificultaría la adherencia del paciente a la dieta prescrita y

la pérdida de peso sostenida a largo plazo. No obstante, la diversidad de los pacientes hace difícil interpretar los resultados.

Morrow et al.(85) encontraron que los pacientes previamente afectados de síndrome de alimentación nocturna aumentaron el cortisol plasmático en ayunas tras la CB.

Valentine et al. (86) encontraron un aumento significativo en los niveles de cortisol en saliva matutina 6 y 12 meses después de la CB en 24 mujeres, pero no se encontraron diferencias en los niveles de cortisol en saliva nocturnos o en la respuesta de cortisol al despertar.

El aumento del cortisol matutino podría estar asociado con una mejora en la salud fisiológica después de la CB, expresada por el estrechamiento de la curva descendente de la secreción de cortisol diurna, en contraste con las características más planas de la curva en los trastornos de salud crónicos. El aumento de cortisol libre se explicaría también por una disminución de CBG tras la CB, lo cual se demostró en el estudio de Manco et al.(87), quienes argumentan que podría tratarse de un fenómeno adaptativo.

1.9.1 Cambios en el TSD tras CB.

Se dispone de escasa información sobre el rendimiento del TSD después de la cirugía bariátrica. Casos aislados apuntan a una menor supresión del cortisol tras la cirugía (88). No obstante, la administración endovenosa de dexametasona parece provocar la disminución habitual de cortisol, como ocurrió tras infusión de 4 mg de dexametasona (87).

Hay que recordar que la absorción intestinal de corticoides es máxima en la parte proximal del intestino delgado (a 2 m de la cavidad oral) (89), pero puede ocurrir de manera distal. Una hipótesis para la menor supresibilidad del cortisol tras TSD sería que la CB comprometa la absorción de dexametasona. La malabsorción de vitaminas y minerales es común después de CB, pero se sabe menos sobre otras sustancias o medicamentos (90). Fue alentador que los medicamentos inmunosupresores permanecieran dentro del rango terapéutico después de CB en un grupo de pacientes trasplantados (6). En un metaanálisis de cambios farmacocinéticos, algunos medicamentos exhibieron un Tmax más corto y un Cmax más alto tras CB, sin embargo, los cambios en la AUC fueron variables (90). En un estudio preliminar de 5 pacientes con insuficiencia suprarrenal, los perfiles de cortisol plasmático fueron muy similares antes y después de CB, sin embargo, tras SG el cortisol presentó un pico plasmático más temprano (10 minutos más corto) y más alto (23%), sin disminuir los niveles post-pico (91). No obstante, en un informe de Humpert et al. (88), el cortisol sérico no pudo ser suprimido adecuadamente en el TSD con 2 o 4 mg, pero la administración intravenosa de DXM fue efectiva, lo que llevó a la hipótesis de una absorción deteriorada de DXM después de la CB.

En conclusión, aunque la evidencia actual sugiere que la CB puede mejorar la fisiología del HHA, se han encontrado resultados controvertidos respecto a la dirección de esta regulación.

Y más importante existen dudas de si el TSD es fiable post CB.

Teniendo en cuenta el gran número de personas que se someten a CB, es relevante dar respuesta a esta cuestión a efectos de estudio del hipercortisolismo, cribado de incidentaloma adrenal etc, dónde un falso positivo del TSD generaría confusión.

2 HIPÓTESIS

- a) Los niveles de cortisol son factores predictivos de la evolución ponderal tras la CB
- b) Los pacientes con OS presentan alteraciones en la respuesta del TSD antes y después de la CB.

3 OBJETIVOS

Objetivo principal:

1. Describir los resultados de los estudios de cortisol (sérico matutino, TSD, Csn, CLU) en una cohorte de sujetos con obesidad severa antes y después de someterse a cirugía bariátrica.

Objetivos secundarios:

2. Evaluar el cortisol (sérico matutino, TSD, Csn, CLU) como predictor de pérdida y ganancia ponderal tras CB
3. Explorar la respuesta al TSD 1mg antes y después de la CB
4. Evaluar los niveles plasmáticos de dexametasona y CBG durante el TSD 1mg en pacientes operados de CB.

4 MÉTODOS

Con la finalidad de responder a los cuatro objetivos previamente mencionados, el trabajo incluye cuatro subestudios, cuyas características se detallan a continuación.

4.1 Estudios de cortisol pre-CB

-Descripción de resultados de cortisol (sérico matutino, DST, CLU, Csn) en una cohorte de pacientes con OS previo a la CB.

4.2 Valor pronóstico de niveles de cortisol respecto a la pérdida y reganancia ponderal tras CB.

-Evaluación del %PTP y %EPP a los 12 meses, así como la RP tras 2 años de la CB, en relación con los tests de cortisol prequirúrgicos.

4.3 Impacto de la CB en el TSD 1mg

TSD antes y 2 años después de la CB en el mismo individuo

4.4 Estudio “Dexatest”

-Concentración de Dexametasona y CBG plasmáticas en el TSD en relación con la obesidad severa y tras CB (comparación entre sujetos con OS, post-CB y controles)

-Diseño.

-Estudio 1, 2 y3: Estudio prospectivo de cohortes analítico longitudinal entrecruzado de evaluación de pruebas diagnósticas y de descripción de los efectos de una intervención (CB). Los sujetos se evalúan antes, 12 y 24 meses después de la CB.

Estudio prospectivo que incluye pacientes consecutivos con OS programados para CB en nuestro centro entre junio de 2019 y enero de 2022. Los datos clínicos se recopilaron de forma prospectiva y tras la aprobación de la junta de revisión institucional (PR(AG)320/2018). La CB fue realizada por un cirujano entrenado en el marco de un programa multidisciplinar integral. La técnica de CB fue elegida individualmente por el comité de obesidad del hospital. Todos los pacientes realizaron cortisol sérico matutino, TSD 1mg, Csn y CLU basalmente.

Un subgrupo de la muestra se somete de nuevo al TSD 1mg a los 2 años de la CB (estudio 3)

-Estudio 4 “DEXATEST”: Estudio transversal (CEIm EOM(AG)006/2021(5780) incluyendo pacientes atendidos en consultas externas de la Unidad de Tratamiento Integral de la Obesidad (UTIO) del centro, entre enero y julio 2023. Se comparan 3 grupos de

pacientes: sujetos con obesidad severa no operados; pacientes operados de CB hacía 2 años; y controles sanos normopeso. Realización de TSD 1mg, con el fin de analizar la concentración de Dexametasona y CBG concomitantes al cortisol.

-Ámbito:

El proyecto se desarrolla en el Hospital Universitario Vall d'Hebron, utilizando la infraestructura del Servicio de Endocrinología y Nutrición y de la Unidad de Tratamiento Integral de la Obesidad (acreditada por la European Association for the Study of Obesity)

-Población de estudio:

En total se estudian 159 sujetos.

-Estudio 1,2: 142 pacientes con OS que se visitan en la UTIO y se han sometido a cirugía bariátrica.

-Estudio 3: A 38 pacientes pertenecientes a la población del estudio (1,2) se les realizó también un TSD 24 meses después de la CB.

-Estudio 4: "DEXATEST": 38 individuos realizan el TSD 1mg (10 pacientes con OS, 21 sujetos sometidos a CB hacía 2 años, 7 sujetos sanos normopeso).

Criterios de inclusión:

Pacientes con edades > 18 y <65 años, IMC >40 o >35 con comorbilidades asociadas a la obesidad que cumplen criterios de cirugía bariátrica según el protocolo de nuestro centro. Los pacientes son autónomo/as, sin deterioro cognitivo, y desean participar de forma voluntaria en el estudio.

Criterios de exclusión:

Hipercortisolismo endógeno clínico manifiesto. También se excluyeron del estudio los pacientes con adenoma suprarrenal o enfermedad hipofisaria conocidos. Fármacos que alteren la valoración del eje adrenal principalmente tratamiento con corticoides exógenos, anticonceptivos orales, antiepilépticos, antirretrovirales. Fármacos que alteran el CYP3A4. Enolismo crónico. Deterioro cognitivo. Diabetes tipo 1. Enfermedad orgánica severa, renal, hepática o cardíaca. Cáncer en tratamiento activo. Receptor de trasplante de órgano. Infección por HIV. Abuso de drogas. Embarazo o lactancia. Depresión o enfermedad psiquiátrica o trastornos graves de la conducta alimentaria. Falta de seguimiento por la UTIO a largo plazo.

-Procedimientos

Estudio 1,2,3:

A todos los pacientes intervenidos de CB se les realizó al inicio, 12 y 24 meses después de la CB: historia clínica completa, datos antropométricos y análisis de sangre.

Anamnesis, evaluación clínica: datos de filiación, hábitos tóxicos, nivel educativo, actividad laboral, antecedentes patológicos. Registro de comorbilidades: DM2, tratamiento hipoglicemiante, grado de control metabólico), SAOS, uso de CPAP (continuous positive air pressure), hipertensión arterial, esteatosis hepática etc

Exploración física: Peso, talla, perímetro de cintura y cadera, TA

Parámetros séricos y hormonales basales:

- Las analíticas se realizaron tras 12 horas de ayuno a primera hora de la mañana (entre las 7-9hs).

-Hemograma y bioquímica general (incluyendo glicohemoglobina, HOMA, perfil lipídico, parámetros inflamatorios: PCR, IL-6, VSG)

-Determinación de cortisol sérico matutino, cortisol salivar nocturno, CLU, DHEAS, ACTH, TSH, T4I, FSH, LH, Testosterona, Prolactina, SHBG

-TSD (1mg).

Parámetros séricos y hormonales a los 12 y 24 meses :

Hemograma y bioquímica general (incluyendo glicohemoglobina, perfil lipídico, HOMA)

Determinación de cortisol sérico matutino, cortisol salivar nocturno, DHEAS, TSH, T4I, FSH, LH, testosterona, Prolactina

-TSD (1mg) a los 24 meses en los sujetos incluidos en el estudio 3.

-Estudio de composición corporal, en un subgrupo de 64 pacientes (46 mujeres) se realizó un estudio de composición corporal mediante bioimpedanciometría antes de la cirugía (Bodystat quadscan 4000).

Estudio 4 (DEXATEST)

- Las muestras de sangre de la mañana del día antes y la mañana del TSD se congelaron en el Biobanco del Hospital Universitario Vall d'Hebron (PT20/00107), integrado en la Red Nacional de Biobancos de España, y fueron procesados siguiendo procedimientos operativos estandarizados con la aprobación correspondiente de los Comités Ético y Científico.

- Medición de concentración plasmática de dexametasona plasmática y CBG post-TSD.

- Se determina cortisol salivar nocturno (23:00h) y al día siguiente post-TSD (8-9:00h)
- Parámetros inflamatorios pre y post TSD (IL-6, PCR)
- Estudio bioquímico y hormonal (SHBG, esteroides sexuales, DHEAS, función tiroidea, IGF1, aldosterona, renina) pre y post TSD

*Aplica a todos los trabajos: Ante el hallazgo de un TSD que no suprime cortisol < 1.8 ug/dL se realizan estudios adicionales de cortisol y ACTH, y si precisa TAC abdominal o RM hipofisaria para determinar la fuente del hipercortisolismo, y no se incluye en el análisis en el caso de que se confirme un hipercortisolismo autónomo.

-Métodos de laboratorio:

El cortisol sérico se midió mediante inmunoensayo de quimioluminiscencia (Atellica IM 1600, Siemens Healthineers, Tarrytown, NY, EE.UU.), valores de referencia 5.27 – 22.45 $\mu\text{g/dL}$. El cortisol salivar de 24h se determinó mediante ELISA (SLV-2930, DRG Instruments GmbH, Marburg, Alemania) valores de referencia al atardecer $< 1\text{ng/mL}$, y el UFC se midió mediante inmunoensayo de quimioluminiscencia (Liaison; DiaSorin, Saluggia, Italia) tras extracción con diclorometano, valores de referencia 12.8 – 82.5 $\mu\text{g}/24\text{h}$.

La dexametasona plasmática se determinó mediante cromatografía líquida con LC-MS/MS (Aligent Technologies, California, USA), valores de referencia > 1 ng/mL para el TSD según la casa comercial.

La CBG se midió mediante radioinmunoensayo (DiaSource ImmunoAssays, Lovain-La-Neuve, Bélgica), valores de referencia en mujeres 40-145 $\mu\text{g/mL}$ y en hombres 22-55 $\mu\text{g/mL}$.

El resto de estudios analíticos se han realizado de forma rutinaria con la metodología contrastada del centro.

-Definición de las variables:

El IMC se calculó como el peso (kg) dividido por el cuadrado de la estatura (m). También se realizó el ratio cintura-cadera (RCC). Se determinó el porcentaje de pérdida de peso total (%PTP) y el porcentaje de pérdida de exceso de peso (%EPP) a los 12 y 24 meses de la CB. El %PTP se calculó como $(\text{peso inicial} - \text{peso de seguimiento}) / \text{peso inicial} \times 100$. Para calcular el %EPP se utilizó la siguiente ecuación: $\text{cantidad de peso perdido/exceso de peso corporal} \times 100$. El exceso de peso corporal se calculó en función de un IMC de 25 kg/m^2 : $\text{peso basal} - (25 \times \text{altura}^2)$. La recuperación de peso (RP) se determinó a los 24 meses como porcentaje de aumento del peso máximo perdido en el nadir.

Por “delta” cortisol se entiende la resta del cortisol matinal menos el cortisol post-TSD. Se definió la presencia DM2 como la toma de hipoglucemiantes o una concentración de

glucosa plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dL o un nivel de hemoglobina A1c (HbA1c) $\geq 6,5\%$ según las recomendaciones de la ADA (92). El síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) fue evaluado por neumólogos y clasificado como presente si IHA >15 . También se informó del uso de CPAP.

La hipertensión se definió como valores de PAS en consultorio ≥ 140 mmHg y/o valores de PA diastólica (PAD) ≥ 90 mmHg o ya en tratamiento con fármacos antihipertensivos (93). El síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) fue evaluado por neumólogos y clasificado como presente si el índice de apnea-hipopnea ≥ 15 (94). También se informó del uso de CPAP.

-Definición de criterios de valoración:

-La pérdida de peso óptima se consideró como PTP $\geq 30\%$ y EPP $\geq 75\%$ a los 12m (95,96).

-La reganancia de peso precoz se determinó a los 24 meses como variable continua y binaria, estableciendo como punto de corte un aumento $>10\%$ del máximo peso perdido (nadir).

-El TSD 1mg se catalogó como patológico si cortisol $>1,8$ ug/dL

-Análisis estadístico:

Las variables continuas fueron probadas para normalidad utilizando la prueba de Shapiro-Wilk y expresadas como medianas y rango intercuartílico [IQR] o medias con desviaciones estándar (media \pm DE), según correspondía. Los datos categóricos se describieron como frecuencias (número, %). Las comparaciones entre 2 grupos se realizaron con la prueba t de Student/prueba de Mann-Whitney U para variables cuantitativas, y la prueba de Chi-cuadrado de Pearson/prueba exacta de Fisher para variables categóricas según correspondía. Para las comparaciones de variables cuantitativas entre más de 2 grupos, se utilizó ANOVA o Kruskal-Wallis según el caso. La relación entre las variables continuas se examinó mediante la prueba de correlación lineal de Pearson o la correlación de Spearman según fue necesario. Para el análisis de datos de antes y después de la CB se usó la prueba de Wilcoxon para muestras apareadas en las variables cuantitativas y McNemar para las cualitativas. Se utilizaron regresiones logísticas univariadas o multivariadas para establecer asociaciones y se expresaron como OR y un intervalo de confianza del 95%. Se construyeron curvas ROC para mostrar el rendimiento de los datos obtenidos y determinar los valores de corte. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. Los datos fueron analizados utilizando IBM SPSS Statistics (versión 27).

For comparisons of quantitative variables between more than 2 groups ANOVA or Kruskal-Wallis was utilized as appropriate. The relationship between continuous variables was examined by the Pearson linear correlation test or Spearman's correlation as needed. Paired test analyses were conducted using the Wilcoxon signed-rank test.

5 RESULTADOS

5.1 Estudios de cortisol previos a la CB:

5.1.1 Características basales

Se incluyó a un total de 142 sujetos, 101 (71.1%) mujeres y 41 (28.9%) varones, con una edad media de 46 años [IQR: 39-52.2 años], rango [24-65 años]. Entre las mujeres, 32 (31.68%) eran menopáusicas. Las características basales se muestran en la tabla 1.

Los varones eran significativamente mayores que las mujeres (48.4±7.6 frente a 44.8±9.6 años, p=0.04).

El IMC en la primera visita fue de 43.0 kg/m² [IQR: 40.4-47.5], y el exceso de peso (EW) de 48.7 kg [IQR: 39.9-63.2]. Aunque el IMC era similar entre sexos, los hombres tenían más exceso de peso (58.6 [IQR: 48.2-73.3] frente a 44.8 [IQR: 38.4-58.5] kg, p<0.01) y mayor RCC (0.9 [0.8-0.9] frente a 1.02 [1.0-1.1], p<0.01).

En cuanto a las comorbilidades los hombres tenían más hipertensión arterial que las mujeres (p<0.01), también ajustado por edad. Los varones portaban CPAP con mayor frecuencia que las mujeres (p=0.03), no obstante, ajustado por edad la significación estadística del uso de CPAP no se mantuvo.

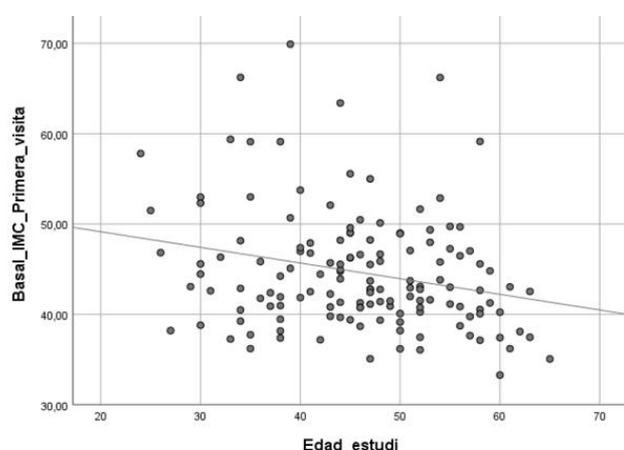
Tabla 1. Características basales de acuerdo al sexo

	Total, n: 142	Female, n:101 (71.1%)	Male, n:41 (28.9%)	
Age (y), mean ± SD	45.9±9.2	44.8±9.6	48.4±7.6	0.04
BMI (kg/m ²), median [IQR]	43.0 [40.4-47.5]	42.5 [40.1-47.1]	43.8 [40.7-48.2]	0.66
Waist (cm), median [IQR]	123 [115-131.5]	120 [110-125]	134 [128.75-143.5]	<0.01
Hip (cm), mean ± SD	135.5±11.6	136.1±1.0	133.6±15.2	0.44
WHR, median [IQR]	0.9 [0.9-1.0]	0.9 [0.8-0.9]	1.02 [1.0-1.1]	<0.01
Excess weight (kg), median [IQR]	48.7 [39.9-63.2]	44.8 [33.4-58.5]	58.6 [44.2-73.3]	<0.01
Diabetes mellitus (n, %)	38 (26.8)	24 (23.8)	14 (34.1)	0.15
Hypertension (n, %)	39 (27.5)	21 (20.8)	18 (43.9)	<0.01
Dyslipaemia (n, %)	29 (20.4)	19 (18.8)	10 (24.4)	0.30
OSAS (n, %)	61 (43)	39 (38.6)	22 (55.0)	0.06
CPAP (n, %)	45 (31.7)	27 (26.7)	18 (45.0)	0.03
Smoking yes, n (%)	8 (5.6)	5 (5.0)	3 (7.3)	0.85

Abbreviations: BMI: body mass index; WHR: waist-to-hip ratio; OSAS: obstructive sleep apnea syndrome; CPAP: continuous positive airway pressure.

En conjunto, los sujetos de más edad tenían un IMC más bajo ($r -0.22$, $p < 0,01$) (Figura 6)

Figura 6. Gráfico de dispersión de puntos que muestra la relación de la edad con el IMC.



En la tabla 2 se muestran parámetros hormonales adicionales y bioquímicos basales, según el género.

Tabla 2. Características basales según sexo.

	Female, n:101 (71.1%)	Male, n:41 (28.9%)	p
Hemoglobin (g/dL), mean±SD	13.56±1.13	15.22±1.04	<0.01
Haematocrit (%), mean±SD	42.37±2.75	46.14±2.04	<0.01
Leukocytes (10 ⁹ /L), mean±SD	7.7±2.05	7.91±1.84	0.74
Platelets (10 ⁹ /L), mean±SD	294.71±57.82	263.27±66.3	<0.01
Ferritin (ng/mL), mean±SD	78.96±71.92	214.15±118.33	<0.01
Iron (µg/dL), mean±SD	71.33±28.9	87.32±39.17	<0.01
Vitamin B12 (pg/mL), mean±SD	402.26±154.36	374.24±109.12	0.34
Folic acid (ng/mL), mean±SD	6.72±4.02	6.88±3.36	0.83
Glucose (mg/dL), mean±SD	100.76±29.8	104.15±25.76	0.52
HbA1C (%), mean±SD	5.86±0.88	6.13±0.81	0.91
Creatinin (mg/dL), mean±SD	0.69±0.13	0.74±0.08	0.27
Urate (mg/dL), mean±SD	5.7±1.23	6.16±1.49	0.31
Sodium (mmol/L), mean±SD	139±1.78	139.17±1.84	0.67
Potassium (mmol/L), mean±SD	4.37±0.4	4.34±0.35	0.86
Phosphorus (mg/dL), mean±SD	3.83±0.78	3.14±0.48	0.01
Calcium (mg/dL), mean±SD	9.51±0.34	9.47±1.26	0.77
Magnesium (mg/dL), mean±SD	1.97±0.15	2.02±0.22	0.28
Zinc (ug/dL), mean±SD	70.6±13	76.57±14.21	0.05
AST (IU/L), mean±SD	26.18±12.3	28.22±14.03	0.39
ALT(IU/L), mean±SD	31.3±22.95	36.92±34.37	0.26
FA (IU/L), mean±SD	81.57±25.74	66.64±15.45	0.08
GGT(IU/L), mean±SD	36.21±34.7	44.91±29.41	0.47

CK (UI/L), mean±SD	139.86±149.2	146.73±63.1	0.88
Total cholesterol (mg/dL), mean±SD	208.05±45.18	200.49±54.57	0.43
HDL-C (mg/dL), mean±SD	51.11±11.11	47.29±13.84	0.09
LDL-C (mg/dL), mean±SD	129.57±37.53	124.51±48.28	0.51
Triglycerids (mg/dL), mean±SD	135.65±63.1	160.66±105.25	0.09
Lipoprotein(a) mean±SD	25.15±30.19	16.52±20.34	0.21
Protein (g/dL), mean±SD	7.21±0.38	7.21±0.42	0.91
Albumin (g/dL), mean±SD	4.15±0.21	4.3±0.24	<0.01
Transtiretin (mg/dL), mean±SD	24.16±4.19	26.15±5.04	0.02
FiB4, mean±SD	0.87±0.38	0.69±0.27	<0.01
Insulin (mUI/L), mean±SD	22.32±14.36	31.85±26.73	0.04
C-Peptide (ng/mL), mean±SD	2.55±1.11	4.24±7.28	0.13
HOMA, mean±SD	5.25±3.99	8.55±8.71	0.03
Vitamin D (ng/mL), mean±SD	17.84±8.16	18.51±8.16	0.70
Parathormone (pg/mL), mean±SD	77.94±51.65	85.4±28.44	0.43
TSH (mUI/L), mean±SD	2.1±1.26	2.3±1.3	0.44
Free T4 (ng/dL), mean±SD	1.25±1.07	1.13±1.11	0.54
Progesterone (ng/mL), mean±SD	1.5±2.71	0.41±0.16	<0.01
Oestradiol (pg/mL), mean±SD	65.54±79.28	29.32±11.52	<0.01
Testosterone (ng/dL), mean±SD	29.41±12.37	240.98±117.35	<0.01
SHBG (nmol/L), mean±SD	36.42±21.05	26.3±10.66	<0.01
IGF-1 (ng/mL), mean±SD	128.29±44.7	130.5±40.8	0.89
IL-6 (pg/mL) , mean±SD	5.16±3.18	3.56±1.94	0.15
ESR (mm/h) mean±SD	47.88±24.52	33.32±23.74	<0.01
C-Reactive Protein (mg/dL), mean±SD	0.94±0.61	0.7±0.44	0.05

ALT alanin aminotransferase; AST aspartate aminotransferase; CK: creatinine phosphokinase; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; SHBG: steroid hormone binding globulin; TSH: thyroid stimulating hormone; IGF-1: insulin growth factor- 1; IL-6: interleukin-6; ESR: erythrocyte sedimentation rate

Según la bioimpedanciometría preoperatoria, el IMC se correlacionó positivamente con la masa grasa (<0.01). La composición corporal difería entre sexos, las mujeres tenían una masa grasa similar en kilogramos, pero menos masa magra, por lo que el porcentaje de tejido graso era significativamente mayor (p <0.01) (Tabla 3)

Tabla 3. Bioimpedanciometría en 64 pacientes con OS previo a la CB.

	Total	Female, n: 46 (71.9%)	Male, n: 18 (28.1%)	p
Fatty mass (%)	45.4± 7.4	48.1±5.0	37.3±7.0	<0.01
Fatty mass (kg)	55.3 ±16.0	55.2 ±12.1	54.1±23.2	0.78
Lean mass (%)	54.8±7.5	52.1 ±5.2	62.7± 7.0	<0.01
Lean mass (Kg)	66.0± 0.3	58.6±6.4	86.1±10.3	<0.01
Fat-free mass index	23.8± 3.2	22.2±1.7	28.0±2.4	<0.01
Phase angle	6.7 ±0.9	6.8±1.0	6.8±0.7	0.81

5.1.2 Resultados de cortisol pre-CB (cortisol sérico matutino, Csn, CLU y TSD)

En tabla 4 se muestran los resultados de cortisol según género.

Tabla 4. Niveles de cortisol pre- CB según género.

	Total, n: 142	Female, n:101 (71.1%)	Male, n:41 (28.9%)	
Serum morning Cortisol ($\mu\text{g/dL}$), median [IQR]	12.0 [8.7-16.5]	11.6 [8.3-15.8]	13.1 [10.4-16.7]	0.13
DST (Cortisol $\mu\text{g/dL}$), median [IQR]	0.8 [0.6-1.0]	0.7 [0.6-1.0]	0.9 [0.5-1.3]	<0.01
Delta cortisol DST ($\mu\text{g/dL}$), median [IQR]	11.3 [8.1-15.5]	11.1 [7.8-15]	12.2 [9.7-15.5]	0.20
UFC ($\mu\text{g}/24\text{h}$), median [IQR]	42.7 [24.2-67.2]	34.4 [20.5-58.5]	66.5 [46.9-125.0]	<0.01
LNSC (ng/mL), median [IQR]	0.75 [0.43-1.5]	0.6 [0.3-1.1]	0.9 [0.6-2.0]	0.12

Abbreviations: DST: 1mg Dexamethasone suppression test; UFC: urinary free cortisol, LNSC: late-night salivary cortisol.

-Cortisol sérico matutino y el cortisol salivar nocturno: fueron similares entre sexos, no relacionado con la edad ni con parámetros antropométricos en esta cohorte de pacientes con OS.

-UFC: Respecto al UFC los hombres presentaron valores más elevados que las mujeres (66.6 ± 31.45 frente a 48.23 ± 51.6 $\mu\text{g}/24\text{h}$ ($p < 0.01$) y se correlacionó con el IMC ($(p) 0.21$, $p = 0.03$) (Figura 7). No se asoció a la presencia de diabetes ($p = 0.59$) ni se relacionó con HOMA ($p = 0.07$) o con la cantidad de masa grasa (en kg o %) ($p = 0.14$, $p = 0.64$ respectivamente). En la regresión lineal múltiple la diferencia entre CLU y género desapareció y sólo el IMC se mantuvo estadísticamente significativo para CLU tras ajustar por variables confusoras como edad, RCC, DM2, hipertensión o CPAP (tabla 5).

Figura 7: CLU en relación con IMC previo a la CB

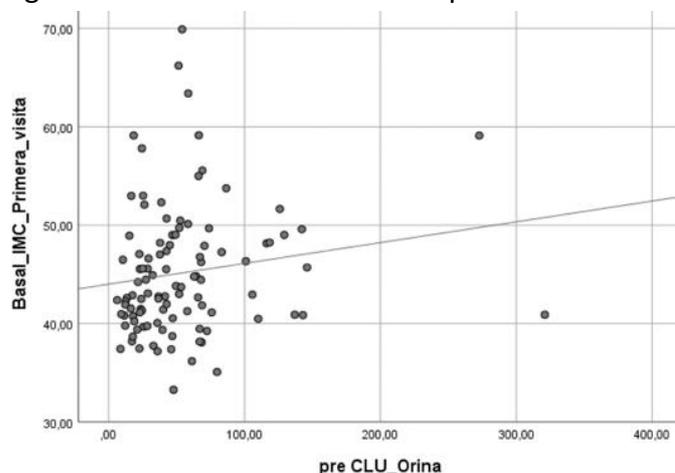


Tabla 5. Regresión lineal múltiple entre CLU y variables clínicas.

		Coeficientes ^a						
Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.	95,0% intervalo de confianza para B	
		B	Desv. Error				Beta	Límite inferior
1	(Constante)	-155,019	113,833		-1,362	,180	-384,291	74,254
	Edad_estudi	,088	,626	,020	,141	,888	-1,172	1,348
	Basal_Dm2_Pre_Qx	-30,132	14,244	-,294	-2,115	,040	-58,820	-1,443
	SEX	-,070	21,705	-,001	-,003	,997	-43,786	43,646
	Basal_JMC_Primeravisita	2,665	,924	,395	2,885	,006	,804	4,526
	Basal_Hta_Preqx	21,531	13,237	,231	1,627	,111	-5,129	48,192
	Basal_Lleva_C_Pap	1,943	14,188	,021	,137	,892	-26,633	30,518
	Ratio_Cint_Cad	88,537	105,072	,194	,843	,404	-123,088	300,162

a. Variable dependiente: pre CLU_Orina

-TSD 1mg :

El cortisol después del TSD fue $<1.8 \mu\text{g/dL}$ en la mayoría de los casos, excepto en 4 sujetos [cortisol 1.82-2.59 $\mu\text{g/dL}$].

El delta de cortisol se correlacionó positivamente con el cortisol basal matutino, cuanto mayor el cortisol basal, mayor fue el delta. Pero al mismo tiempo, un cortisol basal matutino más elevado se asoció a un cortisol tras TSD más alto ($p < 0.01$) (Figura 8).

Respecto al género, la mediana de cortisol después del TSD fue mayor en hombres que en mujeres (cortisol 0.9 [0.5-1.3] vs 0.7 [0.6-1.0] $\mu\text{g/dL}$, $p < 0.001$) (Figura 9).

El resultado del TSD también se relacionó con la edad, los sujetos más mayores mostraron menor supresión de cortisol ($(p) = 0.39$, $p < 0.01$) (Figura 10).

Además, los sujetos con DM2 presentaron un cortisol sérico matutino más elevado ($p = 0.041$) y suprimieron menos el cortisol después del TSD ($p < 0.01$) (Figura 11).

Sin embargo, en modelos de regresión lineal múltiple para TSD, cuando las variables mencionadas (género, edad, DM2) se ajustaron por RCC perdieron la significación estadística (Tabla 6).

Otras condiciones comórbidas (tabaquismo, SAOS, hipertensión) no tuvieron impacto en el TSD.

Figura 8: Correlación del cortisol matutino sérico y tras TSD 1mg

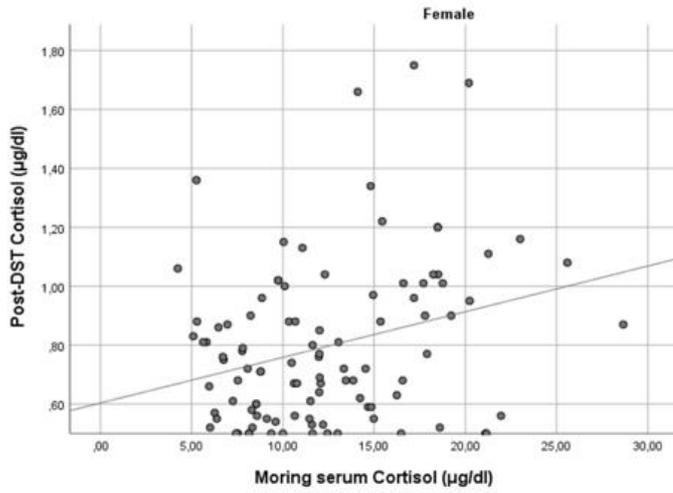


Figura 9. Diagrama de cajas que muestra el resultado del TSD en relación con el género

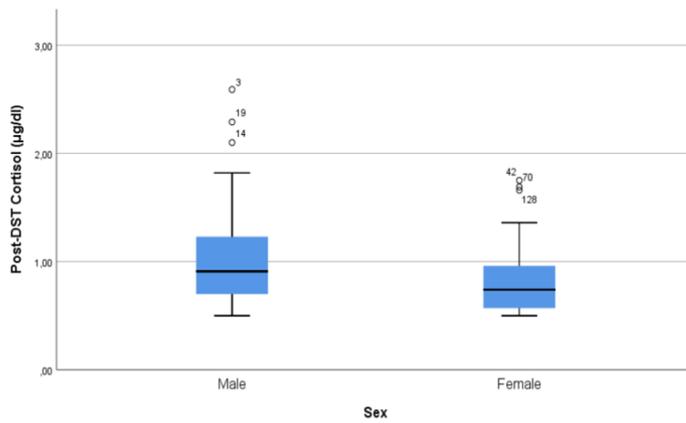


Figura 10. Correlación del TSD y la edad de los pacientes con OS

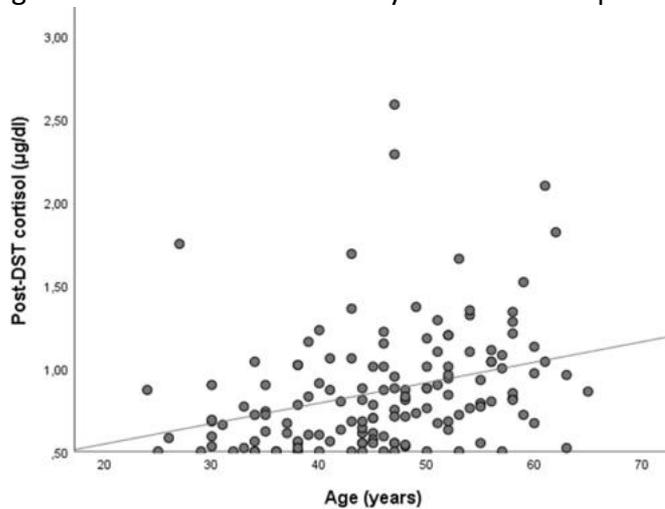


Figura 11. Diagrama de cajas que muestra el nivel de cortisol tras TSD según la presencia de diabetes.

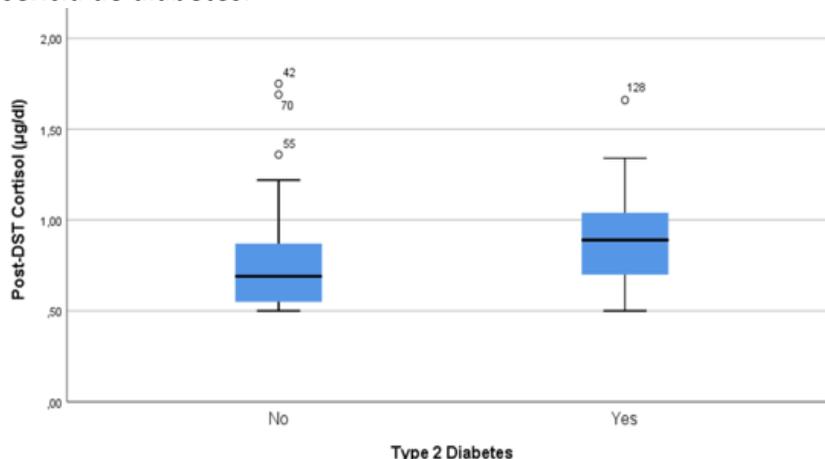


Tabla 6: Regresión lineal múltiple para el cortisol tras TSD.

Coefficientes^a

Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados		95,0% intervalo de confianza para B		
		B	Desv. Error	Beta	t	Sig.	Límite inferior	Límite superior
1	(Constante)	,650	,278		2,335	,021	,099	1,200
	Edad_estudi	,008	,003	,215	2,586	,011	,002	,015
	SEX	,198	,065	,247	3,053	,003	,070	,326
	Basal_Dm2_Pre_Qx	,164	,066	,201	2,465	,015	,032	,295
	Basal_IMC_Primeravisita	-,006	,004	-,109	-1,344	,181	-,015	,003
	Basal_Hta_Preqx	,005	,068	,006	,071	,943	-,130	,140
	Basal_Lleva_C_Pap	-,029	,061	-,037	-,469	,640	-,149	,092

a. Variable dependiente: Cortisol_postDXM_basal

Coefficientes^a

Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados		95,0% intervalo de confianza para B		
		B	Desv. Error	Beta	t	Sig.	Límite inferior	Límite superior
1	(Constante)	,539	,597		,903	,370	-,656	1,735
	Edad_estudi	,006	,003	,240	1,872	,066	,000	,013
	SEX	,004	,109	,007	,039	,969	-,215	,223
	Basal_Dm2_Pre_Qx	,084	,072	,145	1,160	,251	-,061	,228
	Basal_IMC_Primeravisita	-,008	,005	-,183	-1,482	,144	-,018	,003
	Basal_Hta_Preqx	,093	,073	,165	1,266	,211	-,054	,239
	Basal_Lleva_C_Pap	-,136	,075	-,252	-1,804	,077	-,287	,015
	Ratio_Cint_Cad	,379	,551	,142	,688	,494	-,724	1,482

a. Variable dependiente: Cortisol_postDXM_basal

Tras analizar los resultados de la composición corporal en relación con los valores de cortisol (sérico, tras TSD, CLU o Csn) no encontramos ninguna asociación estadísticamente significativa.

La globulina fijadora de hormonas esteroideas (SHBG) o la testosterona, según el sexo, no se correlacionaron con el cortisol basal ni con el TSD.

El CLU mostró una mala correlación con el cortisol basal ($p=0.64$) o el TSD ($p=0.26$). El Csn tampoco se correlacionó con cortisol matutino, TSD o CLU.

5.2 Valor pronóstico de los estudios de cortisol acerca de la pérdida y reganancia ponderal tras la CB.

5.2.1 Cirugía bariátrica y evolución ponderal

Las técnicas de CB fueron RYGBP en 124 (87.3%) y SG en 18 (12.7%) de los casos. El tipo de cirugía se distribuyó de forma similar entre sexos ($p=0.74$), y no difirió por edad ($p=0.58$), IMC ($p=0.06$) o EW ($p=0.07$). La respuesta del peso no fue diferente según el género (Tabla 7).

El %PTP medio a los 12 meses fue del $35.4\pm 8.4\%$ y el número de sujetos que alcanzaron $>30\%$ PTP fue de 109 (76.8%).

El %EPP medio fue del $84.3\pm 22.5\%$ a los 12 meses y 136 (95.8%) alcanzaron más del 50%. Cuando se calculó el $EPP > 75\%$, 54 (38%) sujetos lo consiguieron.

RYGBP y SG no fueron diferentes en el %PTP o %EPP al año, no obstante, a los 24 meses, los sometidos al RYGBP mostraron mayor %EPP que el grupo de SG (Tabla 8).

En cuanto a la evolución del peso, a los 24 meses después de la CB, se produjo un cambio del $2.2\pm 6.36\%$ del peso perdido al año [-31.63% a 32.97%]. 11 (8.1%) sujetos recuperaron $>10\%$ del peso perdido en el nadir, y 27 (20%) $>5\%$.

Tabla 7. Evolución del peso tras CB y en relación con el género.

	Total, n: 142	Female, n:101 (71.1%)	Male, n:41 (28.9%)	
Type of BS, n (%)	RYGBP: 124 (87.3) SG: 18 (12.7)	RYGBP: 88 (87.1) SG: 13 (12.9)	RYGBP: 36 (87.8) SG: 5 (12.2)	0.58
TWL at 12m (%), mean \pm SD	35.38 \pm 8.44	35.04 \pm 9.07	36.21 \pm 6.64	0.40
EWL at 12m (%), mean \pm SD	84.30 \pm 22.53	84.24 \pm 24.3	84.46 \pm 17.67	0.95
TWL at 24m (%), mean \pm SD	37.18 \pm 8.31	36.89 \pm 8.33	37.85 \pm 8.32	0.66
EWL at 24m (%), mean \pm SD	88.35 \pm 20.63	88.74 \pm 21.95	88.42 \pm 17.29	0.71
BMI nadir, mean \pm SD	27.61 \pm 4.32	27.75 \pm 4.74	27.26 \pm 3.1	0.47
WR \geq 10%, mean \pm SD	11 (8.1)	7 (7.4)	4 (10)	0.42
WR \geq 5%, mean \pm SD	27 (20)	19 (20)	8 (20)	0.60

Abbreviations: BS: bariatric surgery, RYGBP: Roux-en-Y gastric bypass; SG: sleeve gastrectomy; TWL: total weight loss; EWL: excess weight loss; BMI: body mass index; WR: weight regain.

Tabla 8. Tipo de CB y resultados en cuanto al peso

	RYGBP N: 124	SG N: 18	
Gender	Female 88 Male 36	Female 13 Male 5	0.58
Age (y), mean ± SD	45.77±9.03	46.56±10.68	0.74
BMI (kg/m ²), median [IQR]	42.82 [40.59-46.94]	47.29 [39.38-60.38]	0.06
EW (kg), median [IQR]	48.41 [40.01-60.4]	56.16 [39.61-88.94]	0.07
TWL at 12 months (%)	35.55±8.65	34.19±6.92	0.52
EWL at 12 months (%)	85.68±23.05	74.83±16	0.06
TWL at 24 months (%)	37.4±7.99	35.72±10.29	0.43
EWL at 24 months (%)	90.12±20.72	76.83±16.19	0.01
Weight change from nadir to 24 months (%)	2.43±6.37	0.69±6.27	0.28
WR ≥10%	11/117 (9.4%)	0/18	0.19
WR ≥5%	24/117 (20.51%)	3/18 (16.7%)	0.49

Abbreviations: BMI: body mass index; EW: excess weight; RYGBP: Roux-en-Y gastric bypass; SG: sleeve gastrectomy; TWL: total weight loss; EWL: excess weight loss; WR: weight regain.

5.2.2 Factores preoperatorios y niveles de cortisol como predictores de pérdida ponderal a los 12 meses tras CB.

La Tabla 9 compara a los pacientes que lograron una PTP ≥30% con los pacientes que lograron menos del 30% a los 12 meses después de la CB. La mayoría (76.8%) pudo perder al menos el 30% de su peso total. No hubo diferencias significativas entre los dos grupos en términos de distribución por género, edad, tipo de CB. Los parámetros bioquímicos, incluidos el cortisol basal en suero, TSD, delta cortisol, CLU y Csn también fueron similares entre aquellos que lograron ≥30% frente a <30% PTP. En cuanto al grado inicial de obesidad, los sujetos con mayor IMC y EP lograron más a menudo ≥30% PTP, pero menos %EPP (Figura 12, 13).

Tabla 9. Parámetros pre-quirúrgicos según si PTP $\geq 30\%$ a los 12 meses tras CB.

	TWL $\geq 30\%$ 109 (76.8%)	TWL <30% 33 (23.2%)	
Gender Female, n (%)	76 (69.7%)	25 (75.8%)	0.33
Age (y), mean \pm SD	45.2 \pm 9.0	48.0 \pm 9.8	0.12
Type of surgery, n (%)	RYGBP: 96 (88.1) SG: 13 (11.9)	RYGBP: 28 (84.8) SG: 5 (15.2)	0.41
Basal BMI (kg/m ²), median [IQR]	43.93 [40.8-49.0]	41.3 [39.5-44.5]	<0.01
Excess weight (kg), median [IQR]	53 [40.3-65.7]	43.8 [39.1-51.0]	<0.01
WHR, median [IQR]	0.9 [0.9-1.0]	0.9 [0.8-1.0]	0.42
Diabetes mellitus, n (%)	26 (23.9)	12 (36.4)	0.16
OSAS, n (%)	45 (41.3)	16 (48.5)	0.38
CPAP, n (%)	34 (31.2)	11 (33.3)	0.84
Hypertension, n (%)	29 (26.6)	10 (30.3)	0.68
Serum morning Cortisol ($\mu\text{g/dL}$), median [IQR]	12.0 [8.7-16.6]	12.5 [10.3-15.3]	0.83
DST (Cortisol $\mu\text{g/dL}$), median [IQR]	0.8 [0.6-1.0]	0.8 [0.7-1.2]	0.27
Delta cortisol ($\mu\text{g/dL}$), median [IQR]	11.1 [8.0-15.6]	12.0 [9.4-14.3]	0.33
UFC ($\mu\text{g/24h}$), median [IQR]	45.6 [27.9-68.9]	26.6 [17.6-52.9]	0.46
LNSC ($\mu\text{g/dL}$), median [IQR]	0.8 [0.5-1.5]	0.6 [0.3-1.6]	0.62
ESR (mm/h), mean \pm SD	43.3 \pm 25.1	45.5 \pm 25.3	0.65
IL-6 (pg/mL), mean \pm SD	5.0 \pm 3.2	4.0 \pm 1.9	0.40
SHBG (nmol/L), mean \pm SD	33.2 \pm 20.0	34.1 \pm 16.8	0.82
HOMA, mean \pm SD	6.6 \pm 6.5	5.7 \pm 3.8	0.28

Abbreviations: BMI: body mass index; WHR: waist-to-hip ratio; OSAS: obstructive sleep apnea syndrome; CPAP: continuous positive airway pressure; DST: 1mg Dexamethasone suppression test; UFC: urinary free cortisol, LNSC: late-night salivary cortisol; ESR: erythrocyte sedimentation rate; IL-6: interleukin-6; SHBG: steroid hormone binding globulin; HOMA: homeostatic model assessment.

Tabla 10. Parámetros pre-quirúrgicos de acuerdo con un EPP \geq 75% a los 12 meses tras CB.

	EWL \geq 75% 88 (62%)	EWL <75% 54 (38%)	
Gender (%)	Female 62 Male 26	Female 39 Male 15	0.49
Age (y), mean \pm SD	45.7 \pm 9.3	46.2 \pm 9.1	0.38
Type of surgery, n (%)	RYGBP 80 SG 8	RYGBP 10 SG 44	0.09
BMI (kg/m ²), median [IQR]	41.8 [39.4-45.8]	46.2 [42.5-50.7]	0.02
Excess weight (kg), median [IQR]	44.8[38.0-57.5]	55.3 [44.6-74.0]	0.01
WHR, median [IQR]	0.9 [0.9-1.0]	0.9 [0.8-1.0]	0.58
Srm Cortisol (μ g/dL), median [IQR]	12.3 [8.8-16.5]	12.0 [8.0-15.9]	0.56
DST (Cortisol μ g/dL), median [IQR]	0.8 [0.6-1.0]	0.8 [0.6-1.0]	0.58
Delta cortisol (μ g/dL), median [IQR]	11.31 [8.1-15.6]	11.2[7.5-14.7]	0.58
UFC (μ g/24h), median [IQR]	42.0 [23.7-67.9]	50.5 [24.7-65.9]	0.77
LNCS (μ g/dL), median [IQR]	0.8 [0.4-1.3]	0.7[0.5-1.6]	0.25
ESR (mm/h), mean \pm SD	40.7 \pm 23.7	52.61 \pm 26.7	0.77
IL-6 (pg/mL), mean \pm SD	4.7 \pm 3.3	4.5 \pm 2.2	0.85
SHBG (nmol/L), mean \pm SD	34.5 \pm 21.2	29.78 \pm 13.4	0.52
HOMA, mean \pm SD	6.3 \pm 5.2	7.1 \pm 7.7	0.45

Abbreviations: BMI: body mass index; WHR: waist-to-hip ratio; OSAS: obstructive sleep apnea syndrome; CPAP: continuous positive airway pressure; DST: 1mg Dexamethasone suppression test; UFC: urinary free cortisol, LNCS: late-night salivary cortisol; ESR: erythrocyte sedimentation rate; IL-6: interleukin-6; SHBG: steroid hormone binding globulin; HOMA: homeostatic model assessment.

Figura 12. Diagrama de dispersión de puntos que relaciona el IMC basal y el %PTP a los 12 meses tras CB.

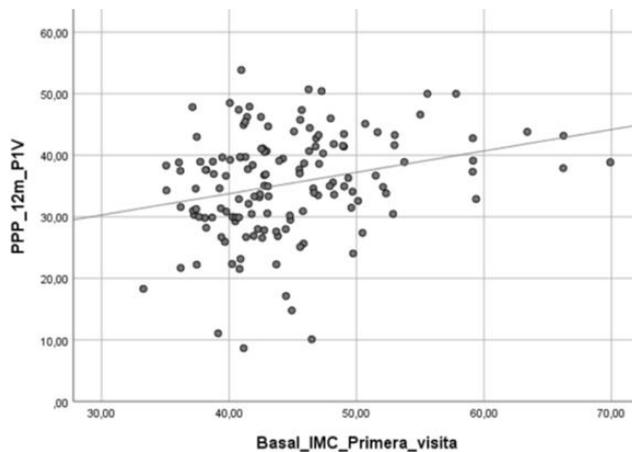
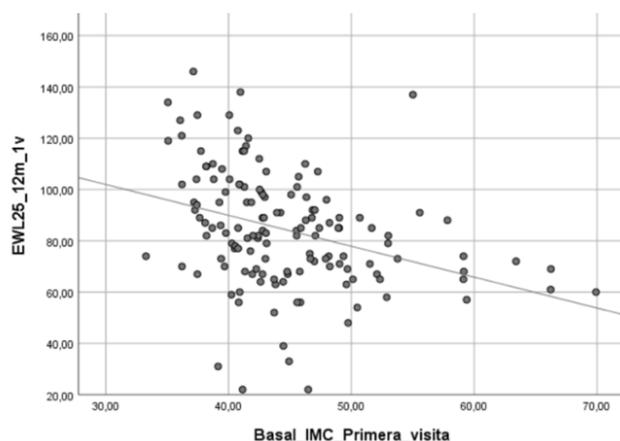


Figura 13. Diagrama de dispersión de puntos que relaciona el IMC basal y el %EPP a los 12 meses tras CB.



5.2.3 Factores preoperatorios y niveles de cortisol como predictores de reganancia ponderal a los 24 meses tras CB.

En la tabla 11 se comparan las características basales de los pacientes que experimentaron una $RP \geq 10\%$ del peso máximo perdido 2 años después de la CB con los que no la experimentaron. El análisis reveló que la RP no se asoció con el sexo, la edad, el tipo de cirugía, el IMC inicial, el EP o el RCC. Además, la presencia de DM2, SAOS o hipertensión no influyó significativamente en la RP. Tampoco se observaron diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto a TSD, Csn, CLU o marcadores inflamatorios. En nuestra cohorte, cabe destacar que sólo el cortisol sérico matinal pre-cirugía se asoció con $RP \geq 10\%$ de forma estadísticamente significativa. Los sujetos con cortisol basal más elevado mostraron una mayor recuperación del peso perdido como variable continua ($p = -0,25$, $p < 0,01$) (Figura 14). En otras palabras, el cortisol sérico basal fue mayor en los pacientes que sufrieron una recuperación de peso $\geq 10\%$ (cortisol 17.8 [IQR 13.1-18.5] frente a 12.0 [IQR 8.8-15.8] $\mu\text{g/dL}$, $p < 0,01$) (Figura 15).

En el modelo de regresión logística para $RP \geq 10\%$, incluyendo sexo, edad, IMC, EP y tipo de cirugía, el cortisol sérico matinal siguió resultando significativo, con una OR de 1.216 (IC 95% 1.069-1.384; $p < 0,01$) (Tabla 12). Esto significa que, por cada aumento de una unidad en la concentración de cortisol sérico matutino, la probabilidad de experimentar una recuperación de peso aumentaba en un 21,6%.

La curva ROC utilizando el nivel de cortisol sérico matutino como única variable, predijo una $RP \geq 10\%$ con un AUC de 0.761 [0.616-0.906], $p < 0,01$ (Figura 16). Un valor de corte de cortisol $> 13,0 \mu\text{g/dL}$ fue predictivo de una $RP \geq 10\%$ con una sensibilidad 0.71; especificidad 0.63; VPP 0.13; VPN 0.96, odds 0.08).

Tabla 11. Reganancia ponderal $\geq 10\%$ a los 24 meses tras CB

	WR $\geq 10\%$ N:11 (7.8)	WR $< 10\%$ N: 131 (92.3)	
Gender, female, n (%)	7 (63.6)	93 (71)	0.73
Age (y), mean \pm SD	46 \pm 9.9	45.9 \pm 9.3	0.98
Type of surgery, n (%)	RYGBP 11 (100) SG 0	RYGBP 113 (86.3) SG 18 (13.7)	0.36
BMI (kg/m ²), median [IQR]	42.78 [41.4-49.7]	43.0 [40.1-47.2]	0.88
Excess weight (kg), median [IQR]	55 [42-72.6]	48.7[39.3-60.8]	0.52
WHR, median [IQR]	1.0 [0.9-1.1]	0.9 [0.9-1.1]	0.18
Diabetes mellitus, n (%)	4 (36.4)	33 (25.2)	0.49
OSAS, n (%)	4 (36.4)	52 (39.7)	0.70
CPAP use, n (%)	4 (36.4)	38 (29.0)	0.74
Hypertension, n (%)	2 (18.2)	35 (26.7)	0.47
Serum morning Cortisol (μ g/dL), median [IQR]	17.8 [13.1-18.5]	12.0 [8.8-15.8]	< 0.01
DST (Cortisol μ g/dL), median [IQR]	0.8 [0.6-1.0]	0.8 [0.6-1.0]	0.43
UFC (μ g/24h), median [IQR]	41.4 [17.6-105.6]	45.0 [24.5-67.2]	0.92
LNSC (μ g/dL), median [IQR]	0.7 [0.1-1.8]	0.8 [0.5-1.5]	0.67
ESR (mm/h), mean \pm SD	42 \pm 29.1	44.4 \pm 24.8	0.77
SHBG (nmol/L), mean \pm SD	26.0 \pm 11.0	33.9 \pm 20.0	0.24
HOMA, mean \pm SD	7.8 \pm 6.4	6.4 \pm 6.0	0.45
IL-6 (pg/mL), mean \pm SD	5.1 \pm 0.1	4.7 \pm 3.0	0.89

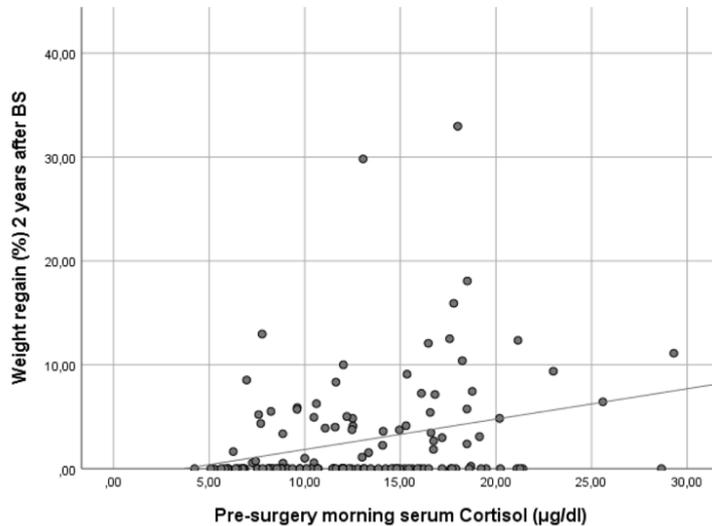
Abbreviations: BMI: body mass index; OSAS: obstructive sleep apnea syndrome; CPAP: continuous positive airway pressure; DST: 1mg Dexamethasone suppression test; UFC: urinary free cortisol, LNSC: late-night salivary cortisol; ESR: erythrocyte sedimentation rate; IL-6: interleukin-6; SHBG: steroid hormone binding globulin; HOMA: homeostatic model assessment.

Tabla 12. Análisis de regresión logística para una reganancia ponderal $\geq 10\%$ a los 24 meses tras CB

Variable	OR	95% CI for OR	p value
Serum morning Cortisol	1.216	1.069-1.384	0.003
Gender	2.842	0.322-25.097	0.347
BMI	0.733	0.480-1.119	0.150
EW	1.120	0.966-1.299	0.134
Type of BS	1.477	0.283-7.703	0.643
HOMA	0.993	0.887-1.111	0.899

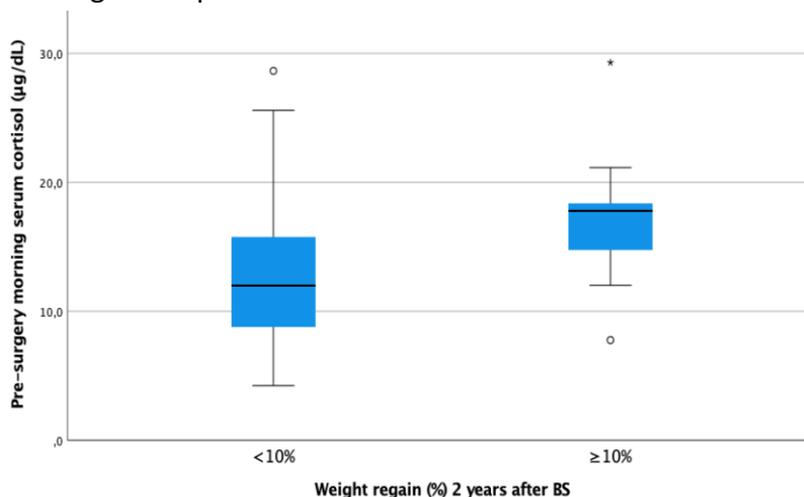
Abbreviations: BMI: body mass index; EW: excess weight; BS: bariatric surgery; HOMA: homeostatic model assessment

Figura 14. Gráfico de dispersión de puntos que ilustra la relación entre los niveles basales de cortisol sérico matutino y el porcentaje de recuperación del máximo peso perdido tras 24 meses de la CB.



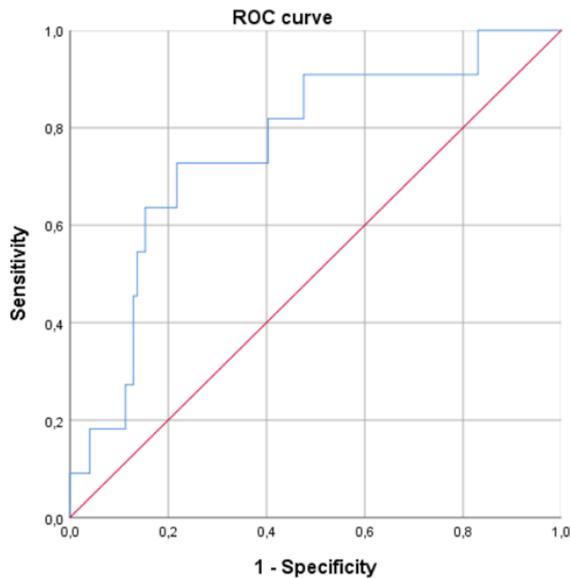
Leyenda: Los puntos de datos representan a pacientes individuales, y la línea de tendencia indica una correlación positiva entre las dos variables. El análisis de correlación de Spearman revela un coeficiente de correlación estadísticamente significativo (ρ) de 0.25 ($p < 0,01$), lo que sugiere que los niveles basales más elevados de cortisol sérico matutino se asocian a un mayor porcentaje de recuperación de peso a los 2 años de la cirugía.

Figura 15: Gráfico cajas que muestra la concentración de cortisol sérico matutino según si la reganacia ponderal es $\geq 10\%$ a los 24 meses tras CB.



Leyenda: Este diagrama de cajas muestra la concentración de cortisol sérico matinal según los grupos de recuperación de peso. El cortisol basal fue significativamente superior desde el punto de vista estadístico en los sujetos con $RP \geq 10\%$ 24 meses después de la CB (17.8 [IQR 13.1-18.5] frente a 12.0 [IQR 8.8-15.8]).

Figura 16. Curva ROC (receiver operating curve) para la predicción de reganancia ponderal $\geq 10\%$ a los 24 meses tras CB, en base al cortisol sérico matutino prequirúrgico (AUC de 0.761 [0.616-0.906], $p < 0.01$).



5.3 Impacto de la CB en el TSD: TSD pre y post CB intraindividual

5.3.1 TSD antes y después de la CB

A 38 sujetos se les realizó el TSD antes y 24 meses después de la CB. En la tabla 13 se muestra el resultado del cortisol sérico matutino y tras TSD, antes y después de la CB. El cortisol sérico matutino aumentó significativamente tras la CB en el mismo sujeto ($p=0.03$). Asimismo, la mediana de cortisol post TSD fue significativamente más alta tras la CB ($p < 0.01$).

En nuestra muestra, previo a la CB sólo hubo un caso con TSD mayor a 1.8 ug/dL (2.29 ug/dL), en cambio, post CB hubo 4 casos (cortisol 2.15; 2.43; 2.64; 5.34 ug/dL), en los que se descartó autonomía (adenoma adrenal funcionante, enfermedad de Cushing etc.)

El resultado de TSD a los 24 meses no tuvo relación con la técnica quirúrgica empleada ($p=0.88$).

El TSD tras cirugía tampoco se correlacionó con la pérdida ponderal conseguida (%PTP, %EPP a los 12 o 24 meses) o la RP (a los 24 meses).

Tabla 13. Cortisol pre y post TSD antes y 24 meses después de la cirugía bariátrica.

	Pre-BS	24 months after BS	
Serum basal cortisol (ug/dL), median [IQR]	11.5 [8.9-16.1]	14.7 [9.7-18.8]	0.03
DST (Cortisol µg/dL), median [IQR]	0.7 [0.6-0.9]	0.9 [0.7-1.0]	<0.01
Delta cortisol	10.9 [8.2-14.9]	13.9 [8.5-17.7]	0.12

5.4 Resultados del “Dexatest”

5.4.1 Características de la muestra

Se incluyeron 38 individuos, 30 mujeres (78.9%), edad mediana 38.5[IQR 33.8-46.3] años, divididos en tres grupos: 10 personas con OS no operadas (IMC 49.9 [IQR 41.3-52.5] kg/m²), 21 pacientes que se habían sometido a cirugía bariátrica (RYGBP) 2 años antes (IMC actual 28.2 [IQR 25.6-32.9] kg/m²) y 7 controles sanos normopeso (23.3 [IQR 19.0-24.7] kg/m²).

En la tabla 14 se muestran las características basales de los sujetos según género. No hubo diferencia de edad o IMC entre sexos. La antropometría en varones difería en cuanto a mayor talla y mayor RCC. Los valores hormonales del cortisol sérico matutino y post DST fueron similares.

No hubo diferencias significativas en la concentración de dexametasona y CBG en el TSD entre hombres y mujeres.

La SHBG fue mayor en mujeres (p<0.01)

Tabla 14. Estudio DEXATEST. Características y resultados bioquímicos en relación con el género.

	Total, n: 38	Female, n:30 (78.9%)	Male, n:8 (21.1%)	
Age (y), mean \pm SD	38.5[33.8-46.3]	37.5 [32-45]	44.5 [37.3-47.8]	0.13
Height (cm), median [IQR]	1.64 [1.59-1.7]	1.63[1.57-1.65]	1.76 [1.71-1.80]	<0.01
Weight (kg), median [IQR]	84.5[68.8-107.3]	82[62.3-108.3]	87[82.6-103.8]	0.41
BMI (kg/m ²), median [IQR]	29.2 [24.8-39.8]	31.4 [24.5-40.8]	27.8 [26.5-31.5]	0.71
WHR, median [IQR]	0.86 [0.8-1.0]	0.83[0.8-0.9]	0.96 [0.94-0.98]	<0.01
LNSC (ng/mL), median [IQR]	0.8[0.5-1.3]	0.7[0.4-1.0]	1.3[0.5-1.6]	0.25
Serum morning Cortisol (μ g/dL), median [IQR]	16.3 [11.8-20.8]	15.9 [11.3-20.5]	18.1 [12.9-23.8]	0.27
DST (Cortisol μ g/dL), median [IQR]	0.8 [0.6-0.9]	0.8 [0.7-0.9]	0.8 [0.6-2.1]	0.66
Delta cortisol DST (μ g/dL), median [IQR]	15.2 [11.0-19.7]	14.6 [10.5-18.7]	16.5 [12.2-20.1]	0.37
Salivary cortisol after DST (ng/mL), median [IQR]	0.5[0.3-0.7]	0.5[0.3-0.7]	0.5[0.4-0.8]	0.59
Dexamethasone plasma (ng/mL), median [IQR]	2.8 [1.6-3.8]	2.45[1.63-3.6]	3.15 [1.7-4.1]	0.47
CBG (μ g/mL), median [IQR]	48.4 [41.4-50.1]	48.9[41.4-61.5]	46.9 [40.8-54.2]	0.35
SHBG (nmol/L), median [IQR]	51.0[31.7-83.1]	68.0[42.3-87.0]	30.9[20.0-47.0]	<0.01

Abbreviations: Abbreviations: BMI: body mass index; WHR: waist-to-hip ratio; DST: 1mg Dexamethasone suppression test; ACTH: adrenocorticotrophic hormone; Dex: dexamethasone; CBG: cortisol binding globulin; SHBG: steroid hormone binding globulin

La Tabla 15 muestra los resultados según el grupo de estudio (OS, post-CB, controles). Los sujetos no presentaban diferencias estadísticamente significativas respecto a la edad, pero lógicamente sí en peso, IMC y RCC.

El cortisol salivar nocturno fue mayor en los post-CB ($p=0.02$).

El cortisol basal y tras TSD fue similar entre los tres grupos. No obstante, en el grupo de post-CB en 4 casos el TSD fue $> 1,8 \mu\text{g/dL}$ (cortisol 2.15; 2.32; 2.64; 5.71 $\mu\text{g/dL}$) (Figura 17)

La ACTH basal fue más alta en los individuos con OS sin operar que en el resto de grupos (<0.01), pero la ACTH tras TSD no fue diferente.

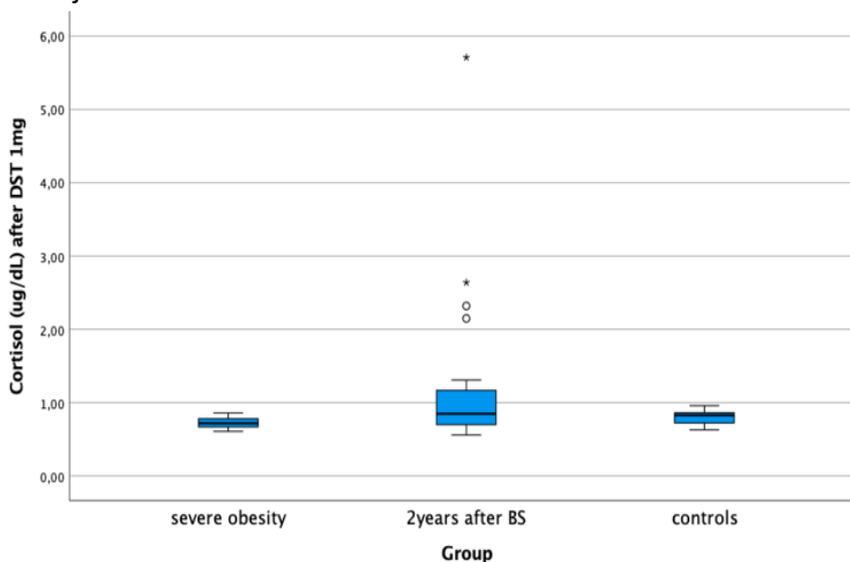
Destaca que la concentración de dexametasona alcanzada fue menor en los operados de CB (<0.01) respecto a los obesos no operados y controles (Figura 18).

Tabla 15. Estudio DEXATEST. Características basales de los pacientes de acuerdo con el grupo de estudio.

	Severe obese, n:10 (26,3%)	Post-bariatric subjects, n:21 (55.3%)	Controls, n:7 (18.4%)	
Gender	Female:9 Male: 1	Female:16 Male:5	Female:5 Male:2	
Age (y), mean \pm SD	40 [35-46]	38 [34-47.5]	37 [32-44]	0.71
BMI (kg/m ²), median [IQR]	49.9 [41.3-52.5]	28.2 [25.6-32.9]	23.3 [19.0-24.7]	<0.01
WHR, median [IQR]	0.89 [0.85-0.93]	0.85[0.80-0.93]	0.76 [0.72-0.96]	0.26
Excess weight (kg), median [IQR]	66.3 [41.8-75.2]	9.6 [1.6-21.4]	-4.4 [-15-(-0.82)]	<0.01
LNCS (ng/mL), median [IQR]	0.5 [0.3-0.9]	1.1[0.7-1.6]	0.64[0.6-0.9]	0.02
Serum morning Cortisol (μ g/dL), median [IQR]	17.1 [11.6-22.4]	16.2 [12.1-21.1]	15.8 [11.4-18.5]	0.70
DST (Cortisol μ g/dL), median [IQR]	0.7 [0.7-0.8]	0.9 [0.7-1.2]	0.8 [0.7-0.9]	0.40
Delta cortisol DST (μ g/dL)	16.2 [10.9-21.7]	14.3 [11.4-19.8]	14.9 [10.5-17.7]	0.76
Salivary cortisol after DST (ng/mL), median [IQR]	0.48 [0.31-0.6]	0.58 [0.39-0.72]	0.39 [0.3-1.0]	0.45
ACTH baseline (pg/mL), median [IQR]	26.1[21.6-32.1]	12.8[9.1-20.7]	13.9[10.1-17.7]	<0.01
Plasma dexamethasone (ng/mL), median [IQR]	3.6 [2.8-5.3]	1.9 [1.1-3.1]	4.0 [1.9-4.6]	<0.01
CBG (μ g/mL), median [IQR]	55.5 [46.1-61.6]	46.3[40.8-54.4]	48.5 [45.3-52.5]	0.30

Abbreviations: Abbreviations: BMI: body mass index; WHR: waist-to-hip ratio; DST: 1mg Dexamethasone suppression test; ACTH: adrenocorticotropic hormone; Dex: dexamethasone; CBG: cortisol binding globulin; SHBG: steroid hormone binding globulin

Figura 17. Diagrama de cajas que muestra el nivel de cortisol tras el TSD según el grupo de sujetos.



La tabla 16 muestra parámetros bioquímicos basales según el grupo de estudio.

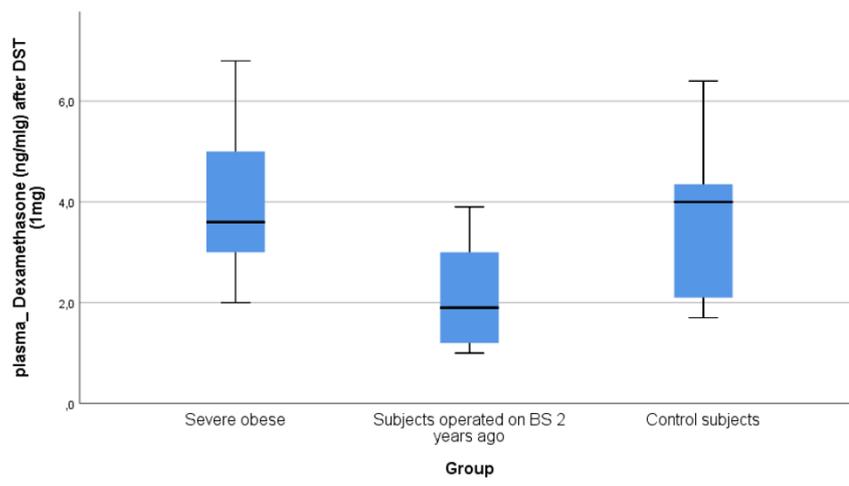
Tabla 16. Características bioquímicas basales según el grupo de estudio

	Severe obese, n:10 (26,3%)	Post-bariatric subjects, n:21 (55.3%)	Controls, n:7 (18.4%)	
Haemoglobin (g/dL), median [IQR]	13.5[12.6-13.8]	12.9[11.8-14]	12.8[12.1-13.6]	0.3
Leukocytes (10 ⁹ /L), median [IQR]	9.5[7.7-10.4]	5.8[4.9-7.2]	5.2[4.9-7.0]	<0.01
Neutrophils(ce/μL), median [IQR]	5.1[3.9-5.8]	2.7[2.2-3.8]	2.9[2.8-3.9]	<0.01
Lymphocyt (ce/μL), median [IQR]	2.9[2.2-3.6]	2.2[1.8-2.8]	1.8[1.5-2.4]	<0.01
Ferritin (mg/dL), median [IQR]	58[25.0-92.5]	33[18-84.8]	75[25-108.5]	0.44
Iron (μg/dL), median [IQR]	78[70-100]	78.7[63.8-112.5]	79[48-105.5]	0.78
HbA1c (%), median [IQR]	5.7[5.3-6.3]	5.2[4.9-5.4]	5.2[5-5.4]	<0.01
Sodium (mEq/L), median [IQR]	140.0[138.8-142]	141.4[140-143]	140.4[139-143]	0.25
Calcium (mg/dL), median [IQR]	9.3[8.9-9.6]	9.3[8.9-9.6]	9.3[9.2-9.5]	0.76
AST U/L, median [IQR]	19.5[17.5-20.3]	20.5[18.0-30.8]	21[20.0-26.0]	0.55
ALT U/L, median [IQR]	25[16-35]	18.5[15.3-26.3]	21[11-32]	0.56
Cholesterol (mg/dL), median [IQR]	178[156.3-200.5]	147.5[127.3-167.8]	186[169-203]	<0.01
Triglycerids (mg/dL), median [IQR]	135.5 [101.3-198]	62.5[52.5-85.5]	46[39-62]	<0.01
Protein (mg/dL), median [IQR]	6.9[6.7-7.2]	6.7[6.5-6.8]	6.9[6.6-7]	0.04
Albumin (mg/dL), median [IQR]	4.4[4.2-4.5]	4.2[4-4.3]	4.5[4.2-4.6]	0.09
TSH (mUI/L), median [IQR]	2.3[1.7-5.1]	2.2[1.6-2.7]	1.6[1.3-2.5]	0.37
T4I (ng/dL), median [IQR]	1.1[0.9-1.1]	0.1[0.9-1.1]	1.1[1-1.2]	0.03
SHBG (nmol/L), median [IQR]	29.0[20.3-45.4]	70.9[49.0-88.5]	44.5[32.5-82.1]	0.01
Androstendiona median [IQR]	1.2[0.9-2.2]	1.3[0.8-1.9]	1.1[0.9-1.6]	0.78
DHEAS (μg/dL), median [IQR]	159.2[97.2-231.6]	112.7[77-229.6]	163.7[118.1-201.6]	0.60
GH (μg/L), median [IQR]	0.27[0.04-0.5]	2.7[0.63-5.0]	0.62[0.34-2.1]	0.01
IGF1(μg/L), median [IQR]	132[123-153]	141[109.3-164]	196[147-245]	0.01
IGF1 SDS median [IQR]	-1.5[-2.1-(-1.1)]	-1.7[-2.4-(-0.7)]	-0.02[-1.0-0.34]	0.01
Insulin (mUI/L), median [IQR]	18.6[11.6-29.8]	5.3[4.2-7.1]	8.2[3.8-8.7]	<0.01
Plasma Renin Activity (μg/L/hr), median [IQR]	0.8[0.4-1.4]	0.3[0.3-1.8]	0.9[0.5-3.1]	<0.01
Aldosterone (ng/dL), median [IQR]	12.1[7-23.33]	8[4.6-10.4]	32.1[10-44.8]	<0.01
IL-6 (pg/mL), median [IQR]	1[1-1]	2.2[1-3.4]	1 [1-1]	<0.01
PCR (mg/L), median [IQR]	0.7[0.3-1.5]	0.3[0.3-0.3]	0.3[0.3-0.3]	<0.01

5.4.2 Concentración de Dexametasona en el TSD

Como hemos comentado previamente, el nivel de dexametasona no difirió en cuanto al género ($p=0.47$), edad ($p=0.30$, $p=0.07$), IMC ($p=0.32$, $p=0.05$) o RCC ($p=0.24$, $p=0.15$). No obstante, en nuestro estudio la concentración de dexametasona fue significativamente menor en los sujetos operados de CB (<0.01) respecto a los no operados (dexamethasone 1.9 [IQR 1.1-3.1] ng/dL vs 3.7 [IQR 2.2-4.8] ng/dL, $p<0.01$) (Figura 18).

Figura 18: Diagrama de cajas que representa la concentración plasmática de dexametasona durante el TSD (a las 8-9.00h) según el grupo de estudio.



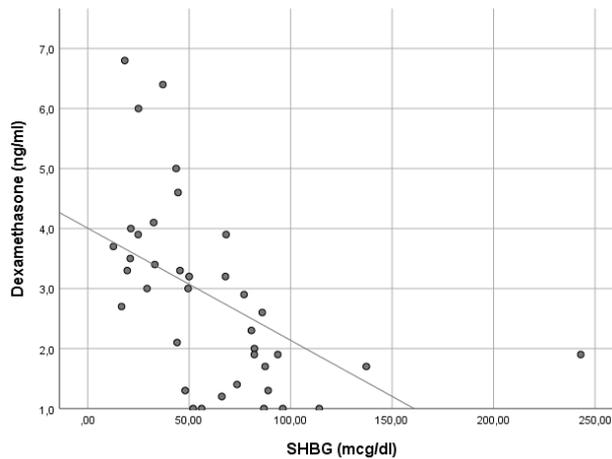
Leyenda: Se observa una menor concentración de dexametasona en los sujetos que fueron sometidos a CB dos años antes en comparación a PcO severa y controles normopeso.

La concentración de dexametasona no se asoció a presencia de DM2, ni correlacionaba con el nivel de insulina ($p=0.39$, $p=0.017$) o HOMA-IR ($p=0.42$, $p=0.01$).

La concentración de dexametasona no mostró correlación con CBG ($p=0.3$)

La concentración de dexametasona se correlacionó negativamente con SHBG ($p=-0.71$, $p<0.01$), (Figura 19), pero no con Testosterona, DHEAS o androstenediona.

Figura 19. Diagrama de dispersión de puntos que correlaciona SHBG y la concentración de dexametasona plasmática tras TSD, (p) -0.71, $p<0.01$.



Se llevaron a cabo estudios de regresión lineal múltiple sobre la concentración de dexametasona y tras ajustar por sexo, edad, IMC, RCC, SHBG, y el hecho de haber sido sometido a CB mantuvo la significación estadística (Tabla 17) (Coeficiente beta estandarizado -0.45 y $p < 0.01$).

La significancia de la insulina y el HOMA-IR no se mantuvo después de ajustar por CB. Notablemente, un nivel más alto de SHBG se asoció a una menor concentración de dexametasona, y esta asociación permaneció estadísticamente significativa en los modelos de regresión incluso después de ajustar por CB, insulina y HOMA-IR.

Tabla 17. Regresión lineal múltiple para el nivel de dexametasona y cirugía bariátrica ajustado por variables clínicas.

		Coeficientes ^a						
		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados		95,0% intervalo de confianza para B		
Modelo		B	Desv. Error	Beta	t	Sig.	Límite inferior	Límite superior
1	(Constante)	3,007	1,248		2,409	,022	,465	5,549
	CB	-1,381	,445	-,454	-3,103	,004	-2,287	-,474
	SEX	-,397	,553	-,107	-,718	,478	-1,524	,729
	Edad_a	,040	,025	,220	1,607	,118	-,011	,092
	IMC_actual	-,002	,019	-,018	-,123	,903	-,042	,037
	preDEX_SHBG	-,014	,005	-,378	-2,507	,017	-,025	-,003

a. Variable dependiente: Dex_DEXATEST

Por otro lado, se evaluó el nivel óptimo de dexametasona plasmática para el TSD utilizando el punto de corte (>1.3 ng/mL), más avalado por la literatura para la metodología de LC-MS/MS. De esta forma todos los pacientes con OS y los controles

superaron este umbral, pero 8/21 (38.1%) de los operados de CB obtuvieron un valor inferior a 1.3 ng/mL de dexametasona ($p < 0.01$).

Asimismo, testamos el valor de referencia aportado por la casa comercial (>1 ng/mL) para considerar un nivel adecuado de dexametasona. De esta forma hubo 5 casos (23.8%) entre los pacientes operados de CB con concentración de dexametasona inferior a 1ng/mL, pero ninguno en el resto de grupos ($p=0.03$).

5.4.3 Concentración de CBG en el TSD

Como se comentó previamente no reportamos diferencias en la concentración de CBG según género (Tabla 14). La CBG fue similar entre los tres grupos (OS, postCB, controles) (Tabla 15) y tampoco se correlacionó con la edad ni el resultado del DST.

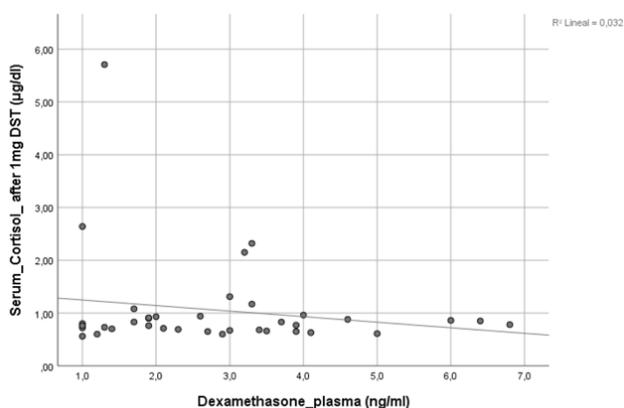
El nivel de CBG no se correlacionó con cortisol salivar nocturno o post TSD.

5.4.4 Determinantes de resultado del TSD.

El resultado de TSD no correlacionó con el nivel de dexametasona alcanzado como variable continua ($(\rho) -0.007$, $p=0.93$) (Figura 20) y tampoco al categorizar la variable. En nuestra serie, no encontramos un punto de corte óptimo de dexametasona para predecir la frenación del TSD.

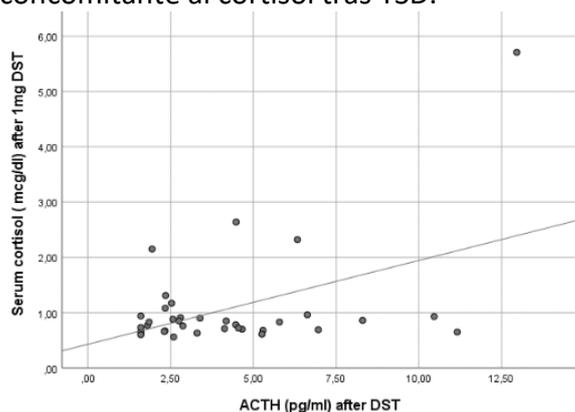
No obstante, señalar que, aunque no fue estadísticamente significativo, 2/6 (33.3%) de los casos con valor de dexametasona < 1.3 ng/mL no frenaron a <1.8 ug/dL en el TSD comparado con 2/28 (7.1%) sujetos que alcanzaron dexametasona >1.3 ng/mL ($p=0.19$).

Figura 20: Diagrama de dispersión de puntos que muestra la relación entre el nivel de dexametasona concomitante al cortisol (8-9:00h) tras TSD 1mg ($(\rho) -0.007$, $p= 0.93$)



El nivel de dexametasona tampoco se correlacionó con el de ACTH post TSD ($p=0.93$)
 La concentración de ACTH, pre o post-TSD, tampoco influyó en el resultado del TSD ($p=0.73$ y $p=0.47$ respectivamente) (Figura 21)

Figura 21. Diagrama de dispersión de puntos que muestra el nivel de ACTH concomitante al cortisol tras TSD.



En el subgrupo de pacientes post CB evaluamos la respuesta de diferentes parámetros bioquímicos tras 1mg de dexametasona, con el fin de valorar la efectividad del fármaco a otros niveles.

En la tabla 18 se representan valores analíticos del día pre y post TSD en el grupo de operados de CB. A parte del descenso de ACTH y cortisol, destaca la reducción significativa de DHEAS, IL-6, y el aumento de SHBG, leucocitos, neutrófilos, glucosa, e insulina.

Tabla 18. Estudio DEXATEST en sujetos operados de CB hacía dos años.

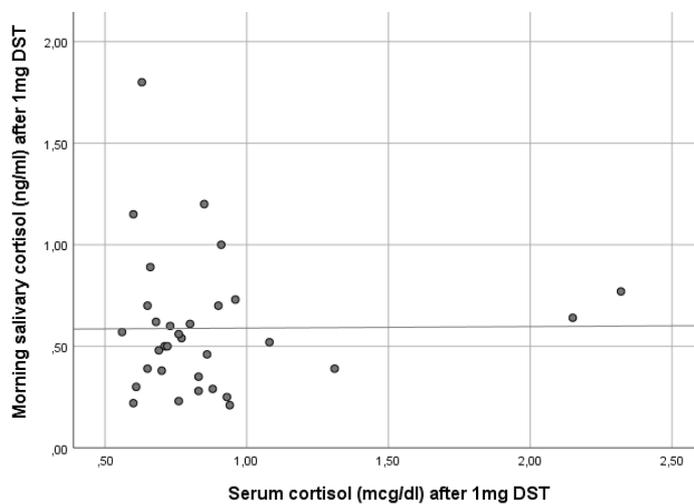
	Before TSD N 21	After TSD N 21	p
Serum Cortisol 8-9:00h ($\mu\text{g}/\text{dL}$), median [IQR]	16.2[12.1-21.2]	0.9[0.7-1.2]	<0.01
Salivary cortisol (8-9:00 h) after DST (ng/mL), median [IQR]	n.a.	0.6[0.4-0.7]	-
ACTH (pg/mL), median [IQR]	12.4[9.5-20.5]	2.8[1.9-4.6]	<0.01
SHBG (nmol/L), median [IQR]	73.6[29.3-89]	77.4[52.0-98.6]	0.01
DHEAS ($\mu\text{g}/\text{dL}$), median [IQR]	110.4[75.6-228.4]	63.5[54.0-157.0]	<0.01
IL-6 (pg/mL), median [IQR]	4.2[1.9-5.0]	2.2[1.0-3.4]	<0.01
PCR median [IQR]	0.3[0.3-0.3]	0.3[0.3-0.3]	0.4
Leukocytes (cel/ μL), median [IQR]	5.8[4.8-7.4]	6.9[5.8-7.8]	<0.01

Neutrophils (cel/ μ L), median [IQR]	2.7[2-4.1]	4.1[3-5.3]	<0.01
Lymphocytes (cel/ μ L), median [IQR]	2.2[1.9-2.8]	2.2[1.8-2.3]	0.05
Glucose (mg/dL), median [IQR]	79[62-87]	80[87-93]	<0.01
Insulin (mUI/L), median [IQR]	5.1[4.2-6.7]	10.2[6.1-12.4]	<0.01
Aldosterone (ng/dL), median [IQR]	6.6[5.3-10.3]	8[4.6-10.4]	0.39
Plasma Renin activity (μ g /L/h), median [IQR]	0.3[0.3-0.3]	0.3[0.3-0.75]	0.07
Dex_plasma (ng/mL), median [IQR]	n.a.	1.9 [1.1-3.1]	-
CBG (μ g/mL), median [IQR]	n.a.	46.3 [40.8-54.4]	-

5.4.5 Cortisol salivar en el TSD

El cortisol salivar tras TSD, no correlacionó con el cortisol sérico ((ρ) -0.028, $p= 0.88$) (Figura22), tampoco analizado por subgrupos.

Figura 22: Diagrama de dispersión de puntos que plasma la relación del cortisol sérico y el cortisol salivar medidos al tras el TSD.



El cortisol salivar (nocturno o post DST) no se relacionó con nivel de CBG ($p=0.18$, $p=0.055$, respectivamente)

El cortisol salivar nocturno tampoco correlacionó con el DST, ni a través del cortisol sérico((ρ) 0.005, $p=0.98$), ni el salivar ((ρ) 0.27 $p= 0.16$)

6 DISCUSIÓN

Nuestro estudio evaluó tests habituales de cortisol en una muestra de pacientes con OS clínicamente bien caracterizada en el contexto de la Unidad de tratamiento integral de la Obesidad. En las próximas secciones se discuten los hallazgos según los subestudios.

6.1 Estudios de cortisol en pacientes con OS en relación con variables clínicas.

Para empezar, encontramos, como se ha informado previamente, que los sujetos mayores suprimen el cortisol después de DST en menor medida que los individuos más jóvenes. Numerosos estudios han demostrado que el eje HHA parece estar hiperactivado con el avance de la edad, como lo evidencian los niveles elevados de cortisol en DST y otras pruebas funcionales (57–60). Al igual que otros ejes hormonales, el eje HPA experimenta cambios con la edad, incluidos una mayor producción de cortisol en 24 horas, el aplanamiento del ritmo diurno y un pico matutino más temprano (97–99). Además, algunos estudios han demostrado que los individuos mayores tienden a tener peores resultados en CB (12,100,101), lo que podría estar relacionado en parte con la sobreactivación del eje HPA.

Con respecto a las diferencias de género, encontramos niveles más altos de CLU y menos supresión del cortisol después de TSD en hombres. Sin embargo, el RCC actuó como un factor de confusión y el género no mantuvo su significancia estadística en el modelo de regresión logística después del ajuste por RCC. Un RCC más alto es característico de la estructura corporal masculina, pero también refleja un mayor contenido de grasa abdominal. La obesidad abdominal se ha relacionado con la disfunción del eje HPA; los mecanismos exactos aún no se han esclarecido por completo, pero pueden involucrar una mayor actividad hipotálamo-hipofisaria o un metabolismo y depuración periféricos del cortisol alterados (38,102–104). Se sabe que el CLU tiende a ser más alto en sujetos con obesidad abdominal y estados de pseudo-Cushing.

Por otro lado, algunos estudios sugieren que el exceso de grasa abdominal lleva a diferencias en la supresión de cortisol después de TSD, pero en ambas direcciones (105,106). Las discrepancias en la literatura sobre TSD y obesidad abdominal probablemente se deben a las diferentes poblaciones estudiadas, incluidos diversos grados de sobrepeso, mientras que nuestra base de datos incluye solo pacientes con un IMC>35. Algunos estudios en la población general muestran una mayor supresión del cortisol salival después de DST en mujeres, como Direk et al. (0.25 mg dexametasona) o Vreeburg et al. (0.5 mg dexametasona) (48,107), pero en estos estudios no se ajustó por RCC.

La presencia de DM2 se ha relacionado con una menor supresión del cortisol a la DST (108), aunque los resultados en la bibliografía son heterogéneos (109,110). En nuestra cohorte los sujetos con DM2 suprimieron menos el cortisol que los no diabéticos, no

obstante, el RCC actuó como variable confusora. También se ha demostrado que los pacientes con DM2 presentan niveles más elevados de cortisol en saliva por la noche que los pacientes no diabéticos. La activación del eje HHA en la DM2 puede estar asociada a un hipercortisolismo inducido por estrés secundario al proceso inflamatorio de la enfermedad (80).

Destacamos que hemos encontrado una mala correlación entre los diferentes estudios de cortisol en nuestra cohorte. Únicamente describimos una correlación positiva entre el cortisol sérico matutino y tras 1mg de dexametasona. Esta apreciación ha sido comentada en la bibliografía, y se postula que cada individuo posee un “set point” para la actividad del eje HHA, lo cual se evidencia sobretodo a dosis bajas de dexametasona (0.25mg) (118).

6.2 Estudios de cortisol y evolución de peso tras CB

Nuestro trabajo evaluó la relación de varios estudios de cortisol con la pérdida de peso a los 12 meses y la recuperación de peso a los 24 meses después de la CB. Ni el cortisol matutino basal ni el cortisol después del TSD, el Csn o el CLU predijeron el resultado de la pérdida de peso inicial a los 12 meses; sin embargo, niveles más altos de cortisol sérico matutino preoperatorio fueron predictivos de una mayor RP después de CB.

En nuestro estudio, la CB fue muy efectiva en promover la reducción de peso, con más del 75% de los sujetos logrando $\geq 30\%$ PTP. Sin embargo, ni el cortisol sérico basal, TSD, CLU ni Csn emergieron como factores predictivos fiables para la pérdida de peso después de CB, ya sea medido por %PTP o %EPP. La evidencia con respecto al cortisol basal como marcador de la respuesta quirúrgica es contradictoria. De manera consistente con nuestros hallazgos, otros estudios tampoco han logrado identificar diferencias en los valores de cortisol matutino en suero entre pacientes con resultados óptimos de CB y aquellos que no los tuvieron (80). En contraste, Bando et al. (79) mostró que un cortisol basal $< 10 \mu\text{g/dL}$ identificó a hombres con SO que experimentaron una mayor pérdida de peso después de la SG. En este estudio, el cortisol matutino medio en hombres fue considerablemente más bajo que en nuestro estudio ($8.2 \pm 3.3 \mu\text{g/dL}$ vs $13.1 [10.4-16.7 \mu\text{g/dL}]$) y eligieron PTP $\geq 25\%$ al año como respuesta, por lo que las muestras y los puntos finales no son comparables. De manera similar, Janovik et al. (29) también informaron una correlación inversa entre el cortisol sérico matutino basal y el grado de reducción del IMC 6 meses después de la operación, pero la diferencia a los 12 meses desapareció, perdiendo relevancia clínica.

Hasta donde sabemos, sólo hay un artículo que evalúa los niveles de cortisol después de TSD para predecir la reducción de peso después de CB (80). En ese estudio, entre 244 pacientes (79.1% mujeres) que se sometieron a SG, un nivel de cortisol más alto después de TSD antes de la cirugía [$0.8 (0.7-1.1) \mu\text{g/dL}$ vs $0.6 (0.1-2.1)$, $p=0.040$] se asoció con

una menor probabilidad de lograr %EPP $\geq 50\%$ a los 6 meses. En este estudio, falta un análisis multivariado, además de un seguimiento más prolongado.

Con respecto al CLU, Muraca et al. (81) informaron que un valor por encima del rango normal se asoció con una mayor pérdida de peso a los 12 meses después de SG, añadido a una edad más joven, HbA1c más baja y menor impulsividad. En este sentido, no encontramos asociación entre CLU y la pérdida de peso, tampoco después de un análisis separado por género.

6.2.1 Cortisol sérico matutino como predictor de reganancia ponderal

Con respecto a la recuperación de peso después de CB, se han informado cifras alarmantes (111). King et al. encontraron en SG que 5 años después de alcanzar el peso nadir, los sujetos recuperaron una mediana del 26.8% del peso perdido, visto de otra manera, el 67.3% de los pacientes recuperaron $\geq 20\%$ del peso perdido (16). Las causas conocidas que predisponen a RP incluyen la técnica de CB (más propensa el SG que el RYGBP) (112), factores socioeconómicos y de comportamiento, etc., pero hasta donde sabemos, no hay estudios que exploren los niveles de cortisol en relación con la recuperación de peso después de CB (113). En nuestra serie, el cortisol matutino sérico basal fue informativo de RP para ambos sexos; a mayor nivel, mayor recuperación de peso (ρ) de 0.25 ($p < 0.01$). Un corte de cortisol $> 13 \mu\text{g/dL}$ mostró el mejor rendimiento para detectar sujetos en riesgo de recuperar $\geq 10\%$ a los 2 años después de CB. Hay varios estudios que usan el cortisol matutino para evaluar el estrés y sus consecuencias (104,114). Sin embargo, la mayoría de los estudios se han realizado con cortisol salival, debido a la practicidad y la medición de la forma libre. En nuestro estudio, en esta parte, no determinamos CBG pero excluimos a los sujetos que tomaban medicamentos interferentes, para evitar errores en los valores de cortisol total. Hubo un amplio rango de niveles de cortisol, pero el valor medio entre los "recuperadores" fue notablemente más alto. Por un lado, los PcO generalmente muestran niveles bajos de cortisol matutino (28), pero los individuos con características distintivas del síndrome metabólico muestran concentraciones séricas moderadamente elevadas (29,115). Nuestros resultados podrían significar que aquellos que recuperan peso tienen datos incipientes de sd metabólico y/o un eje HHA mal adaptado. El estrés repetitivo o crónico, como es frecuente en PcO severa, resulta en la disfunción del eje HAA, lo que afecta la homeostasis energética y el comportamiento alimentario (116). Por lo tanto, los niveles elevados de cortisol pueden contribuir a la recuperación de peso después de una pérdida de peso significativa a través de CB. En consecuencia, se justifican estudios dirigidos a evaluar estrategias que puedan promover la reducción del hipercortisolismo en pacientes con SO.

6.3 DST pre y post CB intraindividual

En este análisis encontramos que en un mismo individuo el resultado del TSD cambia 2 años después de la CB, aumentaron tanto el cortisol sérico matutino como tras el TSD. Los cambios intraindividuales en la DST después de la cirugía bariátrica no han sido abordados previamente, y solo hay informes escasos sobre DST después de esta cirugía. Si bien los niveles de cortisol observados en la DST no fueron excesivamente altos, la relevancia de estos hallazgos radica en la creciente población de pacientes sometidos a cirugía bariátrica que pueden caer en una zona gris de resultados del TSD, con cortisol entre 1.8 -5 µg/dL.

6.3.1 El cortisol sérico matutino aumenta tras la CB

Se ha descrito que tras CB aumenta el cortisol matutino (sérico o salivar), atribuido a una mejoría metabólica. Existe la hipótesis de que la grasa abdominal genera un “hipercortisolismo periférico” por la regeneración local de cortisona a cortisol mediante la 11beta hidroxisteroide deshidrogenasa del tejido adiposo, que es contrarrestado por un cortisol basal más bajo (117). Este mecanismo se corregiría tras la pérdida de tejido graso y normalización del peso, asumiendo un re-equilibrio del eje HHA.

La cirugía bariátrica induce una respuesta de estrés significativa, activando el eje HPA (hipotálamo-hipófisis-adrenal) y aumentando el cortisol como un mecanismo de supervivencia frente a la desnutrición severa. Sin embargo, en este estudio, al esperar dos años después de la cirugía, se excluyeron los efectos agudos inflamatorios o relacionados con el estrés debido a la cirugía. De manera similar, se descartaron los cambios en CBG inducidos por la restricción calórica profunda, garantizando que las mediciones del cortisol sérico no se vieron afectadas.

6.3.2 DST suprime menos tras CB en comparación con pre-cirugía en un mismo individuo.

En la bibliografía no hemos encontrado series que estudien el TSD tras CB, salvo casos aislados, que apuntan a que la supresión es menor tras CB. Humpert et al. (88), a raíz de un caso que no frenó con 4mg dexametasona oral, sugiere que su absorción tras la CB es insuficiente.

Hasta la actualidad tampoco hemos encontrado estudios que reporten de forma intraindividual un cambio de respuesta del TSD pre y post CB.

En nuestra serie, no pudimos demostrar que el resultado tras la CB dependiera de la pérdida o reganancia ponderal o de si las comorbilidades (DM2, HTA, CPAP) se resolvieran o no. Ciertamente, el estudio está limitado por el bajo número de pacientes estudiados.

Como determinantes de respuesta de TSD se ha reportado que la presencia de DM2 se asocia a menor supresión, aunque la evidencia es escasa y contradictoria. En todo caso, post-CB se resolvieron la gran mayoría de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, por lo que el TSD debería haber disminuido. Por otro lado, se ha relacionado mayor edad con menor supresión al TSD. En nuestra cohorte pasaron dos años hasta la repetición del TSD, pero no consideramos que este incremento de edad tenga relevancia en la franja etaria de los pacientes.

Destacar que la reducción de peso y del componente de grasa abdominal tras CB, no ha tenido el supuesto efecto de rebajar el TSD.

Se ha descrito una reducción aguda en la CBG post-CB, no obstante, tras dos años del procedimiento asumimos que se ha equilibrado, y en todo caso, iría en contra de los hallazgos, una CBG menor hubiera disminuido los niveles de cortisol total. Además, en el estudio "Dexatest" la CBG no mostró diferencias entre grupos, OS, post-CB y controles, ni influyó en el valor de cortisol tras TSD.

Tras los hallazgos de este subestudio, en el que intraindividualmente el TSD frenaba menos tras CB, nos planteamos estudiar qué mecanismos pueden justificar un TSD más alto post CB. Y determinar si el TSD es fiable tras CB.

Como hipótesis planteamos que el nivel de dexametasona puede ser subóptimo por malabsorción o diferente metabolismo tras CB. Con el fin de aclarar estas preguntas realizamos el estudio "Dexatest".

6.4 DEXATEST

6.4.1 Menor supresión del TSD y menor concentración de dexametasona en pacientes operados de CB.

En este estudio se valoraron determinantes de respuesta del TSD en sujetos sometidos a CB en comparación con PcO severa y controles, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en el resultado del TSD entre grupos. No obstante, una quinta parte de los pacientes post-CB no logró suprimir el cortisol por debajo del umbral aceptado. No hay publicados estudios similares en la bibliografía para comparar los resultados. Sin embargo, un informe de Humpert et al. (88) indicó que el cortisol sérico

no pudo suprimirse adecuadamente con 2 o 4 mg de dexametasona en dos casos post-CB, sugiriendo una absorción alterada de dexametasona después de la CB.

Paralelamente hemos encontrado una concentración de dexametasona menor en los pacientes operados de CB respecto a los pacientes con OS o normopeso.

La concentración de dexametasona alcanzada no se influyó por género o datos antropométricos y el hecho de haber sido sometido a CB emergió como un factor determinante.

Con respecto a la literatura existente, un umbral de 1.3 ng/ml demostró ser efectivo en individuos no tratados quirúrgicamente, todos los casos alcanzaron este nivel y suprimieron el cortisol adecuadamente por encima de este umbral. Pero el 38% de los pacientes post-cirugía bariátrica no alcanzaron este nivel de dexametasona. No existen estudios previos que hayan evaluado los niveles de dexametasona en pacientes que se sometieron a cirugía bariátrica, lo que hace que este estudio sea pionero.

Es preciso determinar los mecanismos por los cuales el nivel de dexametasona plasmática es menor tras la CB, así como profundizar en la relación con SHBG.

El hecho de que la concentración de dexametasona no correlacione con el resultado del TSD posiblemente se deba a que 1mg es una dosis considerablemente alta para la supresión rápida del eje HHA y que, aunque no se absorba totalmente o se metabolice más rápido, es efectiva. Dosis de 0.5 mg son suficientes para la supresión del eje en personas sanas como se demostró por Huizenga et al. apoyado por estudios posteriores con dosis incluso menores (48,118,119).

La población de personas sometidas a CB es creciente y la fiabilidad del TSD en esta población debe estar bien establecida a efectos de pruebas de cribado habituales como por ejemplo para el estudio del incidentaloma suprarrenal.

6.4.2 Cortisol salivar y sérico tras TSD

Por otro lado, en nuestro estudio la medición de cortisol salivar matinal tras el TSD no correlacionó con el cortisol sérico. Incluso habiendo descartado en nuestra muestra interferencias con la CBG. Este hecho cuestiona la comparabilidad de los estudios publicados llevados a cabo con cortisol salivar con la metodología empleada (ELISA). Esta falta de concordancia podría explicar parte de la heterogeneidad de los resultados encontrados en la bibliografía publicados sobre el TSD en diferentes poblaciones. Ciertamente, gracias a los avances en bioquímica clínica se está incorporando metodología de espectrometría de masas, que ofrecen más especificidad y exactitud en las concentraciones de cortisol (72,120,121).

6.4.3 CBG y cortisol sérico

En nuestra muestra no hubo diferencias de la CBG según el género, a diferencia de lo descrito previamente, donde las mujeres presentaban niveles mayores de CBG. La toma de ACO fue un criterio de exclusión en nuestro caso, lo que podría justificar la discordancia con la literatura. En nuestra serie la medición de CBG no tuvo beneficio para la interpretación de los resultados del cortisol sérico matutino o TSD.

6.5 Limitaciones

Nuestro trabajo tiene algunas limitaciones que han de tenerse en cuenta a la hora de interpretar los resultados:

Tamaño de la muestra relativamente pequeño por lo que serán necesarios estudios de validación de nuestros resultados para poder extender su empleo en la población con obesidad severa sometida a CB.

Seguimiento a corto plazo: El seguimiento de dos años, aunque adecuado para observar tendencias iniciales, puede no capturar completamente la evolución a largo plazo de la RP y los cambios en los niveles de cortisol post-CB.

Variabilidad individual: La heterogeneidad en la respuesta individual a la cirugía bariátrica y a los tests de cortisol, influenciada por factores genéticos, ambientales y comorbilidades, puede limitar la interpretación y generalización de los resultados.

Dependencia de métodos analíticos: Los métodos utilizados para medir los niveles de cortisol y dexametasona pueden estar sujetos a variaciones técnicas y errores, lo que podría afectar la precisión de los resultados.

Impacto de factores confusores: Factores como la adherencia a la dieta y al ejercicio, el estado psicológico y el uso de medicamentos pueden influir en los resultados y no siempre fueron controlados exhaustivamente en el estudio.

Sin embargo, cabe destacar los puntos fuertes, que hacen que los resultados de esta investigación, sean el primer escalón de investigaciones futuras:

Diseño prospectivo: El diseño prospectivo del estudio permite una observación y recolección de datos más controlada y sistemática, mejorando la validez interna de los resultados.

Evaluación exhaustiva: La inclusión de múltiples parámetros hormonales y clínicos (cortisol sérico matutino, TSD, cortisol salivar nocturno, CLU) proporciona una evaluación exhaustiva de la función del eje HHA en pacientes con OS.

Relevancia clínica: Los hallazgos sobre el cortisol sérico matutino como predictor de reganancia ponderal tienen implicaciones directas y prácticas para el manejo clínico de pacientes sometidos a CB, permitiendo intervenciones más personalizadas. Por otro lado hemos contribuido al conocimiento sobre el rendimiento del TSD tras la CB y puesto en duda su fiabilidad según los cut-offs establecidos.

Innovación en Metodología: La inclusión del estudio "Dexatest" añade un componente innovador al evaluar la concentración de dexametasona y CBG, proporcionando información valiosa sobre la absorción y el metabolismo de dexametasona post-CB.

Multidisciplinariedad: El enfoque multidisciplinar que incluyó a endocrinólogos, cirujanos y otros profesionales de la salud, garantiza una perspectiva integral y un manejo coordinado de los pacientes, lo que refuerza la calidad del estudio.

7 CONCLUSIONES

El presente estudio ha permitido profundizar en la relación entre el cortisol y la OS especialmente en el contexto de la CB. Los hallazgos más destacados indican que:

1. Los niveles de cortisol sérico matutino superiores a 13 $\mu\text{g}/\text{dL}$ antes de la cirugía son un predictor fiable de la RP $\geq 10\%$ a los dos años de la CB, lo que sugiere su utilidad como herramienta clínica para gestionar mejor a los pacientes sometidos a esta intervención.
2. No se encontró una correlación significativa entre otros estudios de cortisol prequirúrgicos (CLU, TSD y cortisol salivar nocturno) y la pérdida de peso al año, lo que cuestiona la necesidad de realizar estos estudios con fines predictivos.
3. Tras la CB, el TSD mostró una menor supresión del cortisol y la concentración de dexametasona tras TSD en sujetos post-CB fue menor que en sujetos con OS no operado y controles, indicando posibles alteraciones en la absorción o el metabolismo de la dexametasona post-cirugía, un hallazgo no reportado previamente.
4. La medición de cortisol salivar tras el TSD no correlacionó con el cortisol sérico, sugiriendo que la metodología actual puede no ser la más adecuada para todas las poblaciones y que la espectrometría de masas podría ofrecer mediciones más precisas en el futuro.

Estos resultados no sólo contribuyen a aclarar aspectos controvertidos sobre el uso de cortisol como biomarcador en la obesidad severa y la CB, sino que también abren nuevas vías para optimizar el manejo clínico de estos pacientes.

8 NUEVAS PERSPECTIVAS

Debido a la falta de biomarcadores establecidos de respuesta a la CB, el cortisol sérico prequirúrgico podría ser una herramienta útil y sencilla. La implementación de protocolos clínicos que integren la medición de cortisol sérico prequirúrgico podría optimizar la selección de pacientes para la CB y la planificación de intervenciones postoperatorias, minimizando el riesgo de reganancia ponderal y mejorando los resultados a largo plazo. La validación de estos protocolos a través de ensayos clínicos controlados será esencial para su adopción en la práctica clínica rutinaria.

Los resultados referentes al TSD en pacientes operados de CB deberían validarse en cohortes con mayor número de pacientes dado que tiene implicaciones clínicas relevantes en el estudio del hipercortisolismo. Asimismo, deben estudiarse los mecanismos y trascendencia de la menor concentración de dexametasona alcanzada en el TSD tras la CB.

En el futuro, la investigación sobre la relación entre los niveles de cortisol y la respuesta a la CB deberá incorporar técnicas ómicas avanzadas, tales como la genómica, proteómica, metabolómica y transcriptómica. Estas tecnologías permitirán una comprensión más profunda y holística de los mecanismos biológicos subyacentes a la obesidad severa y la reganancia ponderal post-CB.

El uso de técnicas ómicas puede revelar variaciones genéticas que influyen en la producción y regulación del cortisol, así como su interacción con otros factores hormonales y metabólicos. Por ejemplo, estudios de genómica pueden identificar polimorfismos específicos asociados con una mayor predisposición a la reganancia ponderal, mientras que la proteómica y la metabolómica pueden ayudar a mapear los cambios en las vías metabólicas y en la señalización hormonal antes y después de la CB.

Además, es crucial investigar más a fondo la relación entre el cortisol y el tejido adiposo, especialmente el tejido adiposo visceral. El cortisol desempeña un papel significativo en la diferenciación y acumulación de adipocitos, y su exceso puede contribuir a la adiposidad central, una característica muy particular en ciertos tipos de obesidad. La exploración de cómo el cortisol influye en la distribución y función del tejido adiposo mediante técnicas de imagen avanzadas, como la resonancia magnética y la tomografía por emisión de positrones, podría ofrecer nuevas perspectivas sobre su rol en la obesidad y la respuesta a la CB.

9 BIBLIOGRAFÍA

1. Smith KB, Smith MS. Obesity Statistics. *Prim Care Clin Off Pract*. 2016 Mar;43(1):121–35.
2. Wang Y, Beydoun MA, Liang L, Caballero B, Kumanyika SK. Will All Americans Become Overweight or Obese? Estimating the Progression and Cost of the US Obesity Epidemic. *Obesity*. 2008 Oct;16(10):2323–30.
3. Gutiérrez-Fisac JL, Guallar-Castillón P, León-Muñoz LM, Graciani A, Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F. Prevalence of general and abdominal obesity in the adult population of Spain, 2008-2010: the ENRICA study. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes*. 2012 Apr;13(4):388–92.
4. Enrique GG. Prevalencia de sobrepeso y obesidad en España en el informe “The heavy burden of obesity” (OCDE 2019) y en otras fuentes de datos. y en. 2019;9.
5. Gutiérrez-González E, García-Solano M, Pastor-Barriuso R, Fernández De Larrea-Baz N, Rollán-Gordo A, Peñalver-Argüeso B, et al. Socio-geographical disparities of obesity and excess weight in adults in Spain: insights from the ENE-COVID study. *Front Public Health*. 2023 Jul 17;11:1195249.
6. Yemini R, Nesher E, Winkler J, Carmeli I, Azran C, Ben David M, et al. Bariatric surgery in solid organ transplant patients: Long-term follow-up results of outcome, safety, and effect on immunosuppression. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2018 Nov;18(11):2772–80.
7. Sarabu N. Weight and Metabolic Outcomes 12 Years after Gastric Bypass. *N Engl J Med*. 2018 Jan 4;378(1):93–4.
8. Roth AE, Thornley CJ, Blackstone RP. Outcomes in Bariatric and Metabolic Surgery: an Updated 5-Year Review. *Curr Obes Rep*. 2020 Sep;9(3):380–9.
9. Maggard MA, Shugarman LR, Suttorp M, Maglione M, Sugerman HJ, Livingston EH, et al. Meta-Analysis: Surgical Treatment of Obesity. *Ann Intern Med*. 2005 Apr 5;142(7):547.
10. Ciudin A, Fidilio E, Gutiérrez-Carrasquilla L, Caixàs A, Vilarrasa N, Pellitero S, et al. A Clinical-Genetic Score for Predicting Weight Loss after Bariatric Surgery: The OBEGEN Study. *J Pers Med*. 2021 Oct 17;11(10):1040.
11. Fox B, Chen E, Suzo A, Jolles S, Greenberg JA, Campos GM, et al. Dietary and psych predictors of weight loss after gastric bypass. *J Surg Res*. 2015 Aug;197(2):283–90.
12. Contreras JE, Santander C, Court I, Bravo J. Correlation Between Age and Weight Loss after Bariatric Surgery. *Obes Surg*. 2013 Aug;23(8):1286–9.
13. Al-Khyatt W, Ryall R, Leeder P, Ahmed J, Awad S. Predictors of Inadequate Weight Loss After Laparoscopic Gastric Bypass for Morbid Obesity. *Obes Surg*. 2017 Jun;27(6):1446–52.
14. Scozzari G, Passera R, Benvenga R, Toppino M, Morino M. Age as a Long-Term Prognostic Factor in Bariatric Surgery. *Ann Surg*. 2012 Nov;256(5):724–9.
15. Cooper TC, Simmons EB, Webb K, Burns JL, Kushner RF. Trends in Weight Regain Following Roux-en-Y Gastric Bypass (RYGB) Bariatric Surgery. *Obes Surg*. 2015 Aug;25(8):1474–81.
16. King WC, Hinerman AS, Belle SH, Wahed AS, Courcoulas AP. Comparison of the Performance of Common Measures of Weight Regain After Bariatric Surgery for Association With Clinical Outcomes. *JAMA*. 2018 Oct 16;320(15):1560–9.
17. Yanos BR, Saules KK, Schuh LM, Sogg S. Predictors of Lowest Weight and Long-Term Weight Regain Among Roux-en-Y Gastric Bypass Patients. *Obes Surg*. 2015 Aug;25(8):1364–70.
18. Abu Dayyeh BK, Lautz DB, Thompson CC. Gastrojejunal stoma diameter

- predicts weight regain after Roux-en-Y gastric bypass. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2011 Mar;9(3):228–33.
19. Shantavasinkul PC, Omotosho P, Corsino L, Portenier D, Torquati A. Predictors of weight regain in patients who underwent Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Surg Obes Relat Dis.* 2016 Nov;12(9):1640–5.
 20. Nicolau J, Simó R, Sanchís P, Ayala L, Fortuny R, Rivera R, et al. Effects of depressive symptoms on clinical outcomes, inflammatory markers and quality of life after a significant weight loss in a bariatric surgery sample. *Nutr Hosp.* 2017 Feb 1;34(1):81–7.
 21. Livhits M, Mercado C, Yermilov I, Parikh JA, Dutson E, Mehran A, et al. Patient behaviors associated with weight regain after laparoscopic gastric bypass. *Obes Res Clin Pract.* 2011;5(3):e169-266.
 22. Devlin MJ, King WC, Kalarchian MA, Hinerman A, Marcus MD, Yanovski SZ, et al. Eating pathology and associations with long-term changes in weight and quality of life in the longitudinal assessment of bariatric surgery study. *Int J Eat Disord.* 2018 Dec;51(12):1322–30.
 23. Karpińska IA, Kulawik J, Pisarska-Adamczyk M, Wysocki M, Pędziwiatr M, Major P. Is It Possible to Predict Weight Loss After Bariatric Surgery?—External Validation of Predictive Models. *Obes Surg.* 2021 Jul;31(7):2994–3004.
 24. Woods CP, Corrigan M, Gathercole L, Taylor A, Hughes B, Gaoatswe G, et al. Tissue specific regulation of glucocorticoids in severe obesity and the response to significant weight loss following bariatric surgery (BARICORT). *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Apr;100(4):1434–44.
 25. Scaroni C, Albiger NM, Palmieri S, Iacuniello D, Graziadio C, Damiani L, et al. Approach to patients with pseudo-Cushing's states. *Endocr Connect.* 2020 Jan;9(1):R1–13.
 26. Adam TC, Epel ES. Stress, eating and the reward system. *Physiol Behav.* 2007 Jul 24;91(4):449–58.
 27. Dallman MF. Stress-induced obesity and the emotional nervous system. *Trends Endocrinol Metab.* 2010 Mar;21(3):159–65.
 28. Gathercole LL, Lavery GG, Morgan SA, Cooper MS, Sinclair AJ, Tomlinson JW, et al. 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase 1: translational and therapeutic aspects. *Endocr Rev.* 2013 Aug;34(4):525–55.
 29. Janković D, Wolf P, Anderwald CH, Winhofer Y, Promintzer-Schifferl M, Hofer A, et al. Prevalence of endocrine disorders in morbidly obese patients and the effects of bariatric surgery on endocrine and metabolic parameters. *Obes Surg.* 2012 Jan;22(1):62–9.
 30. Tiryakioglu O, Ugurlu S, Yalin S, Yirmibescik S, Caglar E, Yetkin DO, et al. Screening for Cushing's syndrome in obese patients. *Clin Sao Paulo Braz.* 2010;65(1):9–13.
 31. Ness-Abramof R, Nabriski D, Apovian CM, Niven M, Weiss E, Shapiro MS, et al. Overnight dexamethasone suppression test: a reliable screen for Cushing's syndrome in the obese. *Obes Res.* 2002 Dec;10(12):1217–21.
 32. Lindholm J, Juul S, Jørgensen JO, Astrup J, Bjerre P, Feldt-Rasmussen U, et al. Incidence and late prognosis of cushing's syndrome: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Jan;86(1):117–23.
 33. Nieman LK. Cushing's syndrome: update on signs, symptoms and biochemical screening. *Eur J Endocrinol.* 2015 Oct;173(4):M33-38.
 34. Fleseriu M, Auchus R, Bancos I, Ben-Shlomo A, Bertherat J, Biermasz NR, et al. Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update.

- Lancet Diabetes Endocrinol. 2021 Dec;9(12):847–75.
35. Fan K, Wei D, Liu X, He Y, Tian H, Tu R, et al. Negative associations of morning serum cortisol levels with obesity: the Henan rural cohort study. *J Endocrinol Invest*. 2021 Dec;44(12):2581–92.
 36. Qi X, Cui B, Cao M. The Role of Morning Plasma Cortisol in Obesity: A Bidirectional Mendelian Randomization Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Apr 19;107(5):e1954–60.
 37. Schorr M, Lawson EA, Dichtel LE, Klibanski A, Miller KK. Cortisol Measures Across the Weight Spectrum. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Sep;100(9):3313–21.
 38. Holt HB, Wild SH, Postle AD, Zhang J, Koster G, Umpleby M, et al. Cortisol clearance and associations with insulin sensitivity, body fat and fatty liver in middle-aged men. *Diabetologia*. 2007 May;50(5):1024–32.
 39. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, et al. The diagnosis of Cushing’s syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 May;93(5):1526–40.
 40. Liu H, Bravata DM, Cabacchan J, Raff H, Ryzen E. Elevated late-night salivary cortisol levels in elderly male type 2 diabetic veterans. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005 Dec;63(6):642–9.
 41. Williams DM. Clinical Pharmacology of Corticosteroids. *Respir Care*. 2018 Jun;63(6):655–70.
 42. Wood PJ, Barth JH, Freedman DB, Perry L, Sheridan B. Evidence for the low dose dexamethasone suppression test to screen for Cushing’s syndrome--recommendations for a protocol for biochemistry laboratories. *Ann Clin Biochem*. 1997 May;34 (Pt 3):222–9.
 43. Findling JW, Raff H, Aron DC. The low-dose dexamethasone suppression test: a reevaluation in patients with Cushing’s syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Mar;89(3):1222–6.
 44. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing’s syndrome. *Lancet Lond Engl*. 2006 May 13;367(9522):1605–17.
 45. Fassnacht M, Tsagarakis S, Terzolo M, Tabarin A, Sahdev A, Newell-Price J, et al. European Society of Endocrinology clinical practice guidelines on the management of adrenal incidentalomas, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol*. 2023 Jul 20;189(1):G1–42.
 46. Nieman L. Editorial: The dexamethasone-suppressed corticotropin-releasing hormone test for the diagnosis of Cushing’s syndrome: what have we learned in 14 years? *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Aug;92(8):2876–8.
 47. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, Dralle H, Newell-Price J, Sahdev A, et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol*. 2016 Aug;175(2):G1–34.
 48. Direk N, Dekker MJHJ, Luik AI, Kirschbaum C, de Rijke YB, Hofman A, et al. The Very Low-Dose Dexamethasone Suppression Test in the General Population: A Cross-Sectional Study. *PloS One*. 2016;11(10):e0164348.
 49. Pasquali R, Ambrosi B, Armanini D, Cavagnini F, Uberti ED, Del Rio G, et al. Cortisol and ACTH response to oral dexamethasone in obesity and effects of sex, body fat distribution, and dexamethasone concentrations: a dose-response study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Jan;87(1):166–75.
 50. Kapcala LP, Hamilton SM, Meikle AW. Cushing’s disease with ‘normal suppression’ due to decreased dexamethasone clearance. *Arch Intern Med*. 1984 Mar;144(3):636–7.

51. Jessop DS, Dallman MF, Fleming D, Lightman SL. Resistance to Glucocorticoid Feedback in Obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Sep;86(9):4109–14.
52. Yavuz DG, Apaydin T, Gunhan HG, Uygur MM. Assessment of 1 mg Dexamethasone Suppression Test in Patients with Obesity Before Bariatric Surgery. *Obes Surg.* 2020 Dec;30(12):4981–5.
53. Rutters F, Nieuwenhuizen AG, Lemmens SGT, Born JM, Westerterp-Plantenga MS. Hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis functioning in relation to body fat distribution. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010 Jun;72(6):738–43.
54. Lammert A, Nittka S, Otto M, Schneider-Lindner V, Kemmer A, Krämer BK, et al. Performance of the 1 mg dexamethasone suppression test in patients with severe obesity. *Obes Silver Spring Md.* 2016 Apr;24(4):850–5.
55. Reimondo G, Allasino B, Bovio S, Saba L, Ardito A, Angeli A, et al. Pros and cons of dexamethasone suppression test for screening of subclinical Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentalomas. *J Endocrinol Invest.* 2011 Jan;34(1):e1-5.
56. Sahin M, Kebapcilar L, Taslipinar A, Azal O, Ozgurtas T, Corakci A, et al. Comparison of 1 mg and 2 mg overnight dexamethasone suppression tests for the screening of Cushing's syndrome in obese patients. *Intern Med Tokyo Jpn.* 2009;48(1):33–9.
57. Wilkinson CW, Peskind ER, Raskind MA. Decreased Hypothalamic-Pituitary Adrenal Axis Sensitivity to Cortisol Feedback Inhibition in Human Aging. *Neuroendocrinology.* 1997;65(1):79–90.
58. Born J, Ditschuneit I, Schreiber M, Dodt C, Fehm HL. Effects of age and gender on pituitary-adrenocortical responsiveness in humans. *Eur J Endocrinol.* 1995 Jun;132(6):705–11.
59. Tiganescu A, Walker EA, Hardy RS, Mayes AE, Stewart PM. Localization, Age- and Site-Dependent Expression, and Regulation of 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 in Skin. *J Invest Dermatol.* 2011 Jan;131(1):30–6.
60. Le NP, Varadhan R, Fried LP, Cappola AR. Cortisol and Dehydroepiandrosterone Response to Adrenocorticotrophic Hormone and Frailty in Older Women. Newman A, editor. *J Gerontol Ser A.* 2021 Apr 30;76(5):901–5.
61. Manenschijn L, van den Akker ELT, Lamberts SWJ, van Rossum EFC. Clinical features associated with glucocorticoid receptor polymorphisms. An overview. *Ann N Y Acad Sci.* 2009 Oct;1179:179–98.
62. Koper JW, Stolk RP, de Lange P, Huizenga NA, Molijn GJ, Pols HA, et al. Lack of association between five polymorphisms in the human glucocorticoid receptor gene and glucocorticoid resistance. *Hum Genet.* 1997 May;99(5):663–8.
63. Huizenga NA, Koper JW, De Lange P, Pols HA, Stolk RP, Burger H, et al. A polymorphism in the glucocorticoid receptor gene may be associated with and increased sensitivity to glucocorticoids in vivo. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Jan;83(1):144–51.
64. Stevens A, Ray DW, Zeggini E, John S, Richards HL, Griffiths CEM, et al. Glucocorticoid sensitivity is determined by a specific glucocorticoid receptor haplotype. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Feb;89(2):892–7.
65. van Rossum EFC, Koper JW, van den Beld AW, Uitterlinden AG, Arp P, Ester W, et al. Identification of the BclI polymorphism in the glucocorticoid receptor gene: association with sensitivity to glucocorticoids in vivo and body mass index. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003 Nov;59(5):585–92.
66. van den Akker ELT, Russcher H, van Rossum EFC, Brinkmann AO, de Jong FH, Hokken A, et al. Glucocorticoid receptor polymorphism affects transrepression but not transactivation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Jul;91(7):2800–3.

67. van Rossum EFC, Koper JW, Huizenga NATM, Uitterlinden AG, Janssen JAMJL, Brinkmann AO, et al. A polymorphism in the glucocorticoid receptor gene, which decreases sensitivity to glucocorticoids in vivo, is associated with low insulin and cholesterol levels. *Diabetes*. 2002 Oct;51(10):3128–34.
68. Iyer-Bierhoff A, Wieczorek M, Peter SM, Ward D, Bens M, Vettorazzi S, et al. Acetylation-induced proteasomal degradation of the activated glucocorticoid receptor limits hormonal signaling. *iScience*. 2024 Feb;27(2):108943.
69. Meikle AW. Dexamethasone suppression tests: usefulness of simultaneous measurement of plasma cortisol and dexamethasone. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1982 Apr;16(4):401–8.
70. Ueland GÅ, Methlie P, Kellmann R, Bjørgaas M, Åsvold BO, Thorstensen K, et al. Simultaneous assay of cortisol and dexamethasone improved diagnostic accuracy of the dexamethasone suppression test. *Eur J Endocrinol*. 2017 Jun;176(6):705–13.
71. Hawley JM, Owen LJ, Debono M, Newell-Price J, Keevil BG. Development of a rapid liquid chromatography tandem mass spectrometry method for the quantitation of serum dexamethasone and its clinical verification. *Ann Clin Biochem*. 2018 Nov;55(6):665–72.
72. Vogg N, Kurlbaum M, Deutschbein T, Gräsl B, Fassnacht M, Kroiss M. Method-Specific Cortisol and Dexamethasone Thresholds Increase Clinical Specificity of the Dexamethasone Suppression Test for Cushing Syndrome. *Clin Chem*. 2021 Jul 6;67(7):998–1007.
73. Ceccato F, Artusi C, Barbot M, Lizzul L, Pinelli S, Costantini G, et al. Dexamethasone measurement during low-dose suppression test for suspected hypercortisolism: threshold development with and validation. *J Endocrinol Invest*. 2020 Aug;43(8):1105–13.
74. Åsvold BO, Grill V, Thorstensen K, Bjørgaas MR. Association between posttest dexamethasone and cortisol concentrations in the 1 mg overnight dexamethasone suppression test. *Endocr Connect*. 2012 Nov;1(2):62–7.
75. Henley DE, Lightman SL. New insights into corticosteroid-binding globulin and glucocorticoid delivery. *Neuroscience*. 2011 Apr;180:1–8.
76. Verbeeten KC, Ahmet AH. The role of corticosteroid-binding globulin in the evaluation of adrenal insufficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2018 Jan 26;31(2):107–15.
77. Schäfer H, De Villiers J, Sivukhina E, Lewis J, Wande D, Perembe B, et al. Altered Homeostasis of Systemic Glucocorticoids as Related to Obesity, Glucose Tolerance, and Smoking. *Horm Metab Res*. 2012 Sep 18;45(03):245–51.
78. Meyer E, Nenke M, Rankin W, Lewis J, Torpy D. Corticosteroid-Binding Globulin: A Review of Basic and Clinical Advances. *Horm Metab Res*. 2016 May 23;48(06):359–71.
79. Bando H, Miura H, Kitahama S, Nakajima S, Takahashi T, Mihara T, et al. Preoperative Serum Cortisol Level Is Predictive of Weight Loss After Laparoscopic Sleeve Gastrectomy in Men with Severe Obesity but Not Women. *Obes Surg*. 2023 Mar;33(3):851–9.
80. Öztürk D, Keskin M, Koca AO, Bulus H. Can serum basal cortisol values predict successful operations for bariatric surgery patients? *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022 Sep;26(17):6283–9.
81. Muraca E, Oltolini A, Binda A, Pizzi M, Ciardullo S, Manzoni G, et al. Metabolic and Psychological Features are Associated with Weight Loss 12 Months After Sleeve Gastrectomy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021 Jul 13;106(8):e3087–97.
82. Himeno A, Satoh-Asahara N, Usui T, Wada H, Tochiya M, Kono S, et al.

- Salivary cortisol levels are associated with outcomes of weight reduction therapy in obese Japanese patients. *Metabolism*. 2012 Feb;61(2):255–61.
83. Cornejo-Pareja I, Clemente-Postigo M, Tinahones FJ. Metabolic and Endocrine Consequences of Bariatric Surgery. *Front Endocrinol*. 2019 Sep 19;10:626.
 84. Pankevich DE, Teegarden SL, Hedin AD, Jensen CL, Bale TL. Caloric Restriction Experience Reprograms Stress and Orexigenic Pathways and Promotes Binge Eating. *J Neurosci*. 2010 Dec 1;30(48):16399–407.
 85. Morrow J, Gluck M, Lorence M, Flancbaum L, Geliebter A. Night eating status and influence on body weight, body image, hunger, and cortisol pre-and post-Roux-en-Y Gastric Bypass (RYGB) surgery. *Eat Weight Disord - Stud Anorex Bulim Obes*. 2008 Dec;13(4):e96–9.
 86. Valentine AR, Raff H, Liu H, Ballesteros M, Rose JM, Jossart GH, et al. Salivary cortisol increases after bariatric surgery in women. *Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Metab*. 2011 Jul;43(8):587–90.
 87. Manco M, Fernández-Real JM, Valera-Mora ME, Déchaud H, Nanni G, Tondolo V, et al. Massive Weight Loss Decreases Corticosteroid-Binding Globulin Levels and Increases Free Cortisol in Healthy Obese Patients. *Diabetes Care*. 2007 Jun 1;30(6):1494–500.
 88. Humpert PM, Samigullin A, Lindner A, Weihrauch J, Oikonomou D, Metzner C, et al. Impaired dexamethasone resorption in two patients with PSEUDO-CUSHING after bariatric surgery: Implications for immunosuppressive treatment. *Clin Obes [Internet]*. 2020 Oct [cited 2022 Jun 26];10(5). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cob.12383>
 89. Schedl HP. Absorption of steroid hormones from the human small intestine. *J Clin Endocrinol Metab*. 1965 Oct;25(10):1309–16.
 90. McLachlan LA, Chaar BB, Um IS. Pharmacokinetic changes post-bariatric surgery: A scoping review. *Obes Rev [Internet]*. 2020 May [cited 2022 Jul 21];21(5). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/obr.12988>
 91. de Heide LJM, de Boer HHR, van Borren M, Emous M, Aarts E, de Boer H. Pharmacokinetics of Glucocorticoid Replacement Before and After Bariatric Surgery in Patients With Adrenal Insufficiency. *J Endocr Soc*. 2018 Dec 1;2(12):1338–44.
 92. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: *Standards of Care in Diabetes—2023*. *Diabetes Care*. 2023 Jan 1;46(Supplement_1):S19–40.
 93. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018 Sep 1;39(33):3021–104.
 94. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, Kuhlmann DC, Mehra R, Ramar K, et al. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med*. 2017 Mar 15;13(3):479–504.
 95. Reinhold RB. Critical analysis of long term weight loss following gastric bypass. *Surg Gynecol Obstet*. 1982 Sep;155(3):385–94.
 96. on behalf of International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders—European Chapter (IFSO-EC) and European Association for the Study of Obesity (EASO), Fried M, Yumuk V, Oppert JM, Scopinaro N, Torres A, et al. Interdisciplinary European Guidelines on Metabolic and Bariatric Surgery. *Obes Surg*. 2014 Jan;24(1):42–55.
 97. Deuschle M, Gotthardt U, Schweiger U, Weber B, Körner A, Schmider J, et al. With aging in humans the activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal system

- increases and its diurnal amplitude flattens. *Life Sci.* 1997 Oct;61(22):2239–46.
98. Van Den Beld AW, Kaufman JM, Zillikens MC, Lamberts SWJ, Egan JM, Van Der Lely AJ. The physiology of endocrine systems with ageing. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018 Aug;6(8):647–58.
99. Cappola AR, Auchus RJ, El-Hajj Fuleihan G, Handelsman DJ, Kalyani RR, McClung M, et al. Hormones and Aging: An Endocrine Society Scientific Statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023 Jul 14;108(8):1835–74.
100. Nickel F, de la Garza JR, Werthmann FS, Benner L, Tapking C, Karadza E, et al. Predictors of Risk and Success of Obesity Surgery. *Obes Facts.* 2019;12(4):427–39.
101. D'Eusebio C, Boschetti S, Rahimi F, Fanni G, De Francesco A, Toppino M, et al. What predicts the unsuccess of bariatric surgery? An observational retrospective study. *J Endocrinol Invest.* 2021 May;44(5):1021–9.
102. Purnell JQ, Brandon DD, Isabelle LM, Loriaux DL, Samuels MH. Association of 24-Hour Cortisol Production Rates, Cortisol-Binding Globulin, and Plasma-Free Cortisol Levels with Body Composition, Leptin Levels, and Aging in Adult Men and Women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Jan;89(1):281–7.
103. Andrew R, Phillips DI, Walker BR. Obesity and gender influence cortisol secretion and metabolism in man. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 May;83(5):1806–9.
104. Rosmond R, Dallman MF, Björntorp P. Stress-Related Cortisol Secretion in Men: Relationships with Abdominal Obesity and Endocrine, Metabolic and Hemodynamic Abnormalities¹. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Jun;83(6):1853–9.
105. Ljung T, Andersson B, Bengtsson BA, Björntorp P, Mårin P. Inhibition of cortisol secretion by dexamethasone in relation to body fat distribution: a dose-response study. *Obes Res.* 1996 May;4(3):277–82.
106. Duclos M, Gatta B, Corcuff JB, Rashedi M, Pehourcq F, Roger P. Fat distribution in obese women is associated with subtle alterations of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity and sensitivity to glucocorticoids: HPA axis alterations in obesity. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001 Oct;55(4):447–54.
107. Lottenberg SA, Giannella-Neto D, Derendorf H, Rocha M, Bosco A, Carvalho SV, et al. Effect of fat distribution on the pharmacokinetics of cortisol in obesity. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1998 Sep;36(9):501–5.
108. Urwyler SA, Cupa N, Christ-Crain M. Comparison of 1 mg versus 2 mg Dexamethasone Suppression Test in Patients with Obesity. *Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Metab.* 2017 Nov;49(11):854–9.
109. Felšöci M, Schroner Z, Petrovičová J, Lazúrová I. Relationship between type 2 diabetes mellitus and hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Wien Klin Wochenschr.* 2011 Jan;123(1–2):28–33.
110. Berlińska A, Świątkowska-Stodulska R, Sworczak K. Factors Affecting Dexamethasone Suppression Test Results. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2020 Oct;128(10):667–71.
111. Clapp B, Wynn M, Martyn C, Foster C, O'Dell M, Tyroch A. Long term (7 or more years) outcomes of the sleeve gastrectomy: a meta-analysis. *Surg Obes Relat Dis.* 2018 Jun;14(6):741–7.
112. Courcoulas AP, King WC, Belle SH, Berk P, Flum DR, Garcia L, et al. Seven-Year Weight Trajectories and Health Outcomes in the Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery (LABS) Study. *JAMA Surg.* 2018 May 1;153(5):427.
113. El Ansari W, Elhag W. Weight Regain and Insufficient Weight Loss After Bariatric Surgery: Definitions, Prevalence, Mechanisms, Predictors, Prevention and Management Strategies, and Knowledge Gaps—a Scoping Review. *Obes Surg.* 2021 Apr 1;31(4):1755–66.

114. Weigensberg MJ, Toledo-Corral CM, Goran MI. Association between the Metabolic Syndrome and Serum Cortisol in Overweight Latino Youth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Apr;93(4):1372–8.
115. Ward AMV, Fall CHD, Stein CE, Kumaran K, Veena SR, Wood PJ, et al. Cortisol and the metabolic syndrome in South Asians. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003 Apr;58(4):500–5.
116. Sinha R. Role of addiction and stress neurobiology on food intake and obesity. *Biol Psychol.* 2018 Jan;131:5–13.
117. Rask E, Walker BR, Söderberg S, Livingstone DEW, Eliasson M, Johnson O, et al. Tissue-specific changes in peripheral cortisol metabolism in obese women: increased adipose 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Jul;87(7):3330–6.
118. Barton C, March S, Wittert GA. The low dose dexamethasone suppression test: Effect of time of administration and dose. *J Endocrinol Invest.* 2002 Apr;25(4):RC10–2.
119. Huizenga NATM, Koper JW, De Lange P, Pols HAP, Stolk RP, Grobbee DE, et al. Interperson Variability but Intraperson Stability of Baseline Plasma Cortisol Concentrations, and Its Relation to Feedback Sensitivity of the Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis to a Low Dose of Dexamethasone in Elderly Individuals¹. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Jan;83(1):47–54.
120. Bäcklund N, Brattsand G, Israelsson M, Ragnarsson O, Burman P, Edén Engström B, et al. Reference intervals of salivary cortisol and cortisone and their diagnostic accuracy in Cushing’s syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2020 Jun;182(6):569–82.
121. Bäcklund N, Brattsand G, Lundstedt S, Aardal E, Bartuseviciene I, Berinder K, et al. Salivary cortisol and cortisone in diagnosis of Cushing’s syndrome – a comparison of six different analytical methods. *Clin Chem Lab Med CCLM.* 2023 Sep 26;61(10):1780–91.

10 ANEXO

Artículo derivado de la tesi

Casteràs, Anna, Enzamaria Fidilio, Marta Comas, Alba Zabalegui, Vanesa Flores, Marina Giralt, Noelia Díaz-Troyano, Roser Ferrer, Ramon Vilallonga, Andreea Ciudin, and et al. 2024. "Pre-Surgery Cortisol Levels as Biomarker of Evolution after Bariatric Surgery: Weight Loss and Weight Regain" *Journal of Clinical Medicine* 13, no. 17: 5146. <https://doi.org/10.3390/jcm13175146>

