



UNIVERSIDADE DA CORUÑA



MÁSTER EN BIOLOGÍA MOLECULAR, CELULAR Y
GENÉTICA

CURSO 2021-2022

DEPARTAMENTO DE BIOLOGÍA CELULAR Y
MOLECULAR

Memoria del Trabajo de Fin de Máster

**Variación de ácidos biliares totales en pacientes
obesos tras cirugía bariátrica. Correlación con
parámetros antropométricos y bioquímicos**

**Variation of total bile acids in obese patients after
bariatric surgery. Correlation with anthropometric
and biochemical parameters**

**Variación de ácidos biliares totais en pacientes obesos
tras cirurxía bariátrica. Correlación con parámetros
antropométricos e bioquímicos**

Autora: **Noemi Ferrito**

Julio 2022

Noemi Ferrito

Directores:

Susana Sangiao Alvarellos

Manuel Becerra Fernández

Los Drs. Susana Sangiao Alvarellos y Manuel Becerra Fernández, directores de la alumna Dña. Noemi Ferrito, estudiante del Máster de Biología Molecular, Celular y Genética, autorizan la presentación del Trabajo Fin de Máster: “*Variación de ácidos biliares totales en pacientes obesos tras cirugía bariátrica. Correlación con parámetros antropométricos y bioquímicos*” y autorizan su presentación y defensa para que pueda ser juzgado por el tribunal correspondiente el día 22 de Julio de 2022.

A Coruña, a 15 de Julio de 2022.

SANGIAO
ALVARELLO
S SUSANA -
76865514C

Firmado digitalmente
por SANGIAO
ALVARELLOS SUSANA
- 76865514C
Fecha: 2022.07.15
19:12:13 +02'00'

Fdo.: Dra. Susana Sangiao Alvarellos

BECERRA
FERNANDEZ
MANUEL - DNI
32820909R

Firmado digitalmente por BECERRA FERNANDEZ MANUEL - DNI 32820909R
Número de reconocimiento (DNI): e-ES, o=UNIVERSIDAD DE A CORUÑA,
serialNumber=DICES-32820909R, cn=BECERRA FERNANDEZ, givenName=MANUEL,
c=BECERRA FERNANDEZ MANUEL - DNI 32820909R
Fecha: 2022.07.15 19:14:26 +0200'

Fdo.: Dr. Manuel Becerra Fernández

Fdo.: Dña. Noemi Ferrito

Índice

Resumen.....	4
Resumo.....	4
Abstract	5
Abreviaturas	6
1. Introducción.....	7
1.1. Definición de la obesidad	7
1.2. Prevalencia de la obesidad	8
1.3. Tratamientos de la obesidad	9
1.3.1 Cambios en el estilo de vida.....	9
1.3.2 Tratamientos farmacológicos	10
1.3.3. Cirugía bariátrica.....	11
1.4. Ácidos biliares.....	13
1.4.1. ABs ruta de síntesis	14
1.4.2. Función hormonal.....	15
1.4.3. Regulación del metabolismo por los ABs	16
1.4.4. ABs, obesidad y cirugía bariátrica.....	16
1.4.1. La microbiota	17
1.4.2. Microbiota y ABs	19
2. Objetivos	21
3. Material y métodos.....	22
3.1. Sujetos de estudio.....	22
3.2. Toma de datos	22
3.3. Análisis de ácidos biliares totales en suero	23
3.4. Análisis estadístico	23
4. Resultados y discusión	24
4.1. Características antropométricas y bioquímicas	24
4.2. Niveles de ABs circulantes en pacientes obesos y controles.....	27
4.3. Evolución en los niveles de ácidos biliares tras cirugía bariátrica	29
4.4. Correlación lineal entre los ABs y los parámetros bioquímicos	33
5. Conclusiones	36
Bibliografía.....	37

Resumen

La obesidad es una patología multifactorial definida como una acumulación anormal de tejido adiposo en el cuerpo, que incrementa el riesgo de padecer patologías secundarias y cuya prevalencia está en aumento. Entre los tratamientos de la obesidad están los cambios en el estilo de vida (de difícil cumplimiento), fármacos (de escasa eficacia) y la cirugía bariátrica (CB), siendo esta el tratamiento más efectivo. La CB permite cambios metabólicos y fisiológicos que conducen a la pérdida de peso y, en muchos casos, a la remisión de las patologías secundarias asociadas. Entre los factores que se han sugerido que contribuyen al éxito de la CB están los cambios en el patrón y concentración de ácidos biliares (ABs). Sin embargo, cómo cambia la concentración de ABs con la obesidad y a lo largo del tiempo tras la CB es un tema escasamente estudiado, especialmente con perspectiva de género. En este trabajo demostramos que la concentración total de ABs circulantes son mayores en varones normopeso con respecto a mujeres, y que su concentración disminuye con la obesidad mórbida en ambos sexos desapareciendo el dimorfismo sexual. Tras la CB los niveles de ABs circulantes aumentan significativamente al cabo de tres meses. Doce meses después de la CB la concentración de ABs es superior en los pacientes operados con bypass gástrico en Y de Roux (RYGB) con respecto a los pacientes operados con gastrectomía vertical en manga (VSG) y no hay asociaciones claras con los parámetros antropométricos y bioquímicos analizados, lo que conlleva a la necesidad de profundizar el tema en el futuro.

Palabras claves: obesidad, cirugía bariátrica, ácidos biliares, RYGB, VSG.

Resumo

A obesidade é unha patoloxía multifactorial definida como unha acumulación anormal de tecido adiposo no corpo, que incrementa o risco de padecer patoloxías secundarias e cuxa prevalencia está en aumento. Entre os tratamentos da obesidade están os cambios no estilo de vida (de difícil cumprimento), fármacos (de escasa eficacia) e a cirurxía bariátrica (CB), sendo esta o tratamento máis efectivo. A CB permite cambios metabólicos e fisiolóxicos que conducen á perda de peso e, en moitos casos, á remisión das patoloxías secundarias asociadas. Entre os factores que se suxeriron que contribúen ao éxito da CB están os cambios no patrón e concentración de ácidos biliares (ABs). Con todo, como cambia a concentración de ABs coa obesidade e ao longo do tempo tras a CB é un tema escasamente estudado, especialmente con perspectiva de xénero. Neste traballo demostramos que a concentración total de ABs circulantes son maiores en homes normopeso con respecto a mulleres, e que a súa concentración diminúe

coa obesidade mórbida en ambos os sexos desaparecendo o dimorfismo sexual. Tras a CB os niveis de ABs circulantes aumentan significativamente ao cabo de tres meses. Doce meses despois da CB a concentración de ABs é superior nos pacientes operados con baipás gástrico en Y de Roux (RYGB) con respecto aos pacientes operados con gastrectomía vertical en manga (VSG) e non hai asociacións claras cos parámetros antropométricos e bioquímicos analizados, o que leva á necesidade de afondar o tema no futuro.

Palabras claves: obesidade, cirurxía bariátrica, ácidos biliares, RYGB, VSG.

Abstract

Obesity is a multifactorial pathology defined as an abnormal accumulation of adipose tissue in the body, which increases the risk of secondary pathologies and whose prevalence is rising. Among the treatments of obesity there are lifestyle changes (difficult to comply), medicines (of little efficacy) and bariatric surgery (BC), this being the most effective treatment. BC allows metabolic and physiological changes that lead to weight loss and, in many cases, remission of associated secondary pathologies. Among the factors that have been suggested to contribute to the success of CB there are changes in the pattern and concentration of bile acids (BAs). However, how the concentration of BAs changes and evolves with obesity and after BC is little studied, especially depending on gender. In this work we show that the total concentration of circulating BAs is higher in normal weighted men with respect to women, and that this concentration decreases with morbid obesity in both sexes, disappearing sexual dimorphism. After BC, circulating BAs levels increase significantly after three months. Twelve months after BC the concentration of BAs is higher in patients operated with Roux's Y gastric bypass (RYGB) compared to patients operated with vertical sleeve gastrectomy (VSG) and there are no clear associations with the anthropometric and biochemical parameters analysed, which leads to the need to study in more detail the topic in the future.

Keywords: obesity, bariatric surgery, bile acids, RYGB, VSG.

Abreviaturas

3- α HSD: 3- α hidroxisteroide deshidrogenasa

ABs: ácidos biliares

ADN: ácido desoxirribonucleico

ANOVA: análisis de la varianza, de sus siglas en inglés, *Analysis of Variance*

ApoA: apolipoproteína A

BBSH: hidrolasa de sales biliares bacteriana

BSEP: bomba exportadora de sales biliares

CB: cirugía bariátrica

CDCA: ácido quenodesoxicólico

CYP741: citocromo P450 colesterol 7 α -hidrolasa

DM2: diabetes *mellitus* tipo 2

EEM: error estándar de la media

EIMCP: exceso de IMC perdido

EPP: exceso de peso perdido

FXR: receptor X farnesoide

GLP-1: péptido similar al glucagón- tipo1

GPBAR1: receptor 1 de ABs acoplado a proteína G

HbA1c: hemoglobina glucosilada

HOMA-IR: modelo homeostático para evaluar la resistencia a insulina, de sus siglas en inglés, *Homeostasis Model Assesment of Insulin Resistence*

IDL: lipoproteínas de densidad intermedia

IMC: índice de masa corporal

kg/m²: kilogramos/metro al cuadrado

LDL: lipoproteínas de baja densidad

LPS: lipopolisacáridos

mg/dl: miligramo/decilitro

mmol/l: milimoles/litro

MSD: dieta de estilo mediterráneo, por sus siglas en inglés, *Mediterranean-style diet*

nm: nanómetros

OE: objetivos específicos

OG: objetivo general

OMS: Organización Mundial de la Salud

OST: transportador de solutos orgánicos, de sus siglas en inglés, *organic solute transporter*

PYY: péptido tirosina tirosina

RYGB: baipás gástrico en Y de Roux, de sus siglas en inglés, *Roux-en-Y gastric bypass*

SCFAs: de ácidos grasos de cadena corta, por sus siglas en inglés, *short-chain fatty acids*

SLC10A1: miembro 1 de la familia de trasportadores de solutos 10, de sus siglas en inglés, *solute carrier family 10 member 1*

TFM: trabajo de fin de máster

Thio-NAD: tionicotinamida NAD, de sus siglas en inglés, *Thionicotinamide NAD*

UDCA: ácido ursodesoxicólico

VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad

VSG: gastrectomía vertical en manga, de sus siglas en inglés, *vertical sleeve gastrectomy*

μ UI/ml: micro unidades internacionales sobre mililitros.

1. Introducción

1.1. Definición de la obesidad

La obesidad se define como una acumulación anormal de tejido adiposo en el cuerpo (Jastrebof A. et al., 2019). Este exceso de grasa corporal conlleva un aumento en el riesgo de padecer patologías secundarias como: hipertensión arterial, dislipidemia, diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), enfermedad coronaria, vasculopatía cerebral, litiasis vesicular, artropatía, policistosis ovárica, síndrome de apnea del sueño y algunas neoplasias (Bays H. et al., 2006). En las últimas décadas se ha producido un incremento muy rápido de la incidencia de esa patología, tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo, lo que ha llevado a definir esta enfermedad como una auténtica pandemia. La obesidad puede ser considerada una patología multifactorial e inflamatoria de bajo grado, que se debe fundamentalmente a un desbalance entre la ingesta calórica y el gasto energético, pero también puede estar asociada secundariamente a enfermedades genéticas, hipotalámicas y endócrinas (Vallgård S et al., 2017). Una medida de la obesidad se determina mediante el índice de masa corporal (IMC), que se calcula dividiendo el peso por el cuadrado de la estatura: $\text{peso}/\text{altura}^2$ (kg/m^2). El IMC es un método sencillo y ampliamente aceptado que nos permite clasificar la obesidad, pero tiene unas ciertas desventajas, como por ejemplo no dar idea de la distribución de la grasa corporal. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), un IMC de 25 indica sobrepeso y un IMC de 30 o superior indica obesidad (OMS, 2021). En base al IMC se definen varias categorías de peso corporal que se encuentran descritas en la Tabla 1.

Tabla 1. Clasificación del peso corporal en función del IMC según la OMS

CATEGORÍA	IMC (kg/m^2)
Infrapeso	< 18,5
Normopeso	18,5 – 24,9
Sobrepeso	25,0 – 29,9
Obesidad de clase I	30,0 – 34,9
Obesidad de clase II	35,0 – 39,9
Obesidad de clase III u obesidad mórbida	$\geq 40,0$

IMC: índice de masa corporal

1.2. Prevalencia de la obesidad

La tasa de sobrepeso y obesidad se ha duplicado mundialmente desde 1980, tanto que se considera que más del 39 % de adultos mayores de 18 años padece sobrepeso y el 13 % padece obesidad (Said M. A. et al., 2018). Según un artículo de Eurostat del 2019 se estima que el 52,7 % de los adultos padecen sobrepeso, se estima además que más del 35 % de las mujeres en Italia y más del 50 % de hombres padecen sobrepeso. En la Figura 1 podemos ver la proporción de las mujeres y en la Figura 2 la proporción de hombres, que padecen sobrepeso y obesidad en 2019 en Europa, Noruega, Turquía y Serbia.

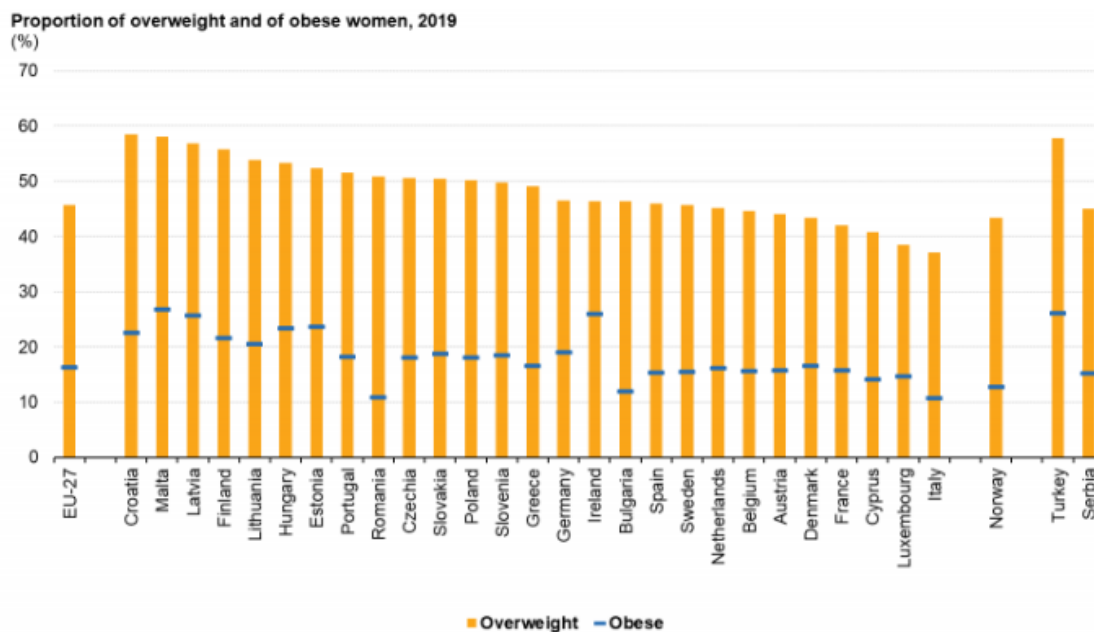


Figura 1. Proporción de mujeres que padecen sobrepeso y obesidad en 2019 en Europa, Noruega, Turquía y Serbia (Eurostat: hlth_ehis_bm1e)

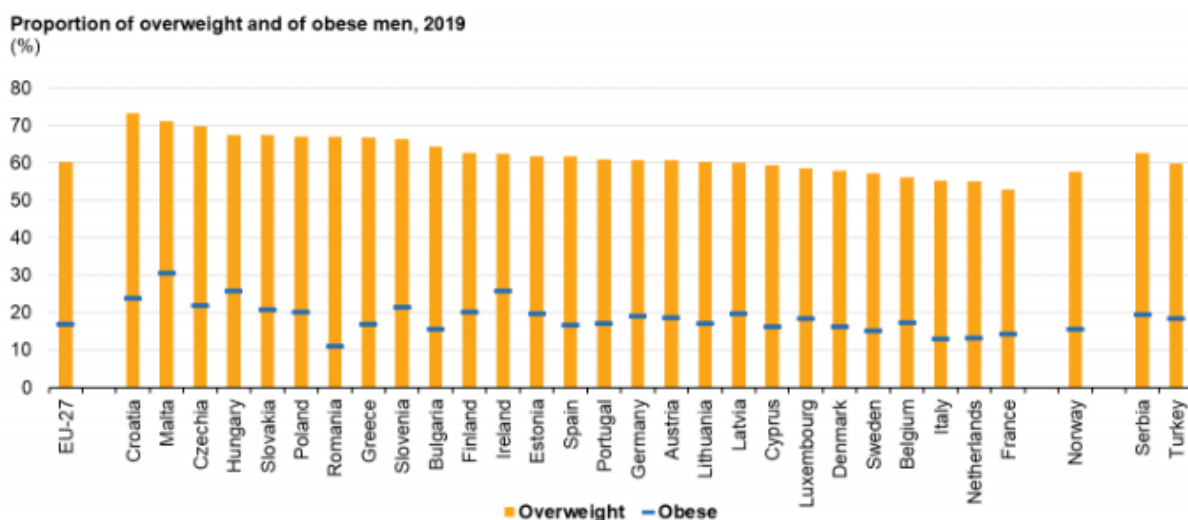


Figura 2. Proporción de hombres que padecen sobrepeso y obesidad en 2019 en Europa, Noruega, Turquía y Serbia (Eurostat: hlth_ehis_bm1e)

Según la Encuesta Europea de la Salud en España en el año 2020 la prevalencia de la obesidad en adultos fue del 16,01 %, un 16,5 % fueron hombres y un 15,5 % fueron mujeres. Según la misma encuesta la prevalencia de sobrepeso subió desde el 32,30 % en 1987 al 37,60 % en 2020 y las diferencias por sexo son muy marcadas, llegando a un 44,9 % en hombres y un 30,6 % en mujeres (INE-MSCBS, Encuesta Europea de Salud en España 2020). Como podemos ver en la Figura 3, en España la tasa de obesidad y sobrepeso en total ha aumentado en gran medida desde 1987 hasta 2020, lo que supone un grave problema.

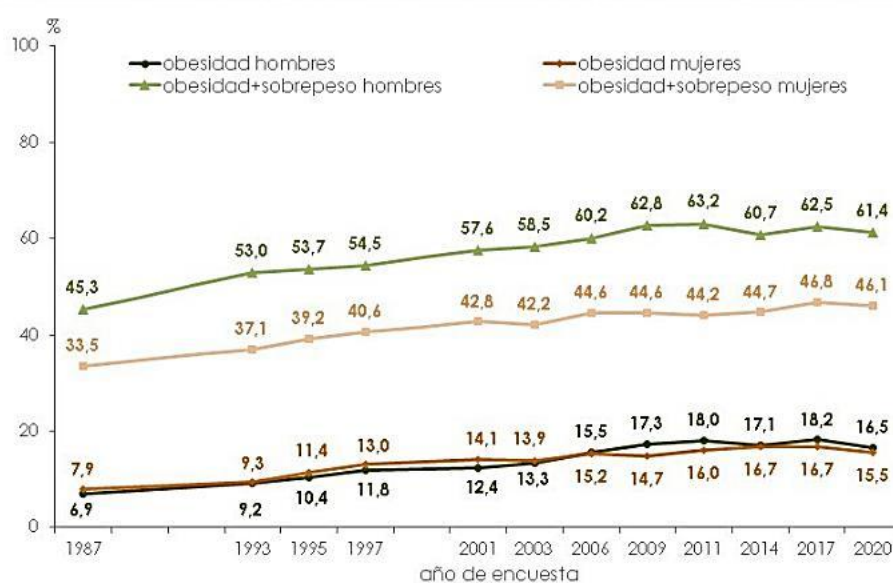


Figura 3. Evolución desde 1987 hasta 2020 de la tasa de obesidad y sobrepeso en la población española (INE-MSCBS, Encuesta Europea de Salud en España 2020).

1.3. Tratamientos de la obesidad

Los tratamientos de la obesidad tienen doble objetivo, por una parte, alcanzar y mantener un peso saludable, y por otra parte mejorar o revertir las patologías secundarias asociadas.

1.3.1 Cambios en el estilo de vida

El primer tratamiento que se propone a los pacientes obesos son cambios en el estilo de vida, es decir modificación de la dieta y la actividad física, ya que un déficit en las kilocalorías ingeridas puede producir una pérdida de peso. Los tres macronutrientes de la dieta primaria son grasas, carbohidratos y proteínas, siendo los primeros los menos saciantes, los más rápidamente absorbidos y los más ricos en calorías. Por lo tanto, eso hace que estos sean los macronutrientes cuyo uso se suele restringir a la hora de intervenir en la pérdida de peso. No obstante dietas bajas en carbohidratos permiten dar resultados muy buenos a la hora de perder peso en las fases iniciales (Nordmann AJ. et al., 2006). Otro método de perder peso es limitando la ingesta de

calorías a través de dietas hipocalóricas o muy hipocalóricas, con una diferencia: las últimas tienen efectos mayores en las fases iniciales, pero las primeras determinan mayores beneficios a largo plazo (Tsai AG. et al., 2006).

Además, la dieta de estilo mediterráneo (MSD de “*Mediterranean-style diet*”), originaria de los países que limitan con el mar Mediterráneo, y que incluye un elevado consumo de vegetales, fruta, trigo y pocas grasas y carnes, parece ser la dieta más completa y saludable. La MSD puede permitir una pérdida de peso de 4,1 kg a 10 kg y provocar efectos beneficiosos contra las enfermedades cardiovasculares al cabo de 1 año (Huo R. et al., 2015).

1.3.2 Tratamientos farmacológicos

Aunque el primer paso sea adoptar hábitos alimenticios más saludables y se aconseje hacer actividad física, las dietas suelen tener efectos a largo plazo muy escasos y, además, la actividad física al principio puede ser un problema debido al exceso de peso corporal. Por lo tanto, se puede optar por asignar medicamentos en paralelo. Los tratamientos farmacológicos se suelen prescribir a los pacientes con IMC mayor de 27 kg/m² con factores de riesgo asociados o a pacientes con IMC mayor de 30 kg/m². No obstante los tratamientos deberían prescribirse de manera discontinua cada tres meses si producen una pérdida de peso inferior al 5 % de la masa corporal en los primeros tres meses (Ruban A. et al., 2019).

Uno de los tratamientos más comunes es el Orlistat, que actúa inhibiendo las lipasas pancreáticas, las cuales degradan las grasas procedentes de la dieta en cadenas de ácidos grasos absorbibles. Eso permite prevenir la absorción de más del 32 % de grasas ingeridas, eliminándolas en las heces. El Orlistat permite además reducir los triglicéridos, el colesterol sistémico y en algunos casos ha producido una disminución de riesgo de padecer DM2. Este medicamento suele tener como efecto secundario problemas gastrointestinales, pero los efectos secundarios graves suelen ser raros (Sumithran P et al., 2014).

Otro medicamento utilizado es la Liraglutida, que es un agonista del receptor del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1). GLP-1 es una hormona anorexigénica secretada por el tracto gastrointestinal en respuesta a la ingesta de glucosa y triglicéridos que actúa suprimiendo el hambre y estimulando la liberación de insulina. Este tratamiento permite disminuir el peso corporal hasta en 7 kg, pero también controla los niveles de colesterol, glucemia y presión arterial. Como efectos secundarios son comunes alteraciones gastrointestinales (Vilsbøll T et al., 2012).

Otro tratamiento que se suele emplear es el Naltrexona/bupropión. El primero es un antagonista de opioides empleados para tratar las dependencias del alcohol y opiáceos y el segundo es un inhibidor de la recaptación de dopamina y noradrenalina, originariamente estudiado como antidepresivo. Estos medicamentos combinados permiten la disminución del hambre, no obstante, su mecanismo de acción no es totalmente conocido. En un estudio se ha demostrado una disminución de peso del 6,1 %, pero el 50 % de los participantes del estudio señalaron como efectos secundarios dolor de cabeza, náuseas y estreñimiento (Greenway FL et al., 2010). Una gran desventaja de los medicamentos citados es que no funcionan en todas las personas que los toman, sus efectos disminuyen con el tiempo y pueden darse efectos secundarios importantes (Tabla 2).

Tabla 2. Medicamentos empleados para tratar la obesidad y su papel funcional.

Medicamento	Papel funcional	Efectos secundarios
Orlistat	Inhibidor de lipasas pancreáticas	Alteraciones gastrointestinales
Liraglutida	Antagonista del receptor de GLP-1	Alteraciones gastrointestinales
Naltrexona/bupropión	Antagonista de opioides/inhibidor de la recaptación de dopamina y noradrenalina	Dolor de cabeza, náuseas, estreñimiento

1.3.3. Cirugía bariátrica

Hoy en día la cirugía bariátrica es el tratamiento más eficaz y duradero incrementándose considerablemente su uso en los últimos años. Es capaz de producir desde el 50 hasta el 70 % de pérdida de peso, pero los mecanismos implicados en la respuesta a estos tratamientos no se han, a día de hoy, identificado por completo; se supone que las causas son multifactoriales, y entre estas destacan la alteración de hormonas implicadas en la sensación del hambre, la restricción de la cantidad de comida que se puede ingerir y la malabsorción de los macronutrientes debido a alteraciones en la conformación del aparato digestivo. Sin embargo, otros factores como los ácidos biliares también podrían estar implicados.

Las técnicas bariátricas más comunes son la gastrectomía vertical en manga (VSG del inglés “*vertical sleeve gastrectomy*”) y el baipás gástrico en Y de Roux (RYGB del inglés “*Roux-en-Y gastric bypass*”).

1.3.3.1. VSG

La gastrectomía vertical en manga es una técnica que elimina el 75-80 % del estómago, por eso se conoce como una técnica restrictiva, no ajustable y no reversible, que consiste en cortar y extraer una parte del estómago (Figura 4). En esta técnica, el estómago se divide con grapas en dos partes de forma vertical, dejando la porción adyacente a la curvatura menor y eliminando la restante, dando lugar a un estómago tubular. La VSG permite una pérdida de peso del 60-70 % al cabo de un año y es un tipo de cirugía sencillo, eficaz y que no requiere largas convalecencias (Cerreto M. et al., 2021).



Figura 4. Representación del estómago tras VSG (Cerreto M. et al., 2021)

La reducción del volumen del estómago permite que el paciente se sienta saciado al introducir una menor cantidad de alimentos y, además, tras la operación ocurren una serie de cambios hormonales que contribuyen a disminuir el hambre, reduciéndose la ingesta y contribuyendo a la pérdida de peso a largo plazo. Entre estas hormonas podemos destacar la grelina, una hormona orexigénica que disminuye su concentración tras la VSG, el péptido tirosina tirosina (PYY) y GLP-1 ambas anorexigénicas, secretadas por las células L enteroendocrinas del tracto gastrointestinal, y cuyas concentraciones aumentan tras la VSG. Entre las contraindicaciones de este tipo de cirugía podemos destacar un incremento del reflujo gastroesofágico (Cerreto M. et al., 2021).

1.3.3.2. RYGB

El baipás gástrico en Y de Roux es un procedimiento de tipo mixto, porque es una técnica tanto restrictiva, ya que reduce considerablemente el tamaño del estómago, como malabsortiva, porque altera el ciclo digestivo para que el intestino absorba menos grasas y azúcares. Consiste en disminuir y restringir la absorción de los alimentos creando un reservorio pequeño a expensas de la curvatura menor del estómago, más una desviación al intestino delgado en Y de Roux (Figura 5). La pequeña cavidad derivada del estómago puede llegar a contener entre 15 y 30 ml y se llama bolsillo gástrico. El estómago descartado y el duodeno no se extraen del paciente, sino que se conectan al yeyuno (Cerreto M. et al., 2021). Por lo tanto, se reducen dos elementos: el tamaño del estómago y el duodeno, el primero permite crear una sensación de

saciedad ante menores cantidades de alimento (como ocurría en la VSG) y el segundo permite disminuir la absorción de nutrientes.



Figura 5. Representación del aparato digestivo tras RYGB (Cerreto M. et al., 2021)

Este tipo de técnica también provoca cambios en la secreción de hormonas gastrointestinales. Dos hormonas intestinales claves que aumentan en las fases postprandiales tras el RYGB son el GLP-1 y el PYY y se supone que el aumento en la sensación de saciedad que se produce tras el RYGB puede ser debido parcialmente a la alteración de estas. En lo que respecta a los cambios en la concentración plasmática de la hormona orexigénica grelina tras el RYGB, hay datos conflictivos: algunos estudios en humanos han demostrado que los niveles de grelina aumentan, otros que disminuyen y otros no encuentran cambios (Akalestou E. et al., 2022).

1.4. Ácidos biliares

Los ácidos biliares (ABs) son surfactantes fisiológicos y moléculas de señalización celular sintetizados en el hígado a partir del colesterol. Son moléculas anfipáticas formadas por un anillo de ciclopentanoperhidrofenantreno tetracíclico que contiene tres anillos de seis unidades, un anillo de cinco unidades, un núcleo esteroidal y una cadena alifática corta lateral. Son derivados estructurales del ácido cólico y se dividen en varios tipos que difieren en su grado y posición de hidroxilación (ver Tabla 3) (Šarenac T. et al., 2018).

Tabla 3. Tipos de ácidos biliares y grado y posición de hidroxilación

Ácido biliar	Hidroxilación
Ácido cólico	3 α , 7 α y 12 α
Ácido Desoxicólico	3 α y 12 α
Ácido Litocólico	3 α
Ácido Híodeoxicólico	3 α y 6 α
Ácido Quenodesoxicólico	3 α y 7 α
Ácido Ursodesoxicólico	3 α y 7 β

Los ABs componen la bilis actuando como detergentes en el intestino delgado, determinando la emulsión de las grasas, permitiendo esto la sucesiva degradación por obra de las lipasas, pero en las últimas dos décadas han ganado visibilidad y notoriedad gracias a su importante papel en la regulación del metabolismo, ya que poseen una función de tipo hormonal a través de su unión a receptores tanto nucleares como de membrana (Browning M. G. et al., 2019).

1.4.1. ABs ruta de síntesis

Hay dos rutas de síntesis de ABs: la ruta clásica o neutra, y la ruta ácida. El 80 % son sintetizados por la vía clásica a partir del colesterol de la dieta en los hepatocitos, donde la enzima limitante citocromo P450 colesterol 7 α -hidrolasa (CYP741), presente en el retículo endoplasmático, controla la síntesis de ABs, regulada a su vez negativamente por los ABs. Una vez formados, los ABs se secretan a través de la bomba exportadora de sales biliares (BSEP) y luego están sujetos a conjugación con glicina y taurina. Una menor cantidad de ácidos biliares se sintetiza por la ruta alternativa o ácida, donde la enzima limitante es la esterol-27 hidrolasa. En el retículo de los hepatocitos el 7 α -hidrocolesterol se transforma en un intermediario, el 27-hidroxicolesterol, que se puede medir en la circulación sistémica como marcador de la actividad de la ruta de síntesis de los ABs (Browning M. G. et al., 2019).

Una vez secretados por los hepatocitos, se almacenan en la vesícula biliar donde su concentración crece 100 veces, y se liberan en la fase postprandial en el intestino proximal delgado, donde llevan a cabo su función de emulsificadores y formación de micelas que permiten la absorción de ácidos grasos y vitaminas lipofílicas. Estos se transportan en el intestino delgado y son activamente absorbidos en la circulación portal gracias al transportador de solutos orgánicos (OST, “*organic solute transporter*”) y transportados nuevamente a los hepatocitos, donde entran gracias al cotransportador de la membrana sinusoidal de los hepatocitos llamado miembro 1 de la familia de transportadores de solutos 10 (SLC10A1), para la sucesiva secreción a través del ciclo enterohepático, ilustrado en la Figura 6 (Chiang J. Y. L. 2013).

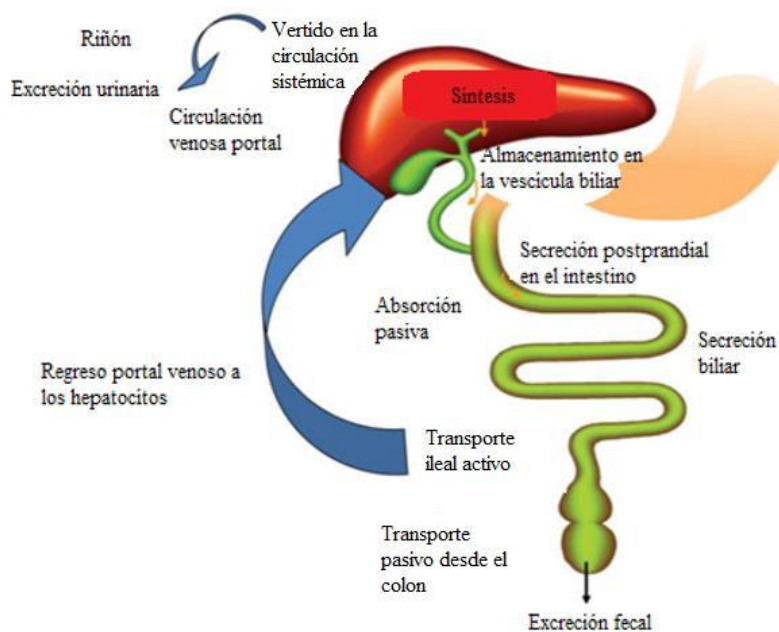


Figura 6. Representación del ciclo enterohepático. Modificada de (Chiang J. Y. L. 2013).

Un ciclo eficiente permite la reabsorción del 95 % de los ABs y una pérdida del 5 % a través de las heces, lo que sirve de mecanismo primario de pérdida del colesterol (Browning M. G. et al., 2019).

La mayoría de los ABs se absorben en el intestino delgado, pero una baja proporción va al colon, donde las bacterias los desconjugan gracias a su hidrolasa de sales biliares bacteriana (BBSH) y los dehidroxilan a ABs secundarios: ácido desoxicólico y litocólico. Dichas bacterias añaden oxidaciones, sulfonaciones y dehidroxilan los ABs para formar una población diversa de tipos de ABs que varían en estructura, función e hidrofobicidad. Un ejemplo de esto es el ácido ursodesoxicólico (UDCA), formado de la epimerización bacteriana del ácido quenodesoxicólico (CDCA) (Charles R. et al., 2019).

1.4.2. Función hormonal

En las fases de ayuno las concentraciones de ABs en el plasma suelen ser bajas y eso conlleva que los receptores no se lleguen a activar, no obstante, en períodos de estrés metabólico y en las fases postprandiales los niveles de ABs aumentan y eso determina que se activen sus receptores.

Aunque no son los únicos, fundamentalmente los ABs ejercen su función de tipo hormonal a través de dos receptores:

1. El receptor 1 de ABs acoplado a proteína G (GPBAR1 o TGR5), un receptor de membrana implicado en el aumento rápido y dosis dependiente de los niveles de adenosín monofosfato cíclico (AMPC). Este receptor está expresado en las células endoteliales sinusoidales, en los monocitos, en las células enteroendocrinas, en el tejido adiposo, en el tejido pancreático y en el tejido nervioso (Sipe L. M. et al., 2020).

2. El receptor X farnesoide (FXR), es de tipo nuclear y tiene un papel clave en la síntesis y transporte de ABs. Además, FXR es un regulador clave del metabolismo de la glucosa, lípidos y aminoácidos. Cuando los ABs se unen a este tipo de receptor cambia su conformación, se libera su correpressor y se une su coactivador, permitiendo la transcripción de una serie de genes (Sipe L. M. et al., 2020).

Aunque la mayoría de ABs pueden unirse a los receptores descritos, la afinidad de las distintas especies de ABs con los diferentes receptores varía. Por ejemplo, FXR es activado mayoritariamente por los ABs primarios, mientras que TGR5 es activado más potentemente por los ABs secundarios. Como hemos dicho, FXR es clave en el metabolismo de los ABs, incluyendo su homeostasis. Así la composición específica de los ABs circulantes proporciona una regulación de fundamental importancia en el sistema homeostático (Sipe L. M. et al., 2020).

1.4.3. Regulación del metabolismo por los ABs

Estudios con ratones mutantes para TGR5, han demostrado que la ruta de señalización de este receptor estimula la secreción de GLP-1, que como ya se ha mencionado, es una hormona que promueve la sensación de saciedad, optimiza la absorción de nutrientes y estimula la secreción de insulina (Kawmata Y. et al., 2003).

En el hígado, la activación de FXR determina una reducción de la síntesis de ABs y secundariamente permite la expresión de una serie de genes que median la síntesis de ácidos grasos libres (Bhatnagar S. et al., 2009). A mayores, FXR permite la expresión de la apolipoproteína B (ApoB), que es la apolipoproteína primaria de los quilomicrones, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) y lipoproteínas de baja densidad LDL (Watanabe M. et al., 2004).

En el intestino, además, los ABs se unen a TGR5, lo que permite regular aspectos fisiológicos asociados al tejido inmunológico asociado a la mucosa intestinal (Sipe L. M. et al., 2020).

1.4.4. ABs, obesidad y cirugía bariátrica

En individuos sanos, los niveles de ABs fluctúan con los ciclos de ayuno y realimentación.

Los ABs aumentan tras la ingesta y especialmente tras una carga de glucosa oral. Dichas respuestas aumentan en individuos sensibles a la insulina y se atenúan en individuos con prediabetes, lo que sugiere una desregulación de las reservas de ácidos biliares y/o regulación intestinal en la resistencia a la insulina (Li Qi et al., 2021).

Actualmente, cada vez hay más evidencias que apoyan la idea de que en la obesidad severa se altera la señalización y el metabolismo de los ABs (Chavez-Talavera O. et al., 2017) sin embargo, hoy en día los resultados continúan siendo discrepantes. En 2011 un estudio sugirió que existía una correlación positiva entre los niveles totales de ABs circulantes y el IMC (Cariou B, et al., 2011). Otro artículo sugiere que los niveles de los ABs circulantes no están influenciados por el peso corporal (De Vuono S. et al., 2019). Pero otros estudios afirman que los niveles de ABs, tanto en ayuno como postprandialmente, son menores en pacientes obesos en comparación con pacientes sanos normopeso (Glicksman C. et al., 2010; Steinert R.E. et al., 2013). Una gran variedad de artículos ha mostrado un incremento en los niveles circulantes totales de ABs tras la cirugía bariátrica. Por ejemplo, estudios en humanos han demostrado que las concentraciones de ABs tanto en ayuno como postprandiales aumentan tras el RYGB (Haluzíková D. et al., 2013; Kaska L, et al., 2016; Albaugh V. L. et al., 2017). Un meta-análisis que revisa 11 artículos diferentes, publicados entre los años 2012 y 2019, encuentra un aumento significativo en los niveles totales de ABs en ayuno después del RYGB al cabo de periodos que varían entre 3 meses y un año (Zhang C. et al., 2021).

Al estudiar grupos de ABs concretos o especies individuales de ABs aparecen resultados discrepantes. Así, por ejemplo, se ha observado que los ABs primarios disminuyen y que los ABs secundarios aumentan seis meses después de la VSG (Belgaumkar A. P. 2016). Sin embargo, Nakatani y colaboradores, han descrito un aumento en los ABs totales, primarios y secundarios 3 meses después de la VSG (Nakatani H. et al., 2009). Además, tal como se puede ver en la revisión llevada a cabo por Sik Yu So y colaboradores en 2020, el RYGB permite un aumento a largo plazo en los niveles de ácido cólico, ácido desoxicólico y quenodesoxicólico. Sin embargo, no se ha demostrado un aumento significativo de estos últimos tras la VSG (Sik Yu So S. et al., 2020). También se ha demostrado que el RYGB determina un aumento de ABs conjugados con glicina y taurina (Ahmad N. N. et al., 2013).

1.4.1. La microbiota

Entre los factores que influyen en la pérdida de peso también se ha sugerido la implicación de la microbiota intestinal, o sea el conjunto de microorganismos que viven en el intestino humano

en una relación de simbiosis tanto de tipo comensal como de mutualismo. Una microbiota intestinal sana aporta beneficios al ser humano, como la degradación de fibras, la producción de ácidos grasos de cadena corta (SCFAs, del inglés “*short-chain fatty acids*”) como propionato, butirato y acetato, y de hormonas (Bibbò S. et al., 2022). En las personas que padecen obesidad ocurren cambios en la composición de la microbiota que consisten en una reducción tanto de la diversidad (medida de la cantidad de especies presentes) como de bacterias con propiedades anti-inflamatorias (como *Akkermansia muciniphila*) u otros efectos beneficiosos (como *Lactobacilli* y *Bifidobacteria*). Además, a menudo ocurre un aumento de las bacterias patógenas (como *Campylobacter* y *Shigella*). Estas alteraciones podrían contribuir a un aumento de las condiciones proinflamatorias de los pacientes obesos, como a la progresión de las desregulaciones metabólicas. Eso puede ocurrir a través de la disminución de los SCFA, que sirven, por ejemplo, para incrementar la lipogénesis del hígado y del tejido adiposo, inhibiendo además la oxidación de los ácidos grasos. Los SCFA además pueden modular la sensación de hambre a través de la secreción de GLP-1 y el PYY. Otro aspecto importante es la modulación del metabolismo de la glucosa y de la sensibilidad a la insulina mediada por los lipopolisacáridos (LPS) de la membrana de las bacterias Gram negativas (Cerreto M. et al., 2021).

La cirugía bariátrica determina cambios en la microbiota debido a la modificación del ambiente intraluminal del intestino. Por lo tanto, uno de los mecanismos por los cuales la cirugía bariátrica provoca la pérdida de peso podría estar relacionado con los cambios que ocurren en la microbiota intestinal. Experimentos en modelos animales han demostrado que ratones libres de gérmenes que reciben la microbiota intestinal de ratones sometidos a RYGB disminuyen su peso y porcentaje de masa grasa corporal (Akalestou E. et al., 2022).

Estudios en humanos han demostrado aumentos en la diversidad de la microbiota intestinal tras el RYGB y la VSG (Chen G. et al., 2020). Se ha demostrado, además, que ambos tipos de cirugía se asocian con un aumento en *Akkermansia muciniphila*, tras el RYGB se produce un aumento en Proteobacterias y también se ha observado una disminución de Gammaproteobacterias tras la VSG (los tres conocidos por sus propiedades benéficas y por la producción de SCFAs) (Leite F. et al., 2020; Chen G. et al., 2020; Akalestou E. et al., 2022). Las diferencias entre ambos tipos de cirugías podrían ser debidas, entre otras cosas, a la exclusión duodenal que se produce en el RYGB (Akalestou E. et al., 2022). A mayores se ha demostrado una disminución de la abundancia relativa de *Escherichia coli* (Lu C. et al., 2020).

El RYGB, que crea una porción ciega de intestino, también se ha asociado a un incremento bacteriano en el intestino delgado. Una desventaja de esto es la respuesta inflamatoria que sigue al sobrecrecimiento microbiano y así la pérdida de la integridad de la barrera intestinal, como la síntesis de citoquinas inflamatorias, que pueden causar una disfunción en la absorción de macro y micronutrientes, que es característica de las técnicas malabsortivas (Ciobârcă D. et al. 2020).

1.4.2. Microbiota y ABs

Como hemos dicho anteriormente, la cirugía bariátrica juega un papel importante en el metabolismo de los ABs y a su vez los ABs regulan la composición de las comunidades microbianas y *viceversa*. La composición de los ABs, a través del ciclo enterohepático, está profundamente influenciada por la composición de las colonias bacterianas y a su vez los ABs tienen un efecto antimicrobiano muy potente (Sipe L. M. et al., 2020).

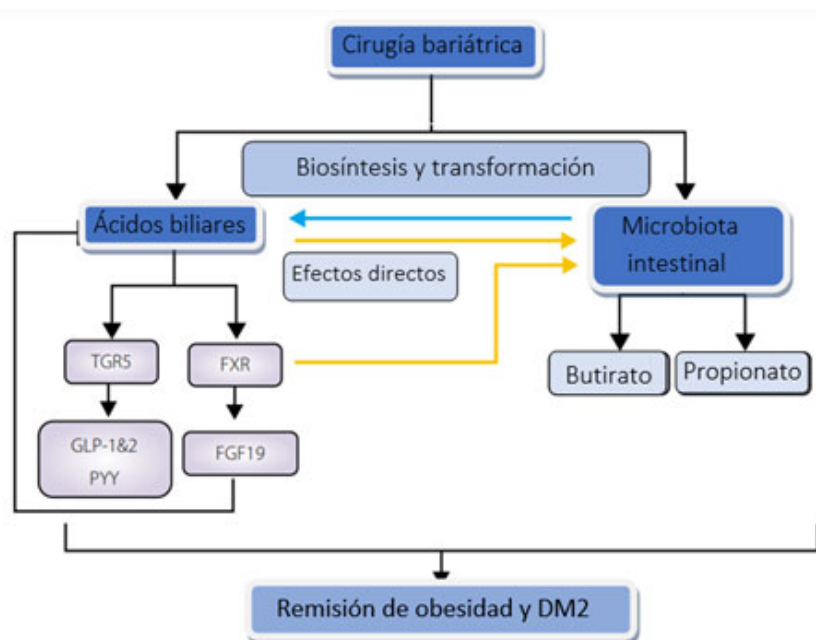


Figura 7. Efectos de la cirugía bariátrica sobre los ABs y la microbiota intestinal y sus interrelaciones. Modificada de (Liu H et al., 2017).

En la Figura 7 se muestra de manera esquemática la relación entre la cirugía bariátrica, la composición de los ABs y la microbiota intestinal. La cirugía bariátrica, como ya se ha mencionado, determina un incremento en los niveles de ABs, a mayores determina un cambio en la microbiota intestinal, la cual produce a su vez SCFAs y juega un papel importante en la modulación de la biosíntesis y biotransformación de los ABs. Estos últimos inhiben el crecimiento bacteriano gracias a su propiedad de detergente sobre la membrana plasmática y la estructura del ADN (Liu H. et al., 2017).

Entre las funciones de las bacterias intestinales están modificar los niveles de hidroxilación de los ABs, por ejemplo, *Clostridium* y *Bacteroides* contienen altos niveles de 7-alfa-hidrolasa, que convierte los ABs primarios en secundarios eliminando la hidroxilación en la posición 7 del carbono alfa. A mayores muchas bacterias poseen hidrolasas de ABs que les confieren resistencia a la actividad antibacteriana de los ABs. Por otro lado, la desconjugación de los ABs los convierte en más hidrofóbicos, disminuyendo así su actividad digestiva y su reabsorción, lo que determina un aumento de su pérdida mediante las heces (Sipe L. M. et al., 2020).

Un estudio del 2021 ha obtenido resultados interesantes a la hora de determinar la correlación entre los ABs y la microbiota intestinal. El estudio se realizó sobre 16 pacientes, de los cuales 8 se sometieron a RYGB y 8 a VSG, y de estos se analizó la microbiota fecal y los niveles de los diferentes tipos de ABs. Demostrándose que en los pacientes que se sometieron a RYGB había una reducción en los niveles de ABs primarios, con la excepción del tauroquenodesoxicolato y del taurocolato. En cuanto a los pacientes que se sometieron a VSG se demostró un aumento en los niveles del ácido quenodesoxicólico sulfato 2, del quenodesoxicolato y del colato sulfato. Con respecto a los ABs secundarios se encontró un aumento general en los pacientes sometidos a RYGB y una disminución en los pacientes operados con VSG. A la hora de analizar la correlación entre la microbiota intestinal y los ABs descritos encontraron que las bacterias *Blautia* y *Veillonella* tenían una correlación positiva con dos especies distintas de ABs (Ocaña-Wilhelmi L. et al., 2021). Otro estudio ha demostrado que *Veillonella*, un comensal conocido por su capacidad de degradación del lactato, crece cuando se suprime la síntesis de ABs tóxicos para ella, cuyos niveles disminuyen tras el RYGB (Loomba R. et al., 2021).

2. Objetivos

El objetivo general (OG) de este trabajo es estudiar el efecto de la obesidad en los niveles totales de ABs circulantes, y su evolución tras la cirugía bariátrica, así como su posible relación con determinados parámetros bioquímicos y antropométricos.

Para desarrollar este OG nos planteamos una serie de objetivos específicos (OE):

- OE1. Comparar las características antropométricas y bioquímicas de pacientes sanos normopeso (grupo control) y pacientes obesos antes de someterse a cirugía bariátrica (CB), y 3, 6 y 12 meses después de la cirugía.
- OE2. Comparar los niveles de ABs circulantes entre controles sanos normopeso y pacientes obesos antes y después de someterse a cirugía bariátrica.
- OE3. Estudiar si existe dimorfismo sexual en los niveles de ABs circulantes.
- OE4. Estudiar si existen diferencias en los niveles de ABs circulantes debidas al tipo de CB a la que se sometieron los pacientes.
- OE5. Estudiar si existe algún tipo de asociación entre los valores de ABs circulantes y ciertos parámetros antropométricos y bioquímicos.

3. Material y métodos

3.1. Sujetos de estudio

Para llevar a cabo este estudio se analizaron muestras de sangre de 273 pacientes obesos que se sometieron a cirugía bariátrica (tanto RYGB como VSG) y 50 voluntarios sanos y normopeso (grupo control). Las muestras fueron previamente recolectadas por el grupo de investigación en el que se llevó a cabo este TFM.

En los pacientes que se sometieron a CB las muestras de sangre se tomaron antes de la CB y 3, 6 y 12 meses después de la misma, sin embargo, muchos de los pacientes obesos que participaron en el estudio a tiempo cero lo abandonaron antes de completar el seguimiento. Para el grupo control se tomaron muestras de sangre en un único punto temporal. Las muestras de sangre se recogieron en ayunas en tubos de suero, posteriormente se centrifugaron y el sobrenadante se guardó a -80 °C hasta su uso.

El estudio se llevó a cabo respetando los principios éticos recogidos en la Declaración de Helsinki, el Convenio de Oviedo sobre Derechos Humanos y Biomedicina, y las Normas de Buena práctica clínica. La confidencialidad de los datos y la información se gestionó de conformidad al Reglamento General de Protección de Datos y la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales. Este TFM forma parte de un proyecto más grande del grupo de investigación en el que se llevó a cabo, y cuenta con el dictamen favorable del Comité de Ética de la Investigación correspondiente. A todos los pacientes se les entregó el consentimiento informado y tras la firma del mismo se procedió a la toma de muestras y la recopilación de datos.

3.2. Toma de datos

Algunos de los parámetros mostrados en este estudio ya estaban analizados o recopilados de la historia clínica de los pacientes antes de la realización de este TFM. Por ello no detallaremos en profundidad como fue el análisis de los mismos. Para todos los pacientes se analizaron/recopilaron datos de: edad, colesterol total (mg/dl), HDL-colesterol (mg/dl), LDL-colesterol (mg/dl), triglicéridos (mg/dl), apolipoproteína A (mg/dl), apolipoproteína B (mg/dl), proteína C reactiva, glucosa, insulina e HOMA-IR (*Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance*), calculado según la ecuación $HOMA-IR = \text{insulina en ayuno } (\mu\text{UI/ml}) \times \text{Glucosa ayuno (mmol/l)} / 22,5$. A mayores, para todos los pacientes se analizó su estatura, peso, IMC y porcentaje de masa grasa corporal y tras la cirugía bariátrica se calculó el exceso de peso

perdido (EPP) y el exceso de IMC perdido (EIMCP). El EPP y el EIMCP se calcularon considerando que existe exceso de IMC cuando el paciente llega o supera los 25 kg/m² y asumiendo que el peso ideal para mujeres y hombres es el obtenido al aplicar las siguientes fórmulas: peso ideal para mujeres = $54.09 + (((\text{altura}-152)/2.54)*1.36)$ y peso ideal para hombres = $61.36 + (((\text{altura}-159.6)/2.54)*1.36)$.

3.3. Análisis de ácidos biliares totales en suero

Para la determinación cuantitativa de los ácidos biliares totales en suero se utilizó un kit enzimático-colorimétrico de la casa comercial *Spinreact* siguiendo las instrucciones de la casa comercial. El principio del método se basa en la cuantificación indirecta de ácidos biliares oxidados en presencia de un sustrato, el Thio-NAD, que gracias a la enzima 3- α hidroxisteroide deshidrogenasa (3- α HSD) y a la presencia de ácidos biliares se convierte en Thio-NADH. De este último se mide la absorbancia a 405 nm en un lector de placas de marca Tecan (modelo Sunrise), obteniendo así, y gracias al uso de un calibrador de concentración conocida, la concentración de ácidos biliares totales en $\mu\text{mol/L}$. Todos los reactivos se mantuvieron a 4 °C, en oscuridad hasta su uso.

3.4. Análisis estadístico

Los análisis estadísticos se llevaron a cabo mediante el uso del programa *R commander* para Windows (versión 4.2.0, RStudio, Boston, MA, USA). Para comprobar si existían diferencias estadísticamente significativas entre dos grupos se usó la prueba t de Student. Para comparar más de dos grupos se usó un ANOVA de una vía seguido de un test *post hoc* Student Newman Keuls. Finalmente, para comprobar si existe correlación entre dos variables se usó el coeficiente de correlación de Pearson. Se consideró que existían diferencias estadísticamente significativas cuando $p < 0,05$.

4. Resultados y discusión

Los ABs son moléculas anfipáticas que facilitan la absorción de grasas de la dieta y vitaminas lipofílicas en el intestino delgado. El interés por los ABs ha ido creciendo ya que también son moléculas de señalización que controlan el gasto de energía y el metabolismo de la glucosa y los lípidos a través de receptores como el FXR y TGR5. Los vínculos entre los ABs, el gasto de energía y la señalización de hormonas gastrointestinales representan objetivos atractivos para la inducción de cambios metabólicos asociados con la CB. Además, factores relacionados con la obesidad, la sensibilidad a la insulina, la dieta y la composición de la dieta se han sugerido como determinantes de la homeostasis de los ABs independientemente de la CB, sin embargo, tanto el efecto de estos factores como de la CB no se comprenden bien en la actualidad (Chavez-Talavera O. et al., 2017; Šarenac T. et al., 2018; Sipe L. M. et al., 2020; Li Qi et al., 2021). Por todo ello, en este trabajo hemos decidido estudiar la concentración de ABs circulantes en una cohorte de pacientes sanos normopeso y de pacientes obesos antes de someterse a CB y 3, 6 y 12 meses después de la misma. También intentamos buscar correlaciones entre los niveles de ABs y determinados factores antropométricos y bioquímicos.

4.1. Características antropométricas y bioquímicas

Las características antropométricas y bioquímicas de la cohorte de pacientes incluidos en este estudio se resumen en la Tabla 4, así como la evolución de los pacientes obesos durante un año tras someterse a CB.

Tal como se puede ver, los pacientes de este estudio fueron mayoritariamente mujeres, puesto que de las 273 personas que componen el grupo de pacientes obesos de la cohorte inicial, 210 fueron mujeres y en el grupo control de 50 pacientes 30 fueron mujeres. 147 pacientes (120 mujeres y 27 hombres) se sometieron a RYGB y 126 (90 mujeres y 36 hombres) se sometieron a VSG. En cuanto a las comorbilidades asociadas a la obesidad presente en los pacientes obesos antes de la CB podemos destacar que 73 padecían DM2, 150 esteatosis hepática, 115 hipertensión arterial y 72 dislipidemia. Todos los pacientes diagnosticados de hipertensión arterial, DM2 e hiperlipidemia se encontraban medicados antes de la CB. Tras la CB, la cantidad de medicación prescrita disminuyó para todos los pacientes, llegando algunos a no tomar ningún tipo de medicación (excepto vitaminas, datos no mostrados).

Tabla 4. Características antropométricas y bioquímicas de la cohorte objeto de estudio

	Controles	Obesos t=0	Obesos t=3	Obesos t=6	Obesos t=12
Sexo (M/H)	30/20	210/63	44/12	62/20	122/35
Peso, kg	68,00±1,94 a	131,23±1,48 b	106,43±3,02 c	94,64±2,44 d	84,04±1,46 e
Edad, años	41,35±1,20 a	48,42±0,57 b	47,12±1,33 b	49,30±1,03 b	48,44±0,78 b
IMC, kg/m²	23,74±0,48 a	49,06±0,47 b	39,33±0,98 c	34,88±0,81 d	31,80±0,78 e
Masa grasa, %	24,84±1,24 a	49,29±0,42 b	45,07±0,98 c	39,32±1,00 d	34,55±0,42 e
Colesterol total, (mg/dl)	198±4,72 a	139,24±2 b	180±4,79 ac	177±5,14 c	182,36±3 ac
HDL-colesterol, (mg/dl)	60±1,80 a	31,31±0 b	41±1,11 c	48±1,24 d	56,09±1 a
LDL-colesterol, (mg/dl)	122±4,17 a	85±1,62 b	114,67±3,94 a	110,01±4,16 a	108±2,75 a
Triglicéridos, (mg/dl)	80±4,39 a	124±4,45 b	117,94±5,53 bc	101,60±3,69 c	90±2,80 a
ApoA, (mg/dl)	172±4,35 a	109±1,47 b	126,29±2,55 c	144,18±3,20 d	159±2,35 e
ApoB, (mg/dl)	105±4,09 a	86±1,63 b	105,92±3,12 a	104,21±3,94 a	99±2,65 a
Proteína C reactiva, (mg/dl)	0,16±0,03 a	0,97±0,05 b	0,70±0,09 c	0,43±0,08 cd	0,20±0,03 ad
HbA1c, %	5,09±0,04 a	5,81±0,06 b	5,80±0,47 ab	5,37±0,09 ab	5,39±0,08 ab
HOMA-IR	0,97±0,13 a	2,08±0,17 b	1,93±0,15 b	1,61±0,14 bc	1,26±0,08 ac

Significación obtenida mediante ANOVA de una vía seguida de un test *post hoc* Student Newman Keuls; letras distintas indican diferencias significativas entre los distintos grupos de investigación. *p* valor <0,05 se considera estadísticamente significativo; t=0: pacientes antes de someterse a CB. t=3: pacientes 3 meses después de someterse a CB. t=6: pacientes 6 meses después de someterse a CB. t=12: pacientes 12 meses después de someterse a CB. HDL-colesterol: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; LDL-colesterol: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; ApoA: apolipoproteína A; ApoB: apolipoproteína B; HbA1c: hemoglobina glucosilada; HOMA-IR: modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina.

Todos los resultados mostrados en la Tabla 4 son datos esperables y ampliamente observados y descritos. Como se puede ver el peso de los pacientes obesos fue notablemente mayor al de los pacientes controles. Tras la CB el peso fue disminuyendo progresivamente, si bien un año después todavía no se habían alcanzado los valores del grupo control. Resultados similares se observaron para el IMC y el % de grasa corporal.

Los valores de colesterol total y LDL-colesterol fueron más altos en los controles que en los obesos antes de operarse, y tres meses después de la CB estos valores ya se normalizaron, permaneciendo estables durante todo el período de estudio. Estos datos podrían parecer contradictorios con la bibliografía existente donde está ampliamente demostrado que los niveles de colesterol total aumentan con la obesidad (Aaseth J. O. et al., 2022). Sin embargo, hay que tener en cuenta que una alta proporción de los pacientes obesos de este estudio presentaban dislipidemia antes de la cirugía y tomaban medicamentos para tratarla. Después de la operación muchos de los pacientes con dislipidemia dejaron de tomar el tratamiento o disminuyeron sus dosis, lo que explica los resultados que se muestran en la Tabla 4. Por su parte los valores de HDL-colesterol disminuyen con la obesidad, y aumentan de manera progresiva tras la CB, recuperándose los valores del grupo control después de 12 meses. Las apolipoproteínas A (ApoA) y B (ApoB) son las proteínas estructurales de las lipoproteínas HDL y LDL, respectivamente y sus valores son consistentes con los resultados obtenidos para el HDL-colesterol y el LDL-colesterol. Con respecto a los valores de triglicéridos se puede observar que son significativamente más altos en los pacientes obesos antes de operarse con respecto a los controles, y que sufren una disminución progresiva tras la CB presentando, a los 12 meses, niveles comparables a los del grupo control (Tabla 4).

La hemoglobina glucosilada (HbA1c) aporta información sobre el nivel promedio de glucosa en sangre de los últimos dos o tres meses, sirviendo para diagnosticar la resistencia a la insulina y la DM. Como podemos ver en la Tabla 4, los niveles de HbA1c fueron superiores en los pacientes obesos comparados a los controles, pero se restauran ya a partir del tercer mes tras la CB. Para este factor, al igual que ya se ha mencionado previamente para los lípidos, hay que tener en cuenta que los pacientes diabéticos que han participado en este estudio estaban medicados. Pero a pesar de ello, y tal como nos muestran los resultados de HOMA-IR, los pacientes obesos presentan mayor resistencia a la insulina que los pacientes controles, resistencia que se va corrigiendo progresivamente tras la CB. Nuevamente, tanto para el caso de la HbA1c y HOMA-IR hay que tener en cuenta que disminuyen sus valores en los pacientes operados a pesar de disminuir la cantidad de medicación antidiabética consumida, lo que demuestra la gran mejora en el control glucémico que presentan estos pacientes y que es de sobra conocida, motivo por el cual a la CB también se la conoce como cirugía metabólica (Cerreto M. et al., 2021).

Tal como se ha mencionado en la introducción, la obesidad se puede considerar como una patología inflamatoria crónica de bajo grado algo que se va normalizando tras la CB tal como reflejan los valores de proteína C reactiva, que es un marcador de inflamación.

4.2. Niveles de ABs circulantes en pacientes obesos y controles

Los niveles de ABs totales circulantes se evaluaron en pacientes controles y obesos antes de la CB, para comprobar si la obesidad afecta a su concentración. Tal como puede verse en la Figura 8, la concentración de ABs circulantes disminuye de manera notable en los pacientes con obesidad.

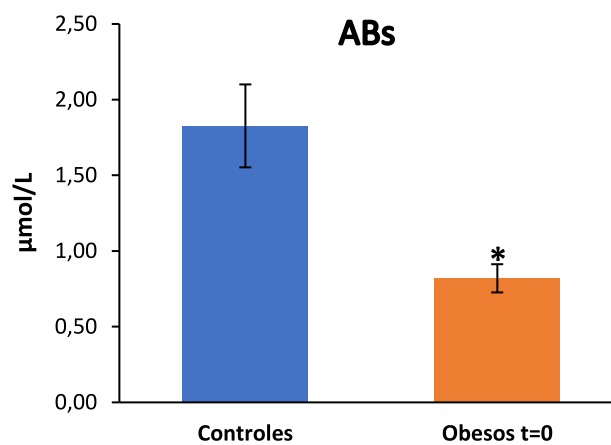


Figura 8. Niveles de ABs totales circulantes en pacientes sanos normopeso (grupo control) y pacientes obesos antes de someterse a CB (obesos t=0). Los datos se presentan como la media \pm EEM. N Controles = 50; N Obesos t=0 = 273. Las diferencias se evaluaron mediante *t de Student*; * indica diferencias significativas entre los dos grupos, $p < 0,05$. CB: cirugía bariátrica; EEM: error estándar de la media.

Los resultados que se pueden encontrar en la bibliografía sobre el efecto de la obesidad en los niveles de ABs circulantes en ayunas son conflictivos. Hay estudios que demuestran resultados similares a los que obtuvimos nosotros, es decir una disminución del nivel de ABs en los pacientes obesos con respecto a controles sanos (Glicksman C et al., 2010; Cariou B. et al., 2011; Steinert R. E. et al., 2013; Albaugh V. et al., 2015; Li Qui et al., 2021). No obstante, hay otros estudios que respaldan lo contrario, evidenciando un aumento de los niveles de ABs circulantes en ayuno en pacientes obesos comparados con los controles sanos normopeso (Haeusler et al., 2015; Chavez-Talavera O. et al., 2017). Entre los distintos factores que podrían explicar estos resultados discrepantes están la edad, el sexo y la resistencia a la insulina, que varios trabajos han asociado con una composición alterada de ácidos biliares, específicamente una mayor abundancia de especies 12α -hidroxiladas. Todos estos factores podrían conducir a una variabilidad interindividual significativa (Albaugh V. et al., 2015).

Con respecto a la existencia de dimorfismo sexual en el nivel de ABs, varios artículos demostraron que los niveles de ABs circulantes totales son más altos en hombres que en mujeres, al igual que la concentración de algunas especies concretas, como el ácido quenodesoxicólico y ursodesoxicólico (Xiang X. et al., 2011; Xie G. et al., 2015; Albaugh V. L. et al., 2017). No obstante, también hay evidencias que avalan lo contrario (Phleps T. et al. 2019), pero estos resultados son minoritarios. Para intentar arrojar algo de luz a este respecto estudiamos si existen diferencias en los niveles de ABs en función del sexo; para ello se procedió a analizar los resultados presentados en la gráfica anterior con perspectiva de género.

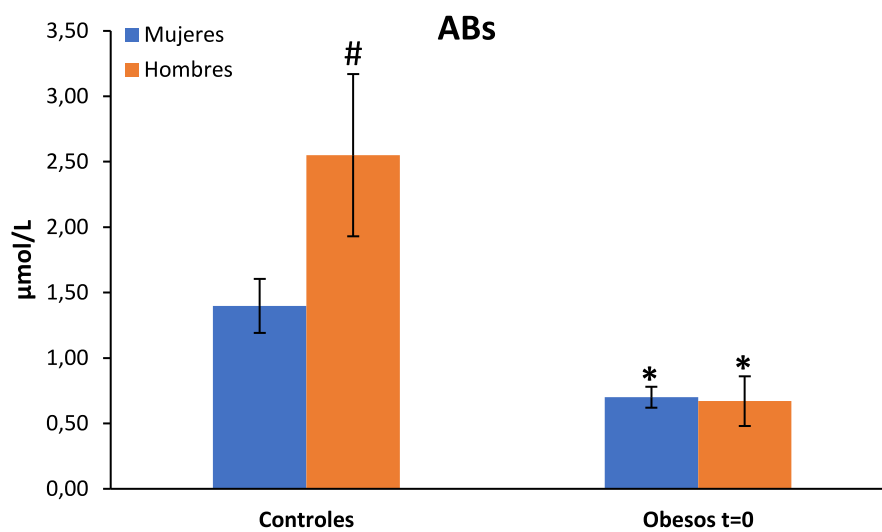


Figura 9. Niveles de ABs totales circulantes separados por sexo en pacientes sanos normopeso (grupo control) y en pacientes obesos antes de someterse a CB (obesos t=0). Los datos están presentados como la media \pm EEM. N Controles mujeres = 30; N Controles hombres = 20; N Obesos t=0 mujeres = 210; N Obesos t=0 hombres = 63. Las diferencias, tanto las debidas al sexo como al peso, se evaluaron mediante *t de Student*; * indica diferencias significativas dentro de cada sexo debidas al peso, mientras que # indica diferencias significativas por el sexo dentro de cada peso, $p < 0,05$. CB: cirugía bariátrica; EEM: error estándar de la media.

Tal como se puede ver en la Figura 9, los niveles de ABs totales circulantes de mujeres y hombres obesos son menores en comparación a los pacientes normopeso. Sin embargo, al evaluar la diferencia entre sexos, solo se observaron diferencias estadísticamente significativas en los pacientes normopeso, donde se observan valores superiores en los hombres, de acuerdo con la mayoría de la bibliografía existente (Xiang X. et al., 2011; Xie G. et al., 2015; Albaugh V. L. et al., 2017). Estos resultados parecen sugerir que la obesidad mórbida provoca descensos más significativos de la concentración de ABs circulantes en hombres que en mujeres, sin embargo más estudios son necesarios, especialmente en cohortes de pacientes con edades, IMCs y sensibilidad a la insulina equiparables.

4.3. Evolución en los niveles de ácidos biliares tras cirugía bariátrica

A continuación, se quiso evaluar la evolución de los ABs totales circulantes en los pacientes obesos tras someterse a CB y si eran equiparables al grupo control. En particular, la investigación se centró en los niveles de ABs totales 3, 6 y 12 meses después de la CB. Los resultados obtenidos se muestran en la Figura 10. En ella se puede observar que ya a partir del tercer mes después de la operación, la concentración de los ABs se vuelve equiparable al valor que presentan los pacientes control y estos valores se mantienen sin cambios estadísticamente significativos durante todo el período de seguimiento, si bien sí se observa una tendencia a aumentar la concentración de ABs al cabo de un año. De hecho, los p valores obtenidos de la comparación de los niveles de ABs entre los 12 meses y los 3 y 6 meses resultan solo ligeramente más altos que 0,05 (0,059 y 0,052 respectivamente). La falta de significación podría ser debida a la alta variabilidad interindividual y al hecho de que tras la CB muchos pacientes dejaron el estudio, disminuyendo considerablemente el N de pacientes en seguimiento. Por lo tanto, sería necesario reclutar más voluntarios para ver si se confirman las tendencias obtenidas o por el contrario desaparecen.

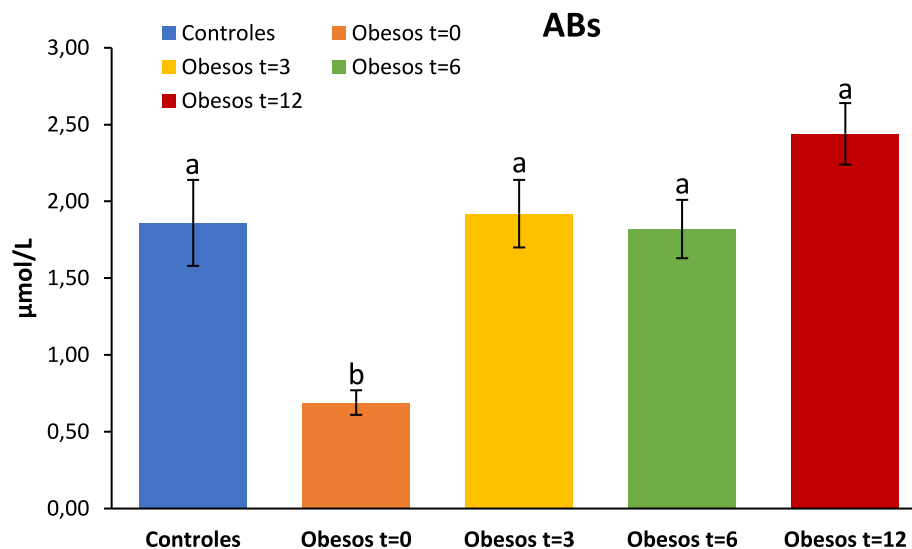


Figura 10. Niveles de ABs totales circulantes de pacientes sanos normopeso (grupo control) y de pacientes obesos antes y 3, 6 y 12 meses después de someterse a CB (obesos t=0, obesos t=3, obesos t=6 y obesos t=12 respectivamente). Los datos se presentan como la media \pm EEM. N Controles = 50; N Obesos t=0 = 273; N Obesos t=3 = 54; N Obesos t=6 = 82; N Obesos t=12 = 157. Las diferencias se evaluaron mediante ANOVA de una vía seguido de un test *post-hoc* Student-Newman-Keuls; letras distintas sobre las barras indican diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos experimentales, $p < 0,05$. CB: cirugía bariátrica; EEM: error estándar de la media.

Los resultados obtenidos son comparables a los obtenidos por otros autores, que demostraron que los niveles de ABs totales circulantes en ayuno aumentaban tras la CB (Haluzíková D. et

al., 2013; Steinert R. E. et al., 2013; Kaska L, et al., 2016; Chen G. et al., 2020; Albaugh V. L. et al., 2017; Zhang C. et al., 2021).

Las razones por las que los niveles de ABs aumentan tras CB aún no se han entendido del todo. Estudios en modelos animales observaron una inhibición en los genes involucrados en la recaptación de ABs a través de la vena portal; otro factor a tener en cuenta es que tras la CB ocurre un reordenamiento de la circulación enterohepática y el transporte de ABs es más rápido. La VSG acelera la motilidad intestinal, lo que permite el transporte de una mayor cantidad de ABs primarios al íleon distal y al intestino grueso, por su parte en el RYGB los ABs se vierten directamente en una parte más baja del intestino delgado (Fouladi F. et al., 2016; Browning M. G. et al., 2019).

En cuanto a un posible dimorfismo sexual en la concentración de ABs tras la CB prácticamente no hay datos al respecto, de hecho, la mayoría de los estudios publicados utilizan datos de hombres y mujeres de manera conjunta (Sik Yu So S. et al., 2020) por lo tanto, se quiso evaluar la evolución de los ABs totales circulantes con perspectiva de género, para ello los resultados anteriores se desglosaron en función del sexo, tal como puede verse en la Figura 11.

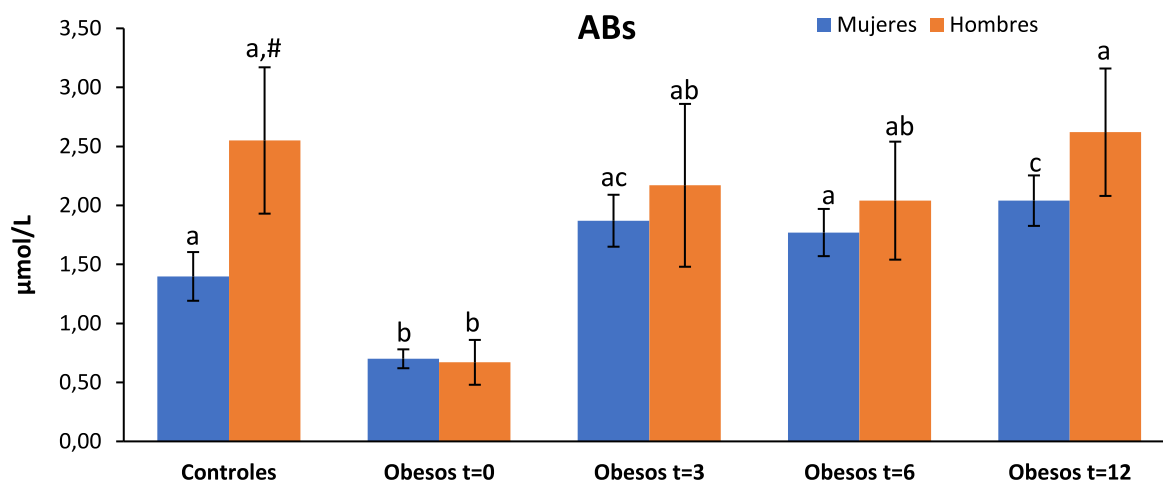


Figura 11. Niveles de ABs totales circulantes separados por sexo en pacientes sanos normopeso (grupo control) y en pacientes obesos antes y 3, 6 y 12 meses después de someterse a CB (obesos t=0, obesos t=3, obesos t=6 y obesos t=12 respectivamente). Los datos se presentan como la media ± EEM. N Controles mujeres = 30; N Controles hombres = 20; N Obesos t=0 mujeres = 210; N Obesos t=0 hombres = 63; N Obesos t=3 mujeres = 44; N Obesos t=3 hombres = 12; N Obesos t=6 mujeres = 62; N Obesos t=6 hombres = 20; N Obesos t=12 mujeres = 122; N Obesos t=12 hombres = 35. Las diferencias entre los distintos grupos dentro de cada sexo se evaluaron mediante ANOVA de una vía seguido de un test *post-hoc* Student-Newman-Keuls; las diferencias entre los sexos dentro de los distintos grupos se evaluaron mediante *t de Student*. # indica diferencias significativas por el sexo dentro de cada grupo. Letras distintas sobre las barras indican diferencias estadísticamente significativas entre los grupos dentro de cada sexo, $p < 0,05$. CB: cirugía bariátrica; EEM: error estándar de la media

Tal como ya se ha comentado, observamos que en pacientes normopeso hay mayores concentraciones de ABs en hombres que en mujeres, sin embargo, este patrón desaparece con la obesidad y no se recupera tras la CB en ninguno de los puntos de estudio. Sin embargo, si nos fijamos separadamente en los valores de ABs para cada sexo, en mujeres, a partir de los 3 meses el nivel de ABs se vuelve comparable al nivel de ABs en el grupo control y al cabo de 12 meses los supera, sin embargo, en hombres, si bien se produce un descenso con la obesidad y una recuperación tras la CB, nunca se llegan a superar los valores de los pacientes normopeso. De nuevo, podemos asumir que aumentando el tamaño muestral podríamos observar más diferencias, especialmente en hombres, donde en algunos grupos el número de participantes es muy bajo.

Debido a la existencia de varias evidencias científicas sugiriendo un incremento mayor de ABs tras el RYGB en comparación con VSG (Nemati R. et al., 2018; Browning M. G. et al., 2019; Zhang C. et al., 2021), quisimos evaluar si en nuestros pacientes existía una diferencia en la evolución de la concentración de ABs tras la operación, en función del tipo de CB al que se sometieron.

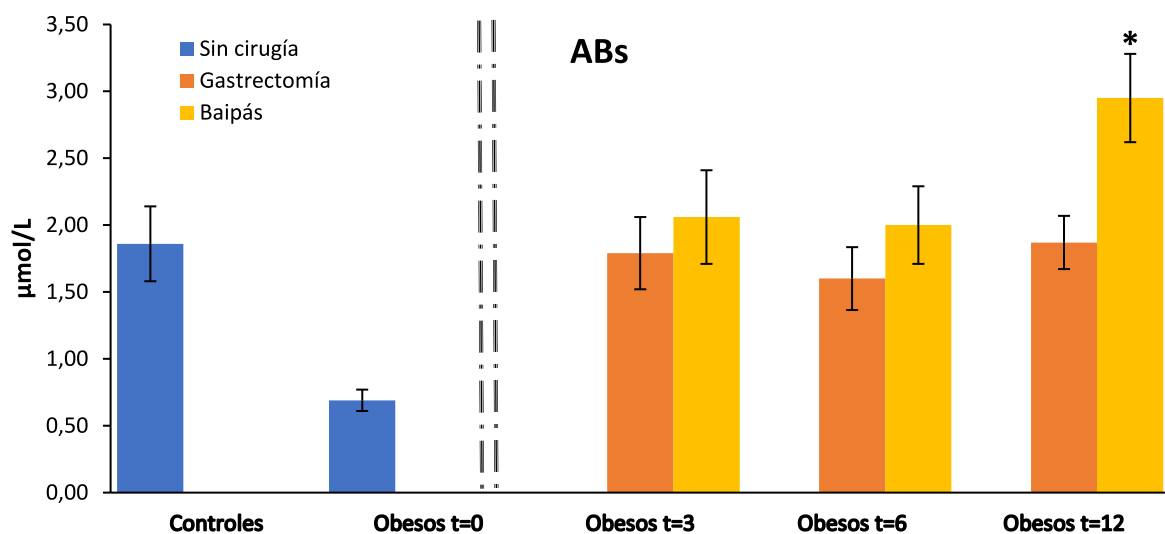


Figura 12. Niveles de ABs totales circulantes sin separar por sexo, pero agrupados por tipo de CB (gastrectomía o baipás) de pacientes obesos 3, 6 y 12 meses después de someterse a CB (obesos t=3, obesos t=6, obesos t=12) (también se muestran los datos de ABs para pacientes controles y obesos ya mostrados en figuras anteriores simplemente a modo informativo). Los datos están presentados como la media \pm EEM. N Obesos t=3 baipás = 29; N Obesos t=3 gastrectomía = 27; N Obesos t=6 baipás = 48; N Obesos t=6 gastrectomía = 34; N Obesos t=12 baipás = 78; N Obesos t=12 gastrectomía = 77. Las diferencias a lo largo del tiempo dentro de cada tipo de CB se evaluaron mediante ANOVA de una vía; las diferencias entre los tipos de CB dentro de cada punto temporal se evaluaron mediante *t* de Student. * indica diferencias estadísticamente significativas entre los tipos de CB dentro de cada punto temporal, $p < 0,05$. CB: cirugía bariátrica; EEM: error estándar de la media.

Tal como se puede observar en la Figura 12, ambos tipos de cirugía provocaron un incremento significativo en la concentración de ABs circulantes, pero al cabo de 12 meses el incremento fue superior en los pacientes sometidos a baipás gástrico, lo que coincide con estudios previos (Fouladi F. et al., 2016; Sik Yu So S. et al., 2020). Sin embargo, el incremento observado en

los pacientes sometidos a VSG es más controvertido. Si bien algunos artículos muestran cambios similares a los obtenidos en este trabajo, mayoritariamente no se encuentran diferencias significativas tras la CB (Fouladi F. et al., 2016; Sik Yu So S. et al., 2020).

Los cambios en la anatomía del sistema digestivo característicos del RYGB podrían explicar el mayor aumento que presentan estos pacientes en los valores de ABs en comparación con aquellos operados por VSG. Podría ser probable, además, que la malabsorción de lípidos causada por el RYGB, conlleve a un aumento adaptativo de la síntesis de ABs, para compensar la elevada cantidad de ABs que no son reabsorbidos por el ciclo enterohepático (Browing M. G. et al., 2019). Entre otros factores, la microbiota también podría jugar un papel clave en la diferencia en los niveles de ABs que se alcanzan tras el RYGB y la VSG. En una revisión de Josianne y colaboradores, se evidencian cambios más profundos en la microbiota de los pacientes que se sometieron a RYGB, en comparación con los que se sometieron a VSG (Josianne C. et al., 2019).

Para comprobar si existen diferencias en base al sexo en los dos tipos de CB, se procedió a analizar los resultados con perspectiva de género (Figura 13).

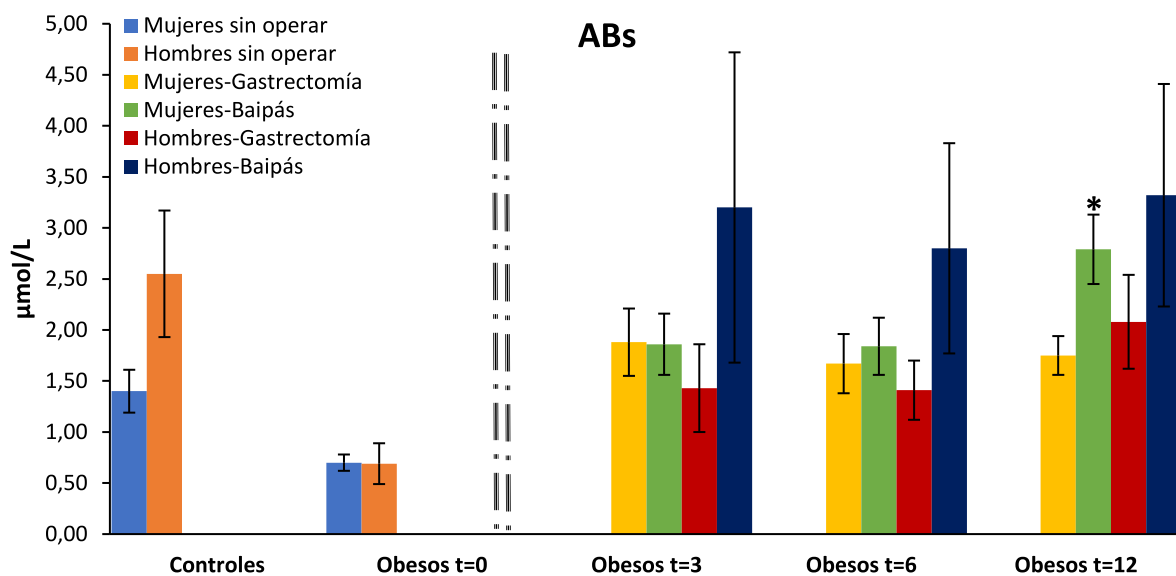


Figura 13. Niveles de ABs totales circulantes agrupados por sexo y tipo de CB (gastrectomía o baipás) de pacientes obesos 3, 6 y 12 meses después de someterse a CB (obesos t=3, obesos t=6, y obesos t=12 respectivamente), (también se muestran los datos de ABs para pacientes controles y obesos ya mostrados en figuras anteriores simplemente a modo informativo). Los datos se muestran como la media \pm EEM. N Obesos t=3 baipás mujeres = 24; N Obesos t=3 baipás hombres = 5; N Obesos t=3 gastrectomía mujeres = 20; N Obesos t=3 gastrectomía hombres = 7; N Obesos t=6 baipás mujeres = 39; N Obesos t=6 baipás hombres = 9; N Obesos t=6 gastrectomía mujeres = 23; N Obesos t=6 gastrectomía hombres = 11; N Obesos t=12 baipás mujeres = 66; N Obesos t=12 baipás hombres = 14; N Obesos t=12 gastrectomía mujeres = 56; N Obesos t=12 gastrectomía hombres = 21. Las diferencias a lo largo del tiempo dentro de cada sexo y tipo de cirugía se evaluaron con un ANOVA de una vía, y en cada punto temporal tras la CB y para cada sexo y tipo de cirugía se evaluaron con una t de *Student*, * indica diferencias estadísticamente significativas entre los tipos de CB dentro de cada sexo y punto temporal, $p < 0.05$. CB: cirugía bariátrica; EEM: error estándar de la media.

Cuando dividimos los resultados en función del sexo y el tipo de cirugía, observamos que solo hay diferencias estadísticamente significativas a los 12 meses en las mujeres, resultando significativamente mayor la concentración de ABs en aquellas que se sometieron a RYGB. En cuanto a los hombres que se sometieron a RYBG podemos observar que siempre hay una tendencia a presentar valores mayores que los que se sometieron a VSG, si bien las diferencias no son estadísticamente significativas, probablemente debido al tamaño muestral tan pequeño que tenemos (entre 5 y 14 individuos).

4.4. Correlación lineal entre los ABs y los parámetros bioquímicos

A continuación, quisimos comprobar si existía algún tipo de correlación entre los niveles de ABs totales circulantes de los pacientes normopeso y de los pacientes obesos antes y después de la CB con determinados parámetros antropométricos (edad, peso, IMC, porcentaje masa grasa, pérdida de porcentaje de masa grasa, exceso de peso perdido, exceso de IMC perdido) y bioquímicos (colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, triglicéridos, ApoA, ApoB, proteína C reactiva, HbA1c y HOMA-IR). Los resultados están resumidos en las Tablas 5 y 6.

Tabla 5. Valores de correlaciones lineales de Pearson y sus correspondientes *p* valores entre los niveles de ABs y distintos parámetros antropométricos

ABs	Edad	Peso (kg)	Pérdida de peso	IMC (kg/m ²)	Pérdida de IMC	% Masa Grasa	Pérdida de masa grasa	EPP	EIMCP
Controles	0,0724	0,1487		0,1199		-0,2188			
<i>p</i> valor	0,6173	0,3130		0,4169		0,1640			
Obesos t=0	-0,0254	-0,0696		-0,0341		0,0779			
<i>p</i> valor	0,6763	0,2518		0,5753		0,2751			
Obesos t=3	0,0711	-0,2790	0,0887	-0,2386	0,0597	-0,2928	-0,1626	0,2207	0,2419
<i>p</i> valor	0,6028	0,0411*	0,5237	0,0823	0,6683	0,0412*	0,3661	0,1122	0,0810
Obesos t=6	-0,0586	0,0221	-0,0056	-0,0284	0,0526	-0,0900	-0,1542	-0,0095	0,0225
<i>p</i> valor	0,6010	0,8517	0,9623	0,8099	0,6563	0,4757	0,2902	0,9359	0,8492
Obesos t=12	0,0127	-0,0935	-0,1146	-0,0998	-0,0933	-0,1039	-0,1002	0,1651	0,1187
<i>p</i> valor	0,8749	0,2700	0,1761	0,2391	0,2709	0,2470	0,3393	0,0504	0,1610

EPP: Exceso de peso perdido. EIMCP: exceso de IMC perdido. t=0: pacientes antes de someterse a CB. t=3: pacientes 3 meses después de someterse a CB. t=6: pacientes 6 meses después de someterse a CB. t=12: pacientes 12 meses después de someterse a CB. * para *p* valor <0,05

Con respecto a una posible correlación entre los parámetros antropométricos y la concentración de ABs circulantes, no se observan asociaciones destacables. Únicamente se observa una

correlación lineal negativa 3 meses después de la CB entre el peso y el % de masa grasa y los ABs. Debido a lo mencionado a lo largo del trabajo, ese resultado podría resultar inesperado (Albaugh V. L. et al., 2017).

En la tabla 6 se presentan los valores de las correlaciones lineales de Pearson y sus correspondientes *p* valores entre la concentración de los ABs y una serie de parámetros bioquímicos, sin embargo, y al igual que para las correlaciones con los parámetros antropométricos, no se observaron asociaciones claras, ni con los valores de distintas partículas lipídicas ni con parámetros relacionados con la sensibilidad a la insulina, tal como previamente habían sugerido otros autores (Chen Y. et al., 2019; De Vuono S. et al., 2019; Jomard A. et al., 2019; Ocaña-Wilhelmi L. et al., 2021; Aaseth J. O. et al., 2022). Como ya se ha mencionado, creemos imprescindible aumentar el tamaño muestral, y, además, para tener resultados más precisos debemos corregir nuestros resultados en función de otros parámetros como el tipo de medicación que toman los pacientes, la edad y el sexo.

Tabla 6. Valores de correlaciones lineales de Pearson y sus correspondientes *p* valores entre los niveles de ABs y parámetros bioquímicos

ABs	Colesterol	HDL-colesterol	LDL-colesterol	Triglicéridos	Apo A	Apo B	Proteína C reactiva	HbA1c	HOMA-IR
controles	0,0965	-0,0724	0,1511	-0,1407	-0,0626	-0,0019	-0,0606	-0,0003	0,2241
<i>p</i> valor	0,5141	0,6323	0,3160	0,3403	0,6759	0,9897	0,6858	0,9987	0,1257
Obesos t=0	0,0850	0,1956	0,0097	0,0098	0,0306	0,1359	-0,0498	0,0438	-0,0380
<i>p</i> valor	0,1771	0,1675	0,9503	0,8759	0,6289	0,0313*	0,4593	0,5661	0,5567
Obesos t=3	0,0893	0,1941	-0,0089	0,2259	0,2641	0,1131	-0,1713	-0,0728	-0,0264
<i>p</i> valor	0,5167	0,1556	0,9489	0,0972	0,0514	0,4111	0,2112	0,6385	0,8514
Obesos t=6	0,0048	-0,1035	0,0180	0,0738	-0,1962	0,0278	-0,1001	0,0760	0,2358
<i>p</i> valor	0,9668	0,3770	0,8784	0,5262	0,1035	0,8192	0,4097	0,5740	0,0446*
Obesos t=12	-0,1326	0,0766	-0,1712	-0,0156	0,0566	-0,1597	0,0960	-0,1071	0,0200
<i>p</i> valor	0,1144	0,3734	0,0455*	0,8533	0,5288	0,0741	0,2908	0,2966	0,8145

t=0: pacientes antes de someterse a CB. t=3: pacientes 3 meses después de someterse a CB. t=6: pacientes 6 meses después de someterse a CB. t=12: pacientes 12 meses después de someterse a CB. Colesterol: colesterol total; HDL-colesterol: lipoproteínas de alta densidad; LDL-colesterol: lipoproteínas de baja densidad; ApoA: apolipoproteína A; ApoB: apolipoproteína B; HbA1c: Hemoglobina glucosilada; HOMA-IR: modelo homeostático para evaluar la resistencia a insulina; * para *p* valor <0,05.

Para finalizar queremos destacar que este trabajo posee una serie de fortalezas y debilidades. En cuanto a las primeras, destacar que este trabajo ha sido llevado a cabo con perspectiva de género, algo no habitual en este tipo de estudios. Además, hemos analizado y comparado datos de pacientes normopeso (controles) y pacientes obesos antes y después de someterse a CB, permitiendo ver su evolución a lo largo de distintos puntos temporales. Una debilidad de este estudio es que la proporción entre hombres y mujeres está muy descompensada, teniendo muy pocos datos para los hombres, especialmente en seguimiento. Además, los resultados obtenidos no están corregidos por el tipo de medicación que tomaban los pacientes, y que no sabemos hasta qué punto puede alterar la concentración de ABs. Además, tampoco se han analizado especies individuales de ABs, y no sólo es importante la cantidad total de ABs sino también qué especies forman el conjunto total y en qué porcentaje contribuye cada una de ellas. Una perspectiva para el futuro, por lo tanto, sería ampliar la cohorte de estudio especialmente en hombres y además analizar especies individuales de ABs.

5. Conclusiones

Una vez analizados y discutidos los resultados obtenidos en este TFM, las conclusiones obtenidas son las siguientes:

- C1. La CB resultó altamente efectiva tanto en la reducción del peso corporal como en el control del perfil metabólico, tal como se puede ver por el peso obtenido y la mejora en la dislipidemia y en el control glucémico.
- C2. La obesidad conlleva a una disminución de la concentración de ABs circulantes que se normaliza tras la CB.
- C3. Existe un dimorfismo sexual en la concentración de ABs circulantes en pacientes normopeso con valores superiores en los hombres. Este dimorfismo desaparece con la obesidad y no se recupera tras la CB.
- C4. Un año después de la CB existen diferencias en los niveles de ABs circulantes en función del tipo de cirugía, con valores más altos en aquellos pacientes que se sometieron a RYGB.
- C5. No se encontraron asociaciones claras entre los valores de ABs circulantes y los parámetros antropométricos y bioquímicos analizados.

Bibliografía

- Aaseth, Jan O., Helge Rootwelt, Kjetil Retterstøl, Knut Hestad, y Per G. Farup. «Circulating Lipoproteins in Subjects with Morbid Obesity Undergoing Bariatric Surgery with Gastric Bypass or Sleeve Gastrectomy». *Nutrients* 14, n.º 12 (8 de junio de 2022): 2381.
- Akalestou, Elina, Alexander D Miras, Guy A Rutter, y Carel W le Roux. «Mechanisms of Weight Loss After Obesity Surgery». *Endocrine Reviews* 43, n. o 1 (12 de enero de 2022): 19-34.
- Ahmad, N N, A Pflazer, y L M Kaplan. «Roux-En-Y Gastric Bypass Normalizes the Blunted Postprandial Bile Acid Excursion Associated with Obesity». *International Journal of Obesity* 37, n.º 12 (diciembre de 2013): 1553-59.
- Albaugh, Vance L., Charles Robb Flynn, Steven Cai, Yi Xiao, Robyn A. Tamboli, y Naji N. Abumrad. «Early Increases in Bile Acids Post Roux-En-Y Gastric Bypass Are Driven by Insulin-Sensitizing, Secondary Bile Acids». *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 100, n.º 9 (septiembre de 2015): E1225-33.
- Albaugh, Vance L., Babak Banan, Hana Ajouz, Naji N. Abumrad, y Charles R. Flynn. «Bile Acids and Bariatric Surgery». *Molecular Aspects of Medicine* 56 (agosto de 2017): 75-89.
- Bays, Harold, y Christie Ballantyne. «Adiposopathy: Why Do Adiposity and Obesity Cause Metabolic Disease?» *Future Lipidology* 1, n.º 4 (1 de agosto de 2006): 389-420.
- Belgaumkar, Ajay P., Royce P. Vincent, Kirstin A. Carswell, Robin D. Hughes, Jamie Alaghband-Zadeh, Ragai R. Mitry, Carel W. le Roux, y Ameet G. Patel. «Changes in Bile Acid Profile After Laparoscopic Sleeve Gastrectomy Are Associated with Improvements in Metabolic Profile and Fatty Liver Disease». *Obesity Surgery* 26, n.º 6 (junio de 2016): 1195-1202.
- Bhatnagar, Sushant, Holly A. Damron, y F. Bradley Hillgartner. «Fibroblast Growth Factor-19, a Novel Factor That Inhibits Hepatic Fatty Acid Synthesis». *Journal of Biological Chemistry* 284, n.º 15 (abril de 2009): 10023-33.
- Bibbò, Stefano, Gianluca Ianiro, Federica Giambò, Carlo Romano Settanni, Giovanni Cammarota, y Antonio Gasbarrini. «Role of Gut Microbiome on Immunotherapy Efficacy in Melanoma». *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 18, n.º 3 (31 de mayo de 2022): 1926759.
- Browning, Matthew G., Bernardo M. Pessoa, Jad Khoraki, y Guilherme M. Campos. «Changes in Bile Acid Metabolism, Transport, and Signaling as Central Drivers for Metabolic Improvements After Bariatric Surgery». *Current Obesity Reports* 8, n.º 2 (junio de 2019): 175-84.
- Cariou, Bertrand, Maud Chetiveaux, Yassine Zaïr, Etienne Pouteau, Emmanuel Disse, Béatrice Guyomarc'h-Delasalle, Martine Laville, y Michel Krempf. «Fasting Plasma Chenodeoxycholic Acid and Cholic Acid Concentrations Are Inversely Correlated with Insulin Sensitivity in Adults». *Nutrition & Metabolism* 8, n.º 1 (2011): 48.

- Cerreto, Maria, Francesco Santopaolo, Antonio Gasbarrini, Maurizio Pompili, y Francesca Ponziani. «Bariatric Surgery and Liver Disease: General Considerations and Role of the Gut–Liver Axis». *Nutrients* 13, n.º 8 (30 de julio de 2021): 2649.
- Chávez-Talavera, Oscar, Anne Tailleux, Philippe Lefebvre, y Bart Staels. «Bile Acid Control of Metabolism and Inflammation in Obesity, Type 2 Diabetes, Dyslipidemia, and Nonalcoholic Fatty Liver Disease». *Gastroenterology* 152, n.º 7 (mayo de 2017): 1679-1694.e3.
- Chen, Guolin, Jingshen Zhuang, Qianwen Cui, Shuwen Jiang, Weihua Tao, Wanqun Chen, Shuqing Yu, et al. «Two Bariatric Surgical Procedures Differentially Alter the Intestinal Microbiota in Obesity Patients». *Obesity Surgery* 30, n.º 6 (junio de 2020): 2345-61.
- Chiang, John Y. L. «Bile Acid Metabolism and Signaling». En *Comprehensive Physiology*, editado por Ronald Terjung, 1.ª ed., 1191-1212. Wiley, 2013.
- Ciobârca, Daniela, Adriana Florinela Cătoi, Cătălin Copăescu, Doina Miere, y Gianina Crişan. «Bariatric Surgery in Obesity: Effects on Gut Microbiota and Micronutrient Status». *Nutrients* 12, n.º 1 (16 de enero de 2020): 235.
- De Vuono, Stefano, Maria Anastasia Ricci, Elisa Nulli Migliola, Maria Chiara Monti, Elva Morretta, Marcello Boni, Stefano Ministrini, et al. «Serum Bile Acid Levels Before and After Sleeve Gastrectomy and Their Correlation with Obesity-Related Comorbidities». *Obesity Surgery* 29, n.º 8 (agosto de 2019): 2517-26.
- «Encuesta Europea de Salud en España 2020 - EESE2020 INE-MSCBS inf evol princip result», s. f.
- Eurostat Statistics. «Body mass index (BMI) by sex, age and educational attainment level». Statistics Eurostat HLTH_EHIS_BM1E.
- Flynn, Charles R., Vance L. Albaugh, y Najj N. Abumrad. «Metabolic Effects of Bile Acids: Potential Role in Bariatric Surgery». *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology* 8, n.º 2 (2019): 235-46.
- Fouladi, Farnaz, James E. Mitchell, Joseph A. Wonderlich, y Kristine J. Steffen. «The Contributing Role of Bile Acids to Metabolic Improvements After Obesity and Metabolic Surgery». *Obesity Surgery* 26, n.º 10 (octubre de 2016): 2492-2502.
- Gilden Tsai, Adam, y Thomas A. Wadden. «The Evolution of Very-Low-Calorie Diets: An Update and Meta-analysis*». *Obesity* 14, n.º 8 (agosto de 2006): 1283-93.
- Glicksman, C, D J Pournaras, M Wright, R Roberts, D Mahon, R Welbourn, R Sherwood, J Alaghband-Zadeh, y C W le Roux. «Postprandial Plasma Bile Acid Responses in Normal Weight and Obese Subjects». *Annals of Clinical Biochemistry: International Journal of Laboratory Medicine* 47, n.º 5 (septiembre de 2010): 482-84.
- Greenway, Frank L, Ken Fujioka, Raymond A Plodkowski, Sunder Mudaliar, Maria Guttadauria, Janelle Erickson, Dennis D Kim, y Eduardo Dunayevich. «Effect of Naltrexone plus Bupropion on Weight Loss in Overweight and Obese Adults (COR-I): A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial». *The Lancet* 376, n.º 9741 (agosto de 2010): 595-605.

- Haeusler, Rebecca A., Stefania Camastra, Monica Nannipieri, Brenno Astiarraga, Jose Castro-Perez, Dan Xie, Liangsu Wang, Manu Chakravarthy, y Ele Ferrannini. «Increased Bile Acid Synthesis and Impaired Bile Acid Transport in Human Obesity». *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 101, n.º 5 (mayo de 2016): 1935-44.
- Haluzíková, D., Z. Lacinová, P. Kaválková, J. Drápalová, J. Křížová, M. Bártlová, M. Mráz, et al. «Laparoscopic Sleeve Gastrectomy Differentially Affects Serum Concentrations of FGF-19 and FGF-21 in Morbidly Obese Subjects: FGF-19 and -21 After Sleeve Gastrectomy». *Obesity* 21, n.º 7 (julio de 2013): 1335-42.
- Huo, R, T Du, Y Xu, W Xu, X Chen, K Sun, y X Yu. «Effects of Mediterranean-Style Diet on Glycemic Control, Weight Loss and Cardiovascular Risk Factors among Type 2 Diabetes Individuals: A Meta-Analysis». *European Journal of Clinical Nutrition* 69, n.º 11 (noviembre de 2015): 1200-1208.
- Jastreboff, Ania M., Catherine M. Kotz, Scott Kahan, Aaron S. Kelly, y Steven B. Heymsfield. «Obesity as a Disease: The Obesity Society 2018 Position Statement». *Obesity* 27, n.º 1 (enero de 2019): 7-9.
- Jomard, A, O Chavez-Talavera, A Tailleux, M Bueter, A Taheri, C Wolfrum, T A Lutz, et al. «P729The Functional Relevance of Bile Acids in the Improvement of HDL-Mediated Endothelial Protection after Bariatric Surgery». *European Heart Journal* 40, n.º Supplement_1 (1 de octubre de 2019): ehz747.0333.
- Kaska, Lukasz, Tomasz Sledzinski, Agnieszka Chomiczewska, Agnieszka Dettlaff-Pokora, y Julian Swierczynski. «Improved Glucose Metabolism Following Bariatric Surgery Is Associated with Increased Circulating Bile Acid Concentrations and Remodeling of the Gut Microbiome». *World Journal of Gastroenterology* 22, n.º 39 (2016): 8698.
- Kawamata, Yuji, Ryo Fujii, Masaki Hosoya, Masataka Harada, Hiromi Yoshida, Masanori Miwa, Shoji Fukusumi, et al. «A G Protein-Coupled Receptor Responsive to Bile Acids». *Journal of Biological Chemistry* 278, n.º 11 (marzo de 2003): 9435-40.
- Leocádio, Paola C. L., Reinaldo B. Oriá, Maria Elena Crespo-Lopez, y Jacqueline I. Alvarez-Leite. «Obesity: More Than an Inflammatory, an Infectious Disease?» *Frontiers in Immunology* 10 (14 de enero de 2020): 3092.
- Liu, Haijun, Cheng Hu, Xueli Zhang, y Weiping Jia. «Role of Gut Microbiota, Bile Acids and Their Cross-Talk in the Effects of Bariatric Surgery on Obesity and Type 2 Diabetes». *Journal of Diabetes Investigation* 9, n.º 1 (enero de 2018): 13-20.
- Loomba, Rohit, Lei Ling, Duy M. Dinh, Alex M. DePaoli, Hsiao D. Lieu, Stephen A. Harrison, y Arun J. Sanyal. «The Commensal Microbe *Veillonella* as a Marker for Response to an FGF19 Analog in NASH». *Hepatology (Baltimore, Md.)* 73, n.º 1 (enero de 2021): 126-43.
- Lu, Cunlong, Yu Li, Long Li, Ying Kong, Tuo Shi, Hai Xiao, Shougen Cao, Houxin Zhu, Zequn Li, y Yanbing Zhou. «Alterations of Serum Uric Acid Level and Gut Microbiota After Roux-En-Y Gastric Bypass and Sleeve Gastrectomy in a Hyperuricemic Rat Model». *Obesity Surgery* 30, n.º 5 (mayo de 2020): 1799-1807.

- Luijten, Josianne C. H. B. M., Guusje Vugts, Grard A. P. Nieuwenhuijzen, y Misha D. P. Luyer. «The Importance of the Microbiome in Bariatric Surgery: A Systematic Review». *Obesity Surgery* 29, n.º 7 (julio de 2019): 2338-49.
- Nakatani, Hiroshi, Kazunori Kasama, Takashi Oshiro, Mitsuhiro Watanabe, Hiroshi Hirose, y Hiroshi Itoh. «Serum Bile Acid along with Plasma Incretins and Serum High-Molecular Weight Adiponectin Levels Are Increased after Bariatric Surgery». *Metabolism* 58, n.º 10 (octubre de 2009): 1400-1407.
- Nemati, Reza, Jun Lu, Dech Dokpuang, Michael Booth, Lindsay D. Plank, y Rinki Murphy. «Increased Bile Acids and FGF19 After Sleeve Gastrectomy and Roux-En-Y Gastric Bypass Correlate with Improvement in Type 2 Diabetes in a Randomized Trial». *Obesity Surgery* 28, n.º 9 (septiembre de 2018): 2672-86.
- Nordmann, Alain J., Abigail Nordmann, Matthias Briel, Ulrich Keller, William S. Yancy, Bonnie J. Brehm, y Heiner C. Bucher. «Effects of Low-Carbohydrate vs Low-Fat Diets on Weight Loss and Cardiovascular Risk Factors: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials». *Archives of Internal Medicine* 166, n.º 3 (13 de febrero de 2006): 285.
- «Obesidad y sobrepeso». Accedido 13 de julio de 2022. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
- Ocaña-Wilhelmi, Luis, Gracia María Martín-Núñez, Patricia Ruiz-Limón, Juan Alcaide, Eduardo García-Fuentes, Carolina Gutiérrez-Repiso, Francisco J. Tinahones, y Isabel Moreno-Indias. «Gut Microbiota Metabolism of Bile Acids Could Contribute to the Bariatric Surgery Improvements in Extreme Obesity». *Metabolites* 11, n.º 11 (27 de octubre de 2021): 733.
- Phelps, Taylor, Erin Snyder, Erin Rodriguez, Hailey Child, y Pamela Harvey. «The Influence of Biological Sex and Sex Hormones on Bile Acid Synthesis and Cholesterol Homeostasis». *Biology of Sex Differences* 10, n.º 1 (diciembre de 2019): 52.
- Qi, Li, Yu Tian, y Yongsheng Chen. «Circulating Bile Acid Profiles: A Need for Further Examination». *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 106, n.º 11 (21 de octubre de 2021): 3093-3112.
- Ruban, Aruchuna, Kostadin Stoenchev, Hutan Ashrafian, y Julian Teare. «Current Treatments for Obesity». *Clinical Medicine* 19, n.º 3 (mayo de 2019): 205-12.
- Said, Mohamed Ahmed, Mohamed Abdelmoneem, Abdullah Almaqhawi, Ahmad Abdel Hamid Kotob, Mohammed Chaab Alibrahim, y Iheb Bougmiza. «Multidisciplinary Approach to Obesity: Aerobic or Resistance Physical Exercise?» *Journal of Exercise Science & Fitness* 16, n.º 3 (diciembre de 2018): 118-23.
- Šarenac, Tanja M., y Momir Mikov. «Bile Acid Synthesis: From Nature to the Chemical Modification and Synthesis and Their Applications as Drugs and Nutrients». *Frontiers in Pharmacology* 9 (2018): 939.
- Sipe, Laura M., Mehdi Chaib, Ajeeth K. Pingili, Joseph F. Pierre, y Liza Makowski. «Microbiome, Bile Acids, and Obesity: How Microbially Modified Metabolites Shape Anti-tumor Immunity». *Immunological Reviews* 295, n.º 1 (mayo de 2020): 220-39.

- So, Stephanie Sik Yu, Chris Ho Ching Yeung, C. Mary Schooling, y Hani El-Nezami. «Targeting Bile Acid Metabolism in Obesity Reduction: A Systematic Review and Meta-analysis». *Obesity Reviews* 21, n.º 7 (julio de 2020).
- Steinert, Robert E., Ralph Peterli, Sylvia Keller, Anne C. Meyer-Gerspach, Jürgen Drewe, Thomas Peters, y Christoph Beglinger. «Bile Acids and Gut Peptide Secretion after Bariatric Surgery: A 1-Year Prospective Randomized Pilot Trial: Bariatric Surgery, Bile Acids, and Gut Peptides». *Obesity* 21, n.º 12 (diciembre de 2013): E660-68.
- Sumithran, Priya, y Joseph Proietto. «Benefit-Risk Assessment of Orlistat in the Treatment of Obesity». *Drug Safety* 37, n. o 8 (agosto de 2014): 597-608.
- Vallgård, S, M E J Nielsen, A K K Hansen, K Ó Cathaoir, M Hartlev, L Holm, B J Christensen, J D Jensen, T I A Sørensen, y P Sandøe. «Should Europe Follow the US and Declare Obesity a Disease?: A Discussion of the so-Called Utilitarian Argument». *European Journal of Clinical Nutrition* 71, n.º 11 (noviembre de 2017): 1263-67.
- Vilsboll, T., M. Christensen, A. E. Junker, F. K. Knop, y L. L. Gluud. «Effects of Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists on Weight Loss: Systematic Review and Meta-Analyses of Randomised Controlled Trials». *BMJ* 344, n.º jan10 2 (10 de enero de 2012): d7771-d7771.
- Watanabe, Mitsuhiro, Sander M. Houten, Li Wang, Antonio Moschetta, David J. Mangelsdorf, Richard A. Heyman, David D. Moore, y Johan Auwerx. «Bile Acids Lower Triglyceride Levels via a Pathway Involving FXR, SHP, and SREBP-1c». *Journal of Clinical Investigation* 113, n.º 10 (15 de mayo de 2004): 1408-18.
- Xiang, Xiaoqiang, Janne T. Backman, Pertti J. Neuvonen, y Mikko Niemi. «Gender, but Not CYP7A1 or SLCO1B1 Polymorphism, Affects the Fasting Plasma Concentrations of Bile Acids in Human Beings: EFFECTS OF GENDER AND CYP7A1 AND SLCO1B1 POLYMORPHISMS ON PLASMA BILE ACIDS». *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 110, n.º 3 (marzo de 2012): 245-52.
- Xie, Guoxiang, Yixing Wang, Xiaoning Wang, Aihua Zhao, Tianlu Chen, Yan Ni, Linda Wong, et al. «Profiling of Serum Bile Acids in a Healthy Chinese Population Using UPLC–MS/MS». *Journal of Proteome Research* 14, n.º 2 (6 de febrero de 2015): 850-59.
- Yang, Cui, Julia Brecht, Christel Weiß, Christoph Reissfelder, Mirko Otto, Jane N Buchwald, y Georgi Vassilev. «Serum Glucagon, Bile Acids, and FGF-19: Metabolic Behavior Patterns After Roux-En-Y Gastric Bypass and Vertical Sleeve Gastrectomy». *Obesity Surgery* 31, n.º 11 (noviembre de 2021): 4939-46.