

Efecto de la pérdida de peso inducida por la cirugía bariátrica sobre la función tiroidea

Autora: María Cordido Carro

Tesis doctoral UDC / 2023

Directora: Dra. Susana Sangiao Alvarellos

Programa de doctorado en Ciencias de la Salud



UNIVERSIDADE DA CORUÑA



La Dra. Susana Sangiao Alvarellos, Titular de Universidad del Área de Fisiología del Departamento de Fisioterapia, Medicina y Ciencias Biomédicas de la Universidade da Coruña,

CERTIFICA que

Dña. María Cordido Carro, Licenciada en Medicina por la Universidad San Pablo-CEU, ha realizado bajo su dirección la tesis doctoral, titulada: “Efecto de la pérdida de peso inducida por la cirugía bariátrica sobre la función tiroidea”. Estimando que dicho trabajo se encuentra concluido y en condiciones de ser presentando públicamente para optar al grado de doctor.

Y para que así conste, firman la presente en A Coruña, a 9 de Mayo de 2023.

Fdo.: Dra. Susana Sangiao Alvarellos

Fdo.: Dña. María Cordido Carro

Parte de los estudios que se presentan en esta tesis han sido financiados por el proyecto:

Nº PI16/00884 integrado en el plan nacional de investigación científica, desarrollo e innovación tecnológica financiado por Instituto de Salud Carlos III.

DEDICATORIA

A Jacobo

A Fernando y María

A Juan y Ángeles

A Fernando y Mariza

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría compartir mi más sincero agradecimiento y reconocimiento a todas las personas que han participado de una u otra forma en la resolución de la presente Tesis.

En primer lugar, quisiera expresar mi total gratitud a mi directora Doctora Susana Sangiao Alvarellos por su esfuerzo, dedicación y ayuda en todo este tiempo. Con su ayuda, el camino hasta la finalización de la presente Tesis ha sido menos duro. Siempre accesible, siempre resolutiva y siempre con una palabra de aliento para continuar.

A la Universidad de A Coruña, en especial al departamento de Ciencias de la Salud y a la UADI por estar a disposición permanentemente y solucionar cada duda que me ha ido surgiendo a lo largo de este proceso.

Al Complejo Hospitalario de A Coruña, en concreto a mi Servicio, el Servicio de Urgencias, por ser partícipes y acompañarme en todas mis aventuras, con mis luces y mis sombras.

A los pacientes porque sin ellos nada de esto sería posible. El camino de la investigación es duro, pero tenemos la satisfacción de que los datos obtenidos pueden ayudar a mejorar la salud y por tanto la calidad de vida de nuestros pacientes.

A mis amigos, compañeros y familia por estar siempre a mi lado.

A mis amigas por animarme y por estar presente en todos los momentos de mi vida.

A Juan y Ángeles, por su acompañamiento durante este proceso, su ánimo durante estos años y su orgullo por cada objetivo que he cumplido, hace que quiera ser mejor y superarme día a día.

A mi hermano Fernando y a Mariza por compartir mi ilusión, aunque sea desde la distancia he notado su presencia durante este proceso.

A mis padres, por ayudarme, apoyarme y acompañarme siempre en todo lo que hago, sin ellos nada sería posible. Especial mención a mi padre, Doctor Fernando Cordido Carballido, porque sin él no habría iniciado este proceso. Su exigencia y dedicación hacen que logre todo lo que me proponga.

Por último, pero no por ello menos importante, a Jacobo, mi compañero en todos los aspectos de la vida, por ver siempre el lado bueno, apoyarme en momentos de flaqueza y animarme a superarme cada día motivándome a no estancarme y a buscar nuevos retos profesionales y personales.

RESUMEN

La epidemia de la obesidad continúa aumentando. La enfermedad endocrina más prevalente en la obesidad es el hipotiroidismo primario subclínico. Se sugiere realizar pruebas a todos los pacientes con obesidad para detectar la presencia de una función tiroidea alterada. No está claro si el deterioro de la función tiroidea es la causa o la consecuencia del aumento de la adiposidad. Tampoco hay datos claros sobre la mejor manera de dosificar levotiroxina (LT4) en pacientes con hipotiroidismo y obesidad, y el efecto de la cirugía bariátrica. Todos estos puntos se han estudiado en la presente tesis doctoral. Tras su finalización concluimos que, en pacientes con obesidad mórbida, la hormona estimulante de la tiroides (TSH) aumenta moderadamente y la obesidad mórbida presenta una resistencia central leve a las hormonas tiroideas, estas alteraciones son reversibles con la pérdida de peso. Los resultados de esta tesis sugieren firmemente que la dosificación de LT4 en pacientes hipotiroideos obesos se puede adaptar individualmente con mayor precisión si se basa en el peso corporal ideal.

RESUMO

A epidemia da obesidade continúa aumentando. A enfermidade endócrina máis prevalente na obesidade é o hipotiroidismo primario subclínico. Suxírese realizar probas a todos os pacientes con obesidade para detectar a presenza dunha función tiroidea alterada. Non está claro se a deterioración da función tiroidea é a causa ou a consecuencia do aumento da adiposidade. Tampouco hai datos claros sobre a mellor maneira de dosificar levotiroxina (LT4) en pacientes con hipotiroidismo e obesidade, e o efecto da cirurxía bariátrica. Todos estes puntos estudáronse na presente tese de doutoramento. Tras a súa finalización concluímos que, en pacientes con obesidade mórbida, a hormona estimulante da tiroides (TSH) aumenta moderadamente e a obesidade mórbida presenta unha resistencia central leve ás hormonas tiroideas, estas alteracións son reversibles coa perda de peso. Os resultados desta tese suxiren firmemente que a dosaxe de LT4 en pacientes hipotiroideos obesos pódese adaptar individualmente con maior precisión se se basea no peso corporal ideal.

ABSTRACT

The obesity epidemic continues to rise. The most prevalent endocrine disease in obesity is subclinical primary hypothyroidism. Testing of all obese patients for the presence of impaired thyroid function is suggested. It is unclear whether impaired thyroid function is the cause or consequence of increased adiposity. There are also no clear data on the best way to dose levothyroxine (LT4) in patients with hypothyroidism and obesity, and the effect of bariatric surgery. All these points have been studied in this present doctoral thesis. After its completion, we concluded that, in patients with morbid obesity, thyroid-stimulating hormone (TSH) increases moderately and morbid obesity presents mild central resistance to thyroid hormones, these alterations are reversible with weight loss. The results of this thesis strongly suggest that LT4 dosing in obese hypothyroid patients can be individually tailored more precisely if based on ideal body weight.

ÍNDICE

RESUMEN	IX
RESUMO	XI
ABSTRACT	XIII
ÍNDICE.....	XV
ÍNDICE DE FIGURAS.....	XVII
ÍNDICE DE TABLAS	XVII
ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	XIX
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. OBESIDAD	3
1.1.1. CAUSAS.....	4
1.1.1.1. Ambiente.....	4
1.1.1.2. Factores genéticos.....	4
1.1.1.3. Desregulación del equilibrio energético	5
1.1.2. CONSECUENCIAS	5
1.1.2.1. Consecuencias anatómicas.....	5
1.1.2.2. Consecuencias metabólicas.....	6
1.1.2.3. Consecuencias psicológicas.....	7
1.1.3. EFECTO DE LA PERDIDA DE PESO	7
1.1.4. TRATAMIENTO.....	8
1.1.4.1. Intervención en el estilo de vida	8
1.1.4.2. Farmacoterapia	8
1.1.4.3. Cirugía bariátrica	14
1.1.5. FUNCION ENDOCRINA EN LA OBESIDAD.....	19
1.1.5.1. Páncreas endocrino.....	19
1.1.5.2. Tejido adiposo	20
1.1.5.3. Hipófisis	21
1.1.5.4. Gónadas.....	22
1.1.5.5. Glándulas suprarrenales.....	23
1.1.5.6. Sistema gastrointestinal	24
1.1.5.7. Tiroides.....	26
2. OBJETIVOS.....	29
3. ARTÍCULOS	33
4. DISCUSIÓN.....	75

5. CONCLUSIONES	87
6. BIBLIOGRAFIA.....	91

ÍNDICE DE FIGURAS.

Figura 1. Alteraciones metabólicas y psicológicas asociadas a la obesidad.....	9
Figura 2. Regulación intestino-cerebro de la ingesta de alimentos.....	10
Figura 3. Tipos de cirugía bariátrica.....	14

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Tipos de cirugía de la obesidad.....	15
Tabla 2. Alteraciones hormonales asociadas a la obesidad.....	19

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

- 11 β -HSD1: 11 β -hidroesteroide deshidrogenasa tipo 1
- ACTH: hormona adenocorticotrópica
- AgRP: péptido relacionado con agouti
- AOM: fármacos frente a la obesidad
- AP: área postrema del tronco encefálico
- ARC: núcleo arqueado
- ASVCD: enfermedad cardiovascular aterosclerótica
- BSA: superficie corporal
- CART: transcripto regulado por cocaína y anfetaminas
- CB: cirugía bariátrica
- CCK: colescistoquinina
- COPD: en inglés enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- CPu: caudado putamen
- CRF: factor liberador de corticotropina
- DBM: doble carga de malnutrición
- DIT: diiodotirosina
- DM2: diabetes *mellitus* tipo 2
- DMH: hipotálamo dorsomedial
- DMV: núcleo motor dorsal del vago
- EBMIL: exceso de IMC perdido en porcentaje
- EHGNA: enfermedad hígado graso no alcohólico
- EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- EWL: exceso de peso perdido en porcentaje
- FGF21: factor de crecimiento de fibroblastos 21
- FIZZ3: resistina
- FT4: tiroxina libre
- GB: banda gástrica
- GCGR: receptor de glucagón
- GH: hormona de crecimiento
- GHD: déficit de hormona de crecimiento
- GHRH: hormona liberadora de hormona de crecimiento
- GHRP-6: péptido liberador de hormona de crecimiento

GHS-R1a: receptor de los secretagogos de GH tipo 1a
GIP: polipéptido insulínico dependiente de glucosa
GLP1: péptido similar al glucagón tipo 1
GLP1R: receptor de GLP1
HHA: eje hipotálamo-hipófisis-adrenal
HPT: eje hipotálamo-hipófisis-tiroides
IBW: peso corporal ideal estimado
IGF-1: factor de crecimiento insulínico tipo 1
IMC: índice de masa corporal
ITT: prueba de tolerancia a la insulina
LH: hipotálamo lateral
LRYGB: baipás gástrico en Y de Roux laparoscópico
LT4: levotiroxina
MC4R: receptor de melanocortina 4
MCP-1: proteína quimiotáctica de monocitos 1
METS: síndrome metabólico
MIT: moniodotirosina
NAcc: núcleo *accumbens*
NEFA: ácidos grasos libres
NIS: cotransportador I⁻/Na⁺
NPY: neuropéptido Y
NTS: núcleo *tractus solitarius*
OMS: Organización Mundial de la Salud
OXM: oxintomodulina
PC: peso corporal total
PCR: proteína C reactiva
PFC: corteza prefrontal
PIBM: países de ingresos bajos y medios
POMC: proopiomelanocortina
PP: polipéptido pancreático
PVN: núcleo paraventricular
PYY: péptido tirosina-tirosina
RBP4: proteína transportadora de retinol tipo 4
RYGB: baipás gástrico en Y de Roux
SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño

SERGAS: Servizo Galego de Saúde
SG: gastrectomía en manga/vertical
SHBG: globulina fijadora de hormonas sexuales
SOP: síndrome de ovario poliquístico
T3: triyodotironina
T4: tiroxina
TBG: globulina transportadora de tiroxina
Tg: tiroglobulina
TH: hormonas tiroideas
TMB: tasa metabólica basal
TPO: anticuerpos antiperoxidasa tiroidea
TRH: terapia de reemplazo hormonal
TSH: hormona estimulante de tiroides o tirotropina
TSHI: índice de TSH
TSHRI: índice de resistencia a la hormona estimulante de tiroides
TTR: transtiterina
TT4RI: índice de resistencia tiroxina tirotrofo
VMH: hipotálamo ventromedial
VTA: área tegmentaria ventral
Y1R: receptor del neuropéptido Y tipo 1
 α -MSH: hormona estimulante de α -melanocitos

1. INTRODUCCIÓN

1.1. OBESIDAD

La obesidad se define como un exceso de grasa corporal. La prevalencia de la obesidad ha aumentado en todo el mundo en los últimos 50 años, alcanzando niveles pandémicos (1).

En 2016, entre la población mundial, el 39 % de los adultos (39 % hombres, 40 % mujeres) tenían sobrepeso (índice de masa corporal (IMC) entre 25 kg/m² y 29.9 kg/m²) y el 13 % eran obesos (11 % hombres, 15 % mujeres) (IMC de ≥ 30 kg/m²) (2).

Durante el último siglo, la obesidad se ha convertido en un verdadero problema de salud pública. Los recientes cambios ambientales y sociales, han favorecido un equilibrio energético positivo, por lo tanto, un aumento de peso. Los principales factores son el consumo de alimentos ricos en calorías o ricos en grasas, la actividad física insuficiente y un cambio hacia un estilo de vida sedentario (1). En consecuencia, la prevalencia de la obesidad casi se duplicó en todo el mundo desde 1980. En 2014, más del 39 % de los adultos, que tenían 18 años o más, tenían sobrepeso y el 13 % eran obesos. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) al menos 41 millones de niños menores de 5 años tenían sobrepeso u obesidad. Además, la obesidad grave (es decir, un índice de masa corporal (IMC) > 35 kg/m²) genera un rápido crecimiento de la epidemia mundial, que está especialmente marcada por su efecto negativo sobre la salud, ya que un aumento del IMC implica un riesgo elevado de mortalidad, como lo hace el bajo IMC (3). Sin embargo, el sobrepeso y la obesidad están generando un mayor índice de mortalidad que el bajo peso (4).

España tiene una prevalencia de obesidad del 22,9 % (5) y en casi todos los países europeos es superior al 20 % (6). La prevalencia ajustada por edad de la obesidad en los Estados Unidos es del 40,4 % en las mujeres y del 35,0 % en los hombres. Los valores correspondientes para la obesidad de clase 3 o mórbida (con IMC ≥ 40 kg/m²) son 9,9 % para las mujeres y 5,5 % para los hombres (7). Un estudio de proyección indica que la prevalencia en EEUU de obesidad en adultos y obesidad con un IMC ≥ 35 kg/m² aumentará (8).

El tratamiento de la obesidad siempre está íntimamente relacionado con la reducción del peso corporal. Esto se puede lograr a través de diferentes estrategias, incluyendo intervenciones en el estilo de vida (dieta y ejercicio), intervenciones farmacológicas o cirugía bariátrica (CB). Curiosamente, las diferencias de género en estas estrategias existen en todo el mundo. Mientras que los hombres prefieren hacer ejercicio, las mujeres son más propensas a unirse a los programas de pérdida de peso, tomar fármacos y seguir dietas especiales (9). De hecho, se necesita una combinación de ambas preferencias para conseguir una pérdida de peso, al favorecer una disminución en la adiposidad y un aumento de la masa magra en ambos sexos (10).

La obesidad representa un importante desafío para la salud porque aumenta el riesgo de enfermedades como diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), esteatosis hepática, hipertensión arterial, síndrome coronario agudo, accidente cerebrovascular, demencia, osteoartritis, hipotiroidismo, síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) y algunos tipos de cáncer, contribuyendo a una disminución tanto de la calidad como de la esperanza de vida (11, 12).

La obesidad también se asocia con desempleo, desventajas sociales y productividad socioeconómica reducida, por lo que supone una carga económica. Hasta ahora, las estrategias de prevención y tratamiento de la obesidad, tanto en a nivel individual y poblacional, no han tenido éxito a largo plazo. El estilo de vida y las intervenciones conductuales destinadas a reducir

la ingesta de calorías y aumentar el gasto energético tienen una eficacia limitada debido a que son complejas y tienen que ser persistentes (10).

Reducir la carga de la obesidad requiere enfoques que combinen intervenciones individuales con cambios en el medio ambiente y sociedad. Por lo tanto, una mejor comprensión de las notables diferencias regionales en la prevalencia y las tendencias de la obesidad podría ayudar a identificar las causas sociales de la obesidad y proporcionar orientación sobre cuáles son las estrategias de intervención más prometedoras (13).

La doble carga de la malnutrición (DBM), definida como la manifestación simultánea de la desnutrición y el sobrepeso y la obesidad, afecta a la mayoría de los países de ingresos bajos y medios (PIBM) la DBM ha aumentado en los PIBM más pobres, principalmente debido al aumento del sobrepeso y la obesidad. Indonesia es el país más grande con una DBM severa, pero muchos otros países asiáticos y del África subsahariana también enfrentan este problema (13).

1.1.1. CAUSAS

1.1.1.1. Ambiente

Las enfermedades crónicas y la obesidad surgieron como principales problemas de salud durante el siglo pasado a través de modificaciones ambientales, al mismo tiempo que estos problemas aumentaban, disminuían las causas de muerte por enfermedades infecciosas (3). Los factores que favorecen estos cambios son: un equilibrio energético positivo y un aumento de peso. Se deben a un aumento en los suministros y en el consumo de alimentos per cápita, en particular de alimentos ricos en calorías que a menudo se sirven en grandes cantidades (9, 14); al mismo tiempo que disminuyen las actividades físicas ocupacionales y el desplazamiento de las actividades físicas de tiempo libre con actividades sedentarias como la televisión y el uso de dispositivos electrónicos (15). También contribuyen el uso creciente de medicamentos que tienen el aumento de peso como efecto secundario (16) y el sueño inadecuado (17). Estos y muchos otros factores, en combinación con las innovaciones médicas que han reducido la mortalidad por enfermedades infecciosas y han prolongado la esperanza de vida, sentaron las bases para las epidemias conjuntas de enfermedades crónicas y obesidad (18).

1.1.1.2. Factores genéticos

La obesidad es multifactorial y uno de los factores implicados es la genética individual. Aunque las estimaciones varían, los estudios de gemelos, familiares y de adopción muestran que la tasa de heredabilidad del IMC es alta, ya que oscila entre el 40 y el 70 % (19). Varias formas raras monogénicas de obesidad se reconocen ahora, incluyendo una deficiencia de los receptores de leptina y melanocortina-4, que se expresan principalmente en el hipotálamo y están involucrados en circuitos neuronales que regulan la homeostasis energética (20). Las mutaciones heterocigotas en el gen receptor de la melanocortina-4 (MC4R) son actualmente la causa más común de obesidad monogénica, que aparece en alrededor del 2 al 5 % de los niños con obesidad grave (21).

Una estrategia ampliamente utilizada para descubrir mecanismos poligénicos que confieren susceptibilidad a la obesidad común consiste en el cribado de todo el genoma en muestras grandes con el objetivo de identificar polimorfismos de un solo nucleótido asociados con el IMC y otros rasgos relacionados con la obesidad (20). Más de 300 *loci* han sido identificados en estudios de asociación genómica, aunque colectivamente estos *loci* representan menos del 5 % de la variación individual en el IMC y los rasgos de adiposidad (22). La secuenciación de todo el

exoma y del genoma completo ofrece la posibilidad de identificar nuevas dianas moleculares y mejorar los marcadores de predicción de riesgos y de terapias dirigidas frente a la obesidad (23).

Los cambios en la transcripción y traducción de genes a través de influencias ambientales pueden ocurrir sin modificaciones en la secuencia de nucleótidos del ADN. Los estudios de asociación para todo el epigenoma están aclarando que las exposiciones prenatales y postnatales pueden influir en los resultados metabólicos para la salud. Por ello, los efectos epigenéticos pueden explicar diferencias entre individuos en el IMC y los rasgos fenotípicos de obesidad (24).

1.1.1.3. Desregulación del equilibrio energético

Los genes y el medio ambiente interactúan en un sistema complejo que regula el equilibrio energético, los procesos fisiológicos y el peso (20). Dos conjuntos de neuronas en el núcleo arcuato hipotalámico que se inhiben o estimulan por neuropéptidos controlan el equilibrio energético mediante la regulación de la ingesta de alimentos y el gasto de energía. El equilibrio energético a corto y largo plazo se controla a través de una red coordinada de mecanismos centrales y señales periféricas que pueden surgir del microbioma, de células dentro del tejido adiposo, el estómago, el páncreas y otros órganos. Las regiones cerebrales fuera del hipotálamo contribuyen a la regulación del equilibrio energético a través de la entrada de señales sensoriales, procesos cognitivos, los efectos del consumo de alimentos, la memoria y la atención (25).

Múltiples hormonas, como la leptina derivada de los adipocitos, la insulina, las hormonas gastrointestinales, así como los nutrientes, señalan el estado de energía periférica al sistema nervioso central. Las neuronas en distintas áreas del hipotálamo y el tronco encefálico integran y traducen esta información tanto mediante proyecciones inhibitorias y excitatorias directas como neuropéptidos anorexígenos u orexígenos en acciones sobre la ingesta de alimentos y el gasto de energía (25, 26).

Reducir la ingesta de alimentos o aumentar la actividad física conduce a un equilibrio energético negativo y a una cascada de mecanismos de adaptación compensatorios centrales y periféricos que preservan las funciones vitales (27). Visto clínicamente, estos efectos pueden estar asociados con reducciones relativas en el gasto de energía en reposo y con muchos otros procesos metabólicos y psicológicos que dependen de la magnitud y duración de la restricción calórica (28). Un aumento en las señales orexigénicas centrales puede explicar un aumento sutil y a menudo no apreciado del apetito y la ingesta de alimentos que limita el grado de pérdida de peso prevista que se asocia con intervenciones como programas de ejercicio (29). Estos efectos metabólicos y fisiológicos bien establecidos que aparecen durante la pérdida de peso pueden mantenerse en el estado de reducción de peso. Aunque la magnitud y los mecanismos subyacentes de estos efectos en los seres humanos siguen sin estar claros, se ha sugerido que las personas que ya no son obesas pueden no ser fisiológica y metabólicamente idénticas a sus antónimos que nunca fueron obesos, las altas tasas de recaídas están de acuerdo con este punto de vista y son consistentes con el concepto de obesidad como una enfermedad crónica que requiere vigilancia a largo plazo (28).

1.1.2. CONSECUENCIAS

1.1.2.1. Consecuencias anatómicas

El exceso de adiposidad normalmente evoluciona lentamente con el tiempo, con un balance energético positivo a largo plazo. El crecimiento de lípidos, principalmente triglicéridos, en el

tejido adiposo se produce junto con un aumento de volumen en el músculo esquelético, hígado, y otros órganos y tejidos; el exceso de peso en las personas con sobrepeso u obesidad incluye proporciones variables de estos órganos y tejidos (30). Una persona obesa con un peso estable, en comparación con una persona sin sobrepeso u obesidad, tiene más grasa y masa magra, junto con un mayor gasto energético en reposo, producción cardíaca, y presión arterial y una mayor cantidad de células pancreáticas (31). La secreción de insulina en estado de ayuno y después de una carga de glucosa aumenta linealmente con el IMC (32).

Con el paso del tiempo, el aumento de peso hace que el exceso de lípidos se distribuya a muchos compartimentos del cuerpo. El tejido adiposo anatómicamente se divide en visceral y subcutáneo. El tejido adiposo subcutáneo contiene la mayor parte de los lípidos almacenados en una variedad de sitios anatómicos que difieren en características metabólicas y fisiológicas. La mayoría de los adipocitos en el tejido adiposo subcutáneo son blancos debido a los triglicéridos almacenados; cantidades relativamente pequeñas y variables de adipocitos termogénicos marrón y beis también están presentes en adultos (29). La obesidad se considera un estado inflamatorio de bajo grado, puesto que se produce un aumento en los macrófagos y otras células inmunitarias en el tejido adiposo, que secretan citoquinas proinflamatorias, que contribuyen a la resistencia a la insulina que a menudo está presente en pacientes con obesidad (28). Este aumento en la infiltración adiposa de células inmunitarias durante la obesidad en parte se debe a la remodelación del tejido en respuesta a la apoptosis de adipocitos (30).

El tejido adiposo visceral es un compartimento de almacenamiento más pequeño para los lípidos que el tejido adiposo subcutáneo, estando el tejido adiposo omental y mesentérico relacionado fisiopatológicamente con muchas de las alteraciones metabólicas y los resultados adversos asociados con la obesidad (33). El tejido adiposo retroperitoneal rodea el riñón, y el aumento de la presión arterial con compresión renal puede contribuir a la hipertensión observada con frecuencia en pacientes obesos (31). La obesidad a menudo se acompaña de un aumento de los tejidos faríngeos, que pueden bloquear las vías respiratorias y conducir al SAOS (34).

El exceso de adiposidad también impone una carga mecánica en las articulaciones, haciendo de la obesidad un factor de riesgo para el desarrollo de la artrosis (35).

Un aumento de la presión intraabdominal explica el riesgo de la enfermedad por reflujo gastroesofágico, el esófago de Barrett y el adenocarcinoma esofágico entre las personas con sobrepeso u obesidad (36).

1.1.2.2. Consecuencias metabólicas

El tejido adiposo sintetiza adipoquinas, proteínas metabólicamente activas que desempeñan una función muy importante en la regulación de procesos metabólicos, tanto locales como sistémicos, cumpliendo una auténtica función endocrina. Tanto su secreción como sus efectos están influenciados por la distribución y por la cantidad de tejido adiposo presente. La secreción excesiva de adipoquinas proinflamatorias por adipocitos y macrófagos dentro del tejido adiposo conduce a un estado inflamatorio sistémico de bajo grado en algunas personas con obesidad. La hidrólisis de triglicéridos dentro de los adipocitos libera ácidos grasos libres, que luego se transportan por el plasma a sitios donde pueden ser útiles metabólicamente. Los niveles de ácidos grasos libres en plasma son a menudo altos en pacientes con obesidad, lo que refleja la cantidad de tejido adiposo aumentado (33).

1.1.2.3. Consecuencias psicológicas

Hay estudios que indican que la obesidad se asocia con una mayor prevalencia de alteraciones en el estado de ánimo, ansiedad y otros trastornos psiquiátricos, particularmente entre las personas con obesidad grave y aquellos sometidos a cirugía bariátrica (37). Las vías causales entre la obesidad y los trastornos psiquiátricos pueden ser bidireccionales ya que, los medicamentos utilizados para tratar el trastorno bipolar, la depresión mayor y algunos trastornos psicóticos pueden ir acompañados de un aumento de peso (38).

1.1.3. EFECTO DE LA PERDIDA DE PESO

Cuando se induce un balance energético negativo reduciendo la ingesta de alimentos, aumentando los niveles de actividad o ambos, los modelos de predicción termodinámica definen con precisión la trayectoria de la pérdida de peso en pacientes adherentes (39).

La pérdida de peso moderada, definida como una reducción del 5 al 10 % del peso basal, se asocia con resultados positivos clínicamente significativos en los factores de riesgo metabólicos relacionados con la obesidad y los trastornos coexistentes (40). Una pérdida de peso del 5 % mejora la función de las células pancreáticas y la sensibilidad del hígado y del músculo esquelético a la insulina; una mayor pérdida de peso relativa conduce a mejoras en las alteraciones clave del tejido adiposo (41). Estos efectos saludables se observaron clínicamente en pacientes con sobrepeso y obesidad con DM2 que fueron tratados con una intervención intensiva en el estilo de vida en el estudio Look AHEAD (42). Al año, los pacientes tuvieron una pérdida media de peso del 8,6 % del peso basal, que fue acompañado por reducciones significativas de la presión arterial sistólica y diastólica (de 6,8 y 3,0 mmHg, respectivamente) y los niveles de triglicéridos (de 30,3 mg por decilitro [0,34 mmol por litro]) y hemoglobina glicosilada (del 0,64 %) (43).

La pérdida de peso moderada puede traducirse en la prevención de enfermedades en personas de alto riesgo. Los pacientes con sobrepeso u obesidad y tolerancia a la glucosa alterada que recibieron una intervención intensiva en el estilo de vida en el Programa de Prevención de la Diabetes tuvieron una pérdida de peso media de 5,6 kg a los 2,8 años y una reducción relativa del 58 % en el riesgo de DM2 (44). La incidencia de DM2 se mantuvo un 34 % por debajo de la incidencia en el grupo de control a los 10 años de seguimiento, a pesar de que los participantes en el grupo de intervención habían vuelto, en promedio, a su peso basal (45).

Las pérdidas medias del 16 al 32 % del peso basal producida por la cirugía bariátrica en pacientes con obesidad grave pueden conducir a la remisión de la enfermedad, incluida la remisión de la DM2 en pacientes que se someten a cirugía bariátrica, particularmente el baipás gástrico en Y de Roux (RYGB) (46). También se han demostrado reducciones significativas en la mortalidad por todas las causas en los estudios observacionales de pacientes tratados quirúrgicamente (46, 47).

Aunque la pérdida de peso es una medida terapéutica eficaz y de acción amplia, no todos los factores de riesgo y los estados de enfermedad crónica responden igual de bien (48). La apnea obstructiva grave del sueño, por ejemplo, mejora, pero rara vez es completamente corregida en respuesta a los tratamientos para bajar de peso, incluida la cirugía bariátrica (34). Además, los efectos clínicos beneficiosos de la pérdida de peso moderada, lograda con la intervención en el estilo de vida no redujeron la morbilidad y la mortalidad asociadas con enfermedades cardiovasculares después de 9,6 años en el estudio Look AHEAD (49). Los síntomas de algunos trastornos psiquiátricos pueden mejorar con la pérdida de peso, pero la atención psiquiátrica es

crítica, particularmente en personas con trastornos moderados o graves. Por ejemplo, se ha demostrado que la atención complementaria es necesaria para mejorar la salud mental y los comportamientos alimentarios alterados, como los atracones (50).

1.1.4. TRATAMIENTO

Uno de los mayores desafíos para la medicina moderna es el tratamiento de trastornos alimentarios y trastornos metabólicos, en particular, la obesidad, así como la prevención de sus complicaciones. Los tratamientos deben estar alineados con la gravedad del sobrepeso, las enfermedades crónicas coexistentes y las limitaciones funcionales. Existen pautas útiles para evaluar los riesgos para la salud y las opciones de tratamiento para cada paciente (40).

Las principales opciones de tratamiento con suficiente apoyo basado en la evidencia son: la intervención en el estilo de vida, la farmacoterapia y la cirugía bariátrica (22, 46, 47).

1.1.4.1. *Intervención en el estilo de vida*

Las intervenciones en el estilo de vida diseñadas para modificar los comportamientos alimentarios y la actividad física son la primera opción para el control de peso, dado su bajo coste y el mínimo riesgo de complicaciones (22). El objetivo para los pacientes con sobrepeso u obesidad es mejorar la salud y la calidad de vida logrando y manteniendo una pérdida de peso moderada. Una amplia investigación recomendó que los pacientes reciban asesoramiento conductual de alta intensidad, con 14 o más visitas en 6 meses (43). Un programa integral, impartido por un experto, resultó en una pérdida de peso media del 5 al 8 % (51), y aproximadamente entre el 60 y el 65 % de los pacientes perdieron el 5 % o más del peso inicial. El asesoramiento en estilo de vida menos intensivo es una opción para prevenir el aumento de peso adicional en pacientes que están en bajo riesgo de enfermedad o que deciden no participar en un programa de alta intensidad (51).

La terapia conductual, el núcleo de la intervención en el estilo de vida, proporciona a los pacientes, técnicas para adoptar recomendaciones dietéticas y de actividad. La principal de estas recomendaciones es el registro regular de la ingesta de alimentos, la actividad física y el peso. Esta tarea puede ser facilitada por aplicaciones de teléfonos inteligentes, contadores de actividad y básculas conectadas a móviles (52).

Aunque el asesoramiento conductual a largo plazo es eficaz, no está ampliamente disponible. Por otra parte, cuando este enfoque no produce la pérdida de peso adicional que los pacientes desean, es difícil persuadir a los pacientes a permanecer en el asesoramiento para mantener la menor pérdida de peso que han logrado (39).

1.1.4.2. *Farmacoterapia*

La farmacoterapia está indicada como complemento de una dieta baja en calorías y del aumento de la actividad física para el control de peso a largo plazo (16). Los medicamentos se pueden considerar en adultos que tienen un IMC de 30 o más o un IMC de 27 a 29 con al menos una comorbilidad de la obesidad (40). La farmacoterapia y la intervención en el estilo de vida conducen a una pérdida de peso aditiva y deben utilizarse conjuntamente (53). La farmacoterapia junto con una intervención en el estilo de vida también puede ser beneficiosa para facilitar el mantenimiento en la reducción de peso (54, 55).

Los fármacos frente la obesidad (AOM) funcionan predominantemente por vías periféricas o centrales que regulan el equilibrio energético (56). El hambre y la saciedad están controladas por un complejo sistema neuroendocrino que depende de la integración constante de señales y

la diafonía bidireccional entre los centros de alimentación clave en el cerebro y la periferia. Varias hormonas reguladoras de la ingesta de alimentos son secretadas por el tracto gastrointestinal, el hígado, el páncreas o el tejido adiposo y actúan sobre el cerebro, en particular sobre el hipotálamo, para modular el apetito y la saciedad. Las hormonas intestinales relacionadas con la ingesta de alimentos se pueden clasificar como reguladores a corto plazo de la ingesta de alimentos, que se secretan en anticipación de grelina, respuesta a colescistoquinina (CCK), péptido tirosina-tirosina (PYY), péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP1), polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP), oxintomodulina (OXM) o privación de nutrientes (glucagón, factor de crecimiento de fibroblastos 21 (FGF21)) y reguladores a largo plazo de la ingesta de alimentos, que señalan al cerebro en proporción a la cantidad de nutrientes (glucagón, FGF21) y reguladores a largo plazo de la ingesta de alimentos, que señalan al cerebro en proporción a la cantidad de grasa almacenada en el cuerpo (leptina, insulina, amilina). Además de la regulación homeostática de la ingesta de alimentos, el hambre y la saciedad están influenciadas por factores ambientales como la palatabilidad y el olor de los alimentos. Las áreas cerebrales implicadas en el comportamiento hedónico alimentario incluyen las que están al lado del hipotálamo y el tronco encefálico, y también los centros de recompensa cerebral dopaminérgicos en la región cerebral mesolímbica, así como el hipocampo y la corteza. (57-60).

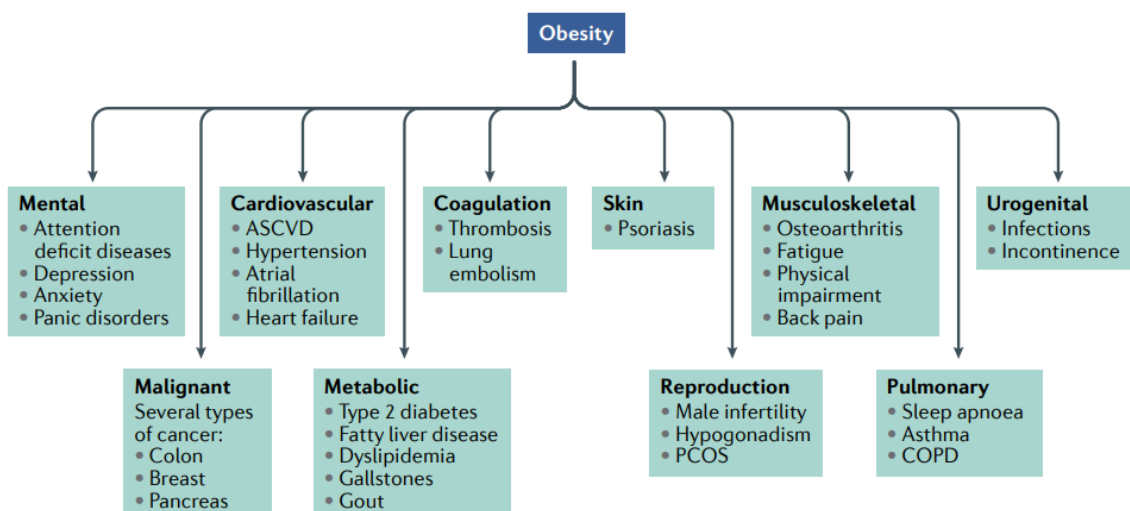


Figura 1. Alteraciones metabólicas y psicológicas asociadas a la obesidad.

Tomado de (60). Enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD), síndrome del ovario poliquístico (PCOS), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD).

La comunicación entre la periferia y el cerebro está mediada a través de fibras aferentes del nervio vago que se proyectan al núcleo *tractus solitarius* (NTS) o a través de la circulación, que llega al cerebro por la eminencia mediana del hipotálamo o el área postrema del tronco encefálico (AP). El sistema melanocortinérgico hipotalámico representa un centro clave en el control de la ingesta homeostática de alimentos que comprende neuronas orexigénicas que coexpresan el neuropéptido Y (NPY) y el péptido relacionado con agouti (AgRP) y neuronas anorexigénicas que coexpresan la proopiomelanocortina (POMC) y el transcripto regulado por cocaína y anfetaminas (CART). La activación de las neuronas NPY/AgRP conduce a la secreción de AgRP, que estimula la ingesta de alimentos a través del bloqueo del MC4R, mientras que la activación de las neuronas POMC/CART conduce a la secreción de la hormona estimulante de α -melanocitos (α -MSH), que activa MC4R para inhibir la ingesta de alimentos (56, 57).

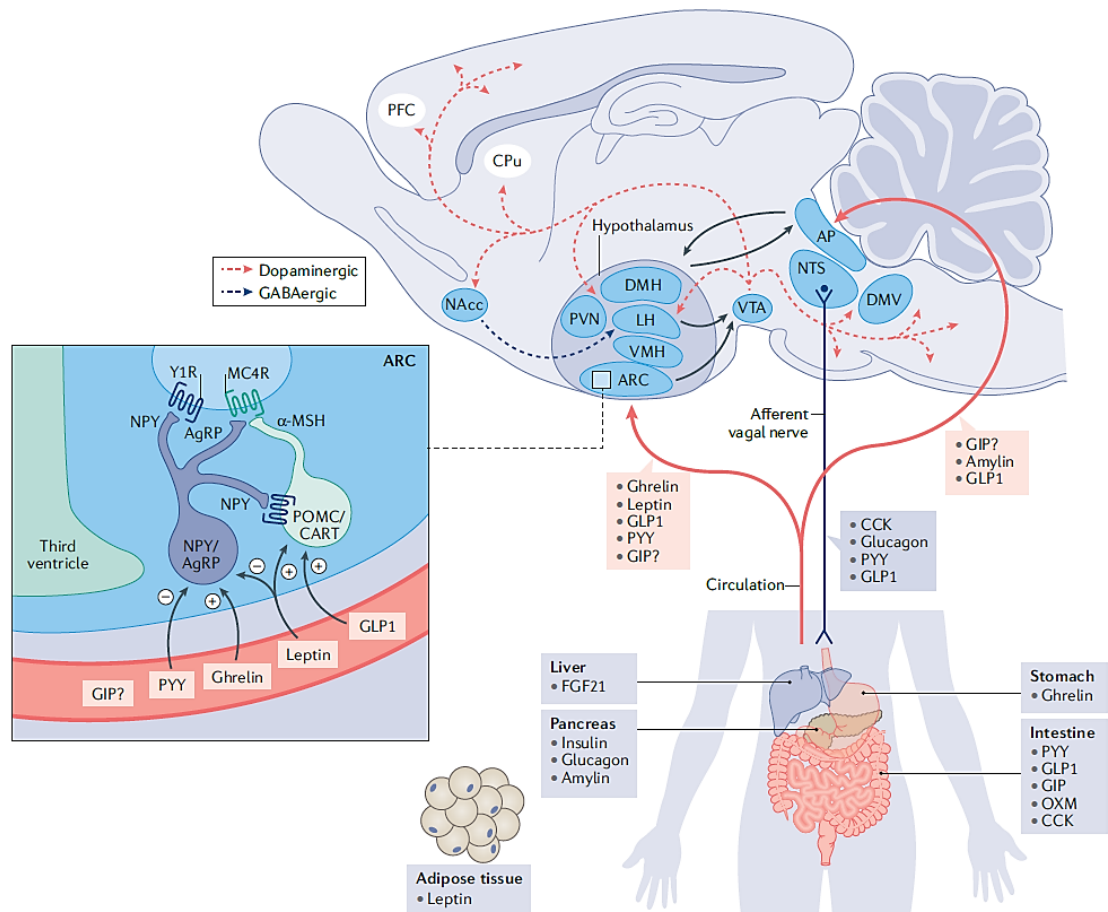


Figura 2. Regulación intestino-cerebro de la ingesta de alimentos.

Tomada de (61). Polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP), péptido tirosina-tirosina (PYY), péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP1), neuropéptido Y/ péptido relacionado con agouti (NPY/AgRP), proopiomelanocortina/ transcrito regulado por cocaína y anfetaminas (POMC/CART), neuropéptido Y (NPY), péptido relacionado con agouti (AgRP), receptor del neuropéptido Y tipo 1 (Y1R), receptor de melanocortina 4 (MC4R), núcleo arqueado (ARC), hormona estimulante de α -melanocitos (α -MSH), corteza prefrontal (PFC), caudado putamen (CPu), núcleo *accumbens* (NAcc), núcleo paraventricular (PVN), hipotálamo dorsomedial (DMH), hipotálamo lateral (LH), hipotálamo ventromedial (VMH), área tegmentaria ventral (VTA), núcleo *tractus solitarius* (NTS), núcleo motor dorsal del vago (DMV), área postrema del tronco encefálico (AP), colestistoquinina (CCK), péptido tirosina-tirosina (PYY), péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP1), factor de crecimiento de fibroblastos 21 (FGF21), oxintomodulina (OXM).

Las hormonas periféricas se integran en el control central de la conducta alimentaria homeostática y hedónica. α -MSH, AgRP, AP, núcleo arqueado (ARC), CART, CCK, caudado putamen (CPu), hipotálamo dorsomedial (DMH), núcleo motor dorsal del vago (DMV), FGF21, GIP, GLP1, LH, MC4R, núcleo accumbens (NAcc), NPY, NTS, OXM, corteza prefrontal (PFC), POMC, núcleo paraventricular (PVN), péptido tirosina-tirosina (PYY), hipotálamo ventromedial (VMH), área tegmentaria ventral (VTA) y; receptor del neuropéptido Y tipo 1 (Y1R) (61).

La hormona peptídica derivada del estómago grelina, llega al hipotálamo a través de la eminencia mediana y estimula la ingesta homeostática de alimentos a través de la activación de las neuronas NPY/AgRP (62), mientras estimula la alimentación hedónica a través de la activación de las neuronas dopaminérgicas en el área tegmentaria ventral (63). Para activar su receptor, la grelina requiere N-octanoilación (acilación) en su residuo de serina 3, y como los lípidos dietéticos se utilizan para la acilación de grelina, esto sugiere que la grelina también podría actuar como un sensor de nutrientes que informa al cerebro sobre los nutrientes entrantes (62).

Aunque es mejor conocida por su capacidad para reducir la glucosa en la sangre, la insulina fue la primera hormona que demostró aumentar en proporción a la grasa corporal y disminuir la ingesta de alimentos a través de los mecanismos del sistema nervioso central (SNC) (64, 65). La amilina se secreta conjuntamente con la insulina en las células β pancreáticas y disminuye la ingesta homeostática de alimentos a través de la señalización a través del AP (66). La amilina también afecta el comportamiento hedónico de alimentación a través de la señalización a través del sistema dopaminérgico mesolímbico en el área tegmental ventral y el NAcc (67).

FGF21 se secreta principalmente en el hígado en condiciones de ayuno, y disminuye el peso corporal al aumentar el gasto de energía a través de mecanismos centrales y periféricos (68). La CCK se secreta de las células intestinales I en respuesta a la ingestión de nutrientes (especialmente grasa). Se une al receptor CCK1 (CCK1R) para disminuir la ingesta de alimentos a través de una reducción en el tamaño de la comida (69). El CCK1R se expresa ampliamente en las aferentes vagales, el NTS y el AP, lo que sugiere que CCK transmite la señal de saciedad a través del vago al tronco encefálico, desde donde la señal de saciedad se proyecta al hipotálamo (70).

PYY se secreta conjuntamente con GLP1 de las células L del intestino distal. Su principal forma circulante (PYY3–36) se ha sugerido que reduce la ingesta de alimentos a través de la inhibición mediada por el receptor Y2 de las neuronas NPY/AgRP y, por lo tanto, la activación de las neuronas POMC (71). GLP1 disminuye la ingesta de alimentos a través de mecanismos del SNC que parecen implicar la activación directa de las neuronas POMC/CART, pero también la activación de las neuronas en el AP y NTS (72). Los agonistas del receptor de GLP1 (GLP1R) también modulan la ingesta hedónica de alimentos al actuar sobre el sistema de recompensa cerebral dopaminérgico en el área tegmental ventral, NAcc y tabique lateral (73). Dependiendo de la molécula y la vía de administración, los agonistas de GLP1R llegan al cerebro posterior ya sea a través de la circulación o a través de aferentes vagales (72). OXM ejerce su acción anorexigénica principalmente a través de la unión al GLP1R, y con menor afinidad también se une al receptor de glucagón (GCGR). El glucagón disminuye el peso corporal a través de múltiples mecanismos que incluyen la estimulación de la lipólisis y el gasto de energía y la inhibición de la ingesta de alimentos. La supresión del glucagón de la ingesta de alimentos parece estar mediada a través del eje hígado-vago-hipotálamo, ya que la desconexión de la rama hepática del vago abdominal es suficiente para bloquear el efecto anoréxico del glucagón (74). La regulación GIP del metabolismo energético sigue siendo enigmática, ya que se ha demostrado que la activación y el bloqueo del receptor GIPR disminuyen el peso corporal (75). Estudios recientes sugieren que GIP disminuye la ingesta de alimentos a través de los mecanismos del SNC y que GIP no afecta la ingesta de alimentos en ratones con pérdida de GIPR en el SNC (76).

En EEUU y Europa los fármacos comercializados frente a la obesidad son: orlistat, naltrexona/bupropión, liraglutida 3 mg, semaglutida 2,4 mg y tirzepatide. Además, en Estados Unidos, la fentermina/topiramato está incluso disponible para uso a largo plazo (77).

Los métodos conservadores de tratamiento existentes, incluidos los cambios en el estilo de vida, la actividad física, las dietas restrictivas y la psicoterapia, no son muy eficaces, lo que resulta en sólo hasta el 10 % de la pérdida de peso deseada en la mayoría de los casos (53, 78). Mantener el peso corporal es un problema mucho más difícil, y reduce la eficacia de estos métodos de terapia (77). Entre los adultos con sobrepeso u obesidad, el orlistat, la lorcaserina, la naltrexona-bupropión, la fentermina-topiramato y la liraglutida, en comparación con el placebo, se asociaron con lograr al menos un 5 % de pérdida de peso a las 52 semanas. La fentermina-

topiramato y la liraglutida se asociaron con las mayores probabilidades de lograr al menos un 5 % de pérdida de peso (56, 61, 79).

Los OAM tienen diferentes mecanismos de acción, por ejemplo, Orlistat actúa como inhibidor de la lipasa para reducir la absorción de grasa dietética del tracto gastrointestinal (79). Del resto hay algunos que actúan centralmente para aumentar la saciedad y a menudo funcionan modulando la acción serotoninérgica, noradrenérgica o dopaminérgica. Estas bloquean la recaptación de catecolaminas o estimulan directamente los receptores de saciedad en el hipotálamo y el sistema límbico. Además, hay algunos que aumentan el gasto energético al inducir termogénesis o lipólisis a través de acciones en sitios periféricos o centrales (79).

Los agentes simpaticomiméticos, como la fentermina, operan en el SNC, donde aumentan la norepinefrina en la hendidura sináptica y estimulan directamente los receptores β -adrenérgicos. Este se ha combinado con topiramato, un inhibidor antiepiléptico de la anhidrasa carbónica que potencialmente afecta el metabolismo energético a través de la modulación de la neurotransmisión GABAérgica (80). Los simpaticomiméticos también pueden aumentar la termogénesis, pero la estimulación α -adrenérgica y β -adrenérgica también se asocian con vasoconstricción y aumento del tono simpático que puede resultar en un aumento de la presión arterial y la frecuencia cardíaca (81).

El bupropión es un inhibidor de la recaptación de dopamina y norepinefrina. Aunque la naltrexona, un antagonista de los opioides, no causa pérdida de peso en monoterapia, bloquea los efectos inhibitorios de los receptores opioides activados por β -endorfina liberada en el hipotálamo, que estimula la alimentación. En combinación con bupropión, reduce la ingesta de alimentos (82, 83). Dicha combinación puede aumentar la presión arterial y, por lo tanto, no debe usarse en pacientes con hipertensión no controlada. No se encontró ninguna señal adversa para el aumento de los eventos cardiovasculares en el análisis intermedio de un ensayo de resultados cardiovasculares (84).

En 2014, la liraglutida a una dosis de 3 mg se convirtió en el primer OMA basada en GLP1 que se introdujo en el mercado estadounidense para el tratamiento de la obesidad en adultos, y en 2020 se aprobó para el control de peso en adolescentes de 12 años o más con obesidad, aproximadamente al doble de la dosis más alta empleada en el tratamiento de la DM2. Antes de esto (desde 2010), la liraglutida se usaba como inyección subcutánea para el tratamiento de la DM2 en dosis diarias de hasta 1,8 mg, lo que demuestra una menor incidencia de eventos cardiovasculares adversos mayores en comparación con el mejor estándar de atención en el ensayo LEADER (85). Los efectos secundarios más comunes en pacientes tratados con dicho fármaco son las molestias gastrointestinales que incluyen náuseas, diarrea, vómitos y estreñimiento (86).

Liraglutida en dosis subcutáneas de 3 mg demostró una reducción de peso significativa con un perfil de seguridad razonable para pacientes con sobrepeso u obesidad independientemente del estado diabético en comparación con placebo (87). Después de 1 año de tratamiento, se informó una disminución media del 8 % del peso corporal en sujetos tratados con liraglutida en relación con el 2,6 % en los controles tratados con vehículos (88) con aproximadamente dos tercios de los pacientes tratados con liraglutida logrando una reducción del peso corporal superior al 5 % y un tercio experimentando pérdidas que superaban el 10 %. Esto se compara favorablemente con el 27 % y el 11 %, respectivamente, logrando resultados similares en sujetos de control. La reducción del peso corporal se asoció con mejoras en la sensibilidad a la insulina, los lípidos

circulantes y la presión arterial, pero con un aumento de la frecuencia cardíaca media de 2,4 lpm (89).

La semaglutida aprobada más recientemente por la FDA a una dosis de 2,4 mg reduce el peso corporal promedio a 15 % después de 68 semanas de tratamiento (en relación con 2,4 % en los controles de placebo) (90). El fármaco es generalmente bien tolerado, aunque los efectos adversos típicos relacionados con GLP1 (principalmente náuseas, diarrea, vómitos y estreñimiento) todavía prevalecen (6, 91).

La semaglutida a 2,4 mg, una dosis más alta que la registrada para el tratamiento de la DM2, obtuvo la aprobación en junio de 2021 para el control crónico del peso en adultos con obesidad o sobrepeso (92). En un estudio de fase II de 1 año que empleó dosis diarias un 10 % de la de liraglutida en dosis altas, la pérdida de peso corporal se duplicó (93).

Entre el 48,2 % y el 88,7 % de los adultos obesos/con sobrepeso sin diabetes tratados con liraglutida y semaglutida sufrieron una pérdida de peso clínicamente relevante (superior al 5 %) (94).

Tirzepatida (anteriormente LY3298176) está diseñado para una inyección subcutánea una vez a la semana (95). La tirzepatida, conocida como "*twincresin*", es el único medicamento que actúa simultáneamente como agonistas del receptor de GIP y del GLP1. Puede reducir significativamente los niveles glucémicos y mejorar la sensibilidad a la insulina, así como reducir el peso corporal en más del 20 % y mejorar el metabolismo de los lípidos. Este medicamento posee una vida media de aproximadamente cinco días tras una inyección subcutánea gracias a que puede unirse a la albúmina. Tirzepatide, desarrollado por Eli Lilly, fue aprobado, bajo la marca Mounjaro, por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos en mayo de 2022. Esto inició la era de la "*twincresina*" de opciones terapéuticas duales enormemente importantes y atractivas para la diabetes y la obesidad, así como el manejo avanzado de entornos cardiometabólicos estrechamente relacionados, que constituyen la principal causa de morbilidad, discapacidad y mortalidad en todo el mundo (96, 97).

En resumen, el manejo farmacológico de la obesidad tiene una larga historia poblada de múltiples decepciones. La base del fracaso ha sido multifactorial, en gran medida por el valor limitado de los modelos animales para predecir la seguridad cardiovascular junto con una considerable heterogeneidad de los pacientes. Los pacientes con obesidad a menudo tienen un alto riesgo de enfermedades cardiovasculares y están afectados por comorbilidades que complican la evaluación de la seguridad de los medicamentos. Los ensayos clínicos a largo plazo y a gran escala en pacientes heterogéneos con obesidad son costosos de realizar y difíciles de justificar cuando el éxito ha sido tan difícil de alcanzar y los fracasos tan frecuentes (56).

Los recientes resultados con semaglutida y tirzepatida, en los que cada uno informó una pérdida de peso media muy superior al 10 %, empleando un mecanismo GLP1 que ha demostrado por separado mejorar los resultados cardiovasculares en estudios de DM2, inspira confianza para el futuro. La aplicación clínica continuará y se centrará en la eficacia y seguridad relativas, que es difícil de atribuir cuando los mejores candidatos de su clase avanzan simultáneamente rápidamente y no son inmediatamente accesibles para el estudio clínico comparativo directo (98).

Los estudios clínicos en curso determinarán si los fármacos más eficaces que la semaglutida y la tirzepatida podrían lograr una eficacia comparable a la cirugía bariátrica (56).

1.1.4.3. Cirugía bariátrica

Los procedimientos de cirugía bariátrica se pueden dividir en malabsortivos y restrictivos e incluyen, entre otros, la banda gástrica (GB), RYGB laparoscópico (LRYGB), la gastrectomía en manga (SG) y la derivación biliopancreática (ver Figura 3) (99).

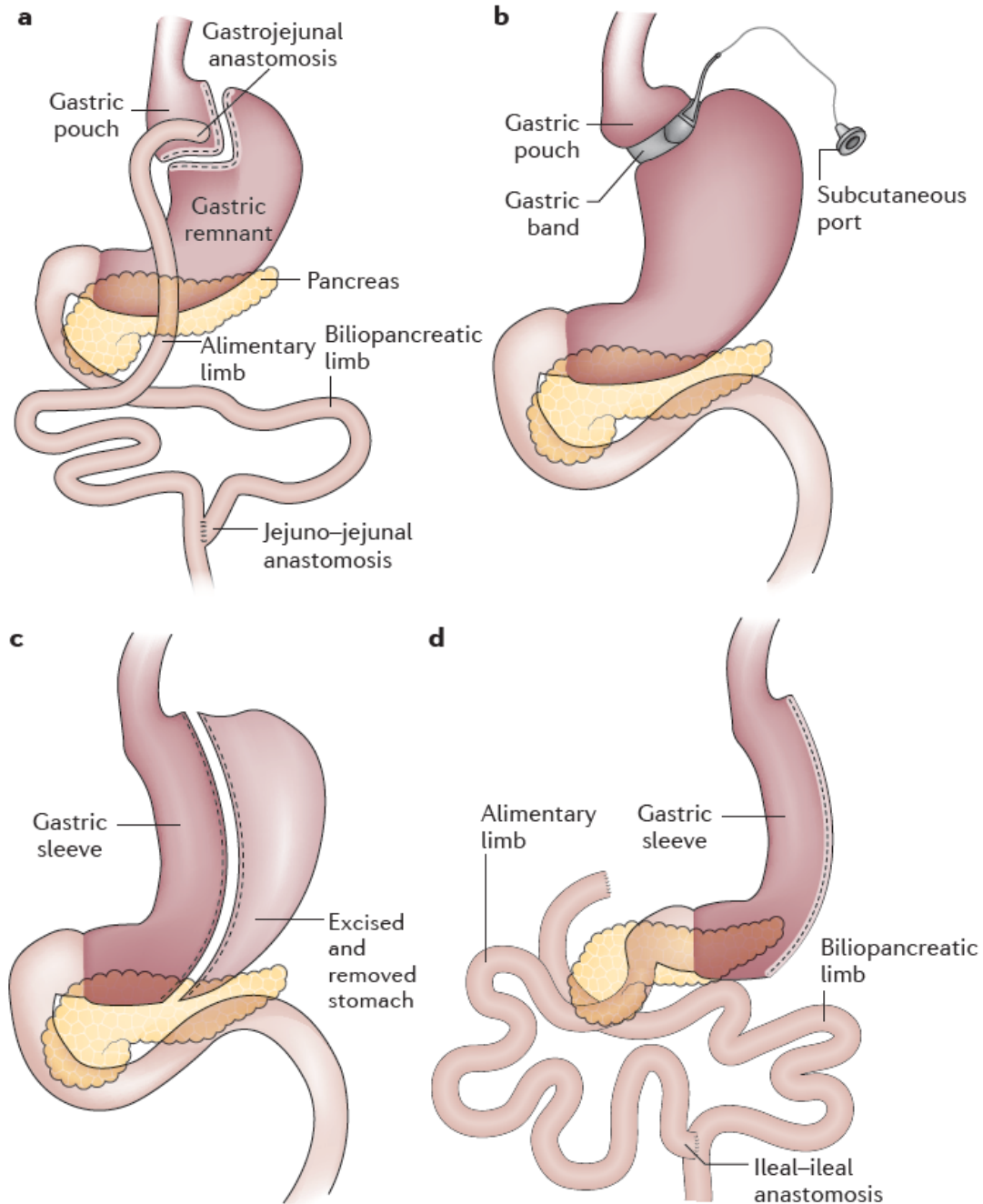


Figura 3. Tipos de cirugía bariátrica.

Tomado de (100). a: bypass gástrico, b: banda gástrica, c: gastrectomía vertical, d: derivación biliopancreática.

En la Tabla 1, se describen los principales tipos de técnicas empleadas en el tratamiento de la obesidad a través de la cirugía bariátrica, enumerándose cuando se recomienda su uso (indicaciones) y las complicaciones más frecuentes vinculadas a dichas técnicas.

Tabla 1. Tipos de cirugía de la obesidad.

TIPO	TÉCNICA	INDICACIONES	COMPLICACIONES
Gastrectomía vertical *Restrictiva	Gastrectomía parcial con creación de estómago tubular. La capacidad es inferior al 25 % de la capacidad del estómago original (150-200 ml de remanente gástrico)	IMC < 45 kg/m ² Como primer paso en IMC > 45 kg/m ² .	Fuga gástrica. Enfermedad por reflujo.
Banda gástrica *Restrictiva	Consiste en la colocación de una banda a nivel subcardial y exterior del estómago, compartimentalizando el estómago en dos porciones. El anillo de silicona de la banda se une a un reservorio colocado a nivel subcutáneo que puede ser rellenado con suero fisiológico provocando que la banda gástrica disminuya el tamaño, aumentando el grado de restricción gástrica.	IMC 35-45 kg/m ² . Jóvenes. Alta capacidad de colaboración.	Dilatación o hernia gástrica. Erosión o inclusión de la banda. Trastornos motores esofágicos. Migración de la banda.
Baipás gástrico *restrictiva y malabsortiva	Consiste en la creación de un reservorio gástrico muy pequeño (apenas 30 mL). Se crea un asa biliopancreática (de 75-150cm) que transporta las secreciones del remanente gástrico, hígado y páncreas, y un asa de Roux o alimentaria que se anastomosa al reservorio gástrico y sirve para vehicular los alimentos ingeridos hasta el canal común que tiene una longitud	IMC 35-55 kg/m ² (cambiando la longitud de las asas). Enfermedad por reflujo. Síndrome metabólico. Diabetes tipo 2.	Fístula. Estenosis de la anastomosis gastroyeyunal. Úlcera marginal. Déficits micronutrientes (hierro, B12). Síndrome de Dumping.

	variable, entre 200-350 cm.		
Derivación biliopancreática *restrictiva y malabsortiva	La clásica consiste en una gastrectomía subtotal con eliminación del píloro, dejando un remanente gástrico de unos 200- 250 mL y la creación de tres tramos de intestino delgado, uno que recoge el bolo alimenticio (asa alimentaria), otro que recoge los jugos biliopancreáticos (asa biliopancreática) y finalmente un canal común de unos 50 cm, donde se unen ambas asas. En la derivación con cruce duodenal, la gastrectomía horizontal se substituye por una gastrectomía longitudinal y el canal común suele ser algo más largo, de unos 75-100 cm.	En general IMC > 45 kg/m ² (aunque puede realizarse en IMC más bajos, según complicaciones).	Malabsorción de vitaminas y minerales. Desnutrición. Hiperparatiroidismo secundario. Colelitiasis. Enfermedad hepática.

IMC: índice de masa corporal.

La cirugía bariátrica ha demostrado disminuir la mortalidad global y de causa cardiovascular y por cáncer, comparada con el tratamiento convencional en sujetos con IMC ≥ 35 kg/m² (101-103). En sujetos adultos, produce una mayor pérdida de peso y mantenimiento del peso perdido comparado con el tratamiento médico convencional, las intervenciones sobre estilos de vida o la pérdida de peso supervisada, en sujetos con IMC ≥ 35 kg/m² (104). Además, en sujetos con IMC ≥ 35 kg/m² ha demostrado una mejoría del control glucémico, entendido como una mejoría de la glucemia en ayunas, de la incidencia de diabetes y una mayor remisión de la diabetes preexistente (105). En referencia a la hipertensión, la cirugía bariátrica tiene un perfil favorable a corto plazo, observándose reducciones de las cifras de presión arterial o del número de fármacos antihipertensivos a 2-3 años de seguimiento y una mayor remisión de la hipertensión en los sujetos con hipertensión de base comparado con el grupo control (106). No obstante, en los estudios con seguimiento hasta 10 años, no se observan diferencias en cuanto a las cifras de presión arterial sistólica o la aparición de nuevos casos de HTA (107).

Los cambios sobre los lípidos no son consistentes en todos los estudios, pero se observa una tendencia a una reducción en los niveles de triglicéridos y del ratio colesterol total/HDL y un incremento de los niveles de colesterol HDL (104, 108).

La cirugía da mejores resultados de pérdida de peso y de las comorbilidades asociadas al peso en comparación con las intervenciones no quirúrgicas, independientemente del tipo de procedimiento utilizado. En comparación entre sí, ciertos procedimientos resultaron en una mayor pérdida de peso y mejoras en las comorbilidades que otros. Los resultados fueron similares entre el RYGB y la gastrectomía en manga, y ambos procedimientos tuvieron mejores resultados que la banda gástrica ajustable. Para las personas con un IMC muy alto, la desviación biliopancreática con cambio duodenal resultó en una mayor pérdida de peso que el RYGB. El baipás duodenoyeyunal con gastrectomía en manga y el RYGB laparoscópico tuvieron resultados similares, sin embargo, esto se basa en un ensayo pequeño. La gastrectomía aislada en manga condujo a mejores resultados de pérdida de peso que la banda gástrica ajustable después de tres años de seguimiento. Esto se basó en un solo ensayo. Los resultados relacionados con el peso fueron similares entre la imbricación gástrica laparoscópica y la gastrectomía laparoscópica en manga en un ensayo. En todos los estudios, las tasas de eventos adversos y las tasas de reintervención generalmente se informaron de manera deficiente. La mayoría de los ensayos siguieron a los participantes durante sólo uno o dos años, por lo que los efectos a largo plazo de la cirugía siguen sin estar claros (109). La cirugía bariátrica también ha demostrado una mejoría en la calidad de vida en estudios observacionales a 10 años (103).

Cuando comparamos los resultados de la cirugía con el tratamiento médico en sujetos con IMC < 35 kg/m², el tratamiento quirúrgico consigue una mayor pérdida de peso, una mayor consecución de remisión de la diabetes y una reducción del riesgo cardiovascular (110). El mayor problema asociado con la obesidad no es el exceso de tejido adiposo en sí, sino los trastornos metabólicos y complicaciones resultantes de la enfermedad, como hemos citado anteriormente, incluyendo el mayor riesgo de muerte prematura (111). El síndrome metabólico (METS) está particularmente relacionado con el exceso de peso. Aunque el METS puede estar presente incluso en personas con un IMC normal alto (IMC en el rango de 23-25 kg/m²), especialmente en aquellos con baja actividad física o patrones nutricionales poco saludables (112), la mayor probabilidad de ocurrencia de METS y otras complicaciones se asocia con la obesidad (IMC de ≥ 30 kg/m²) (113).

En el nivel actual de conocimiento médico, la cirugía bariátrica es el tratamiento más eficaz y duradero para la obesidad, tanto en términos de pérdida de peso como de resolución de comorbilidades asociadas, por ello, actualmente, es el tratamiento de elección en pacientes que cumplen con los criterios de elegibilidad para la cirugía (102).

Las principales indicaciones para la cirugía en adultos en la población del *Servizo Galego de Saúde* (SERGAS) son edad comprendida entre 18 y 60 años, tener un IMC ≥ 40 kg/m² o un IMC ≥ 35 kg/m², con la aparición simultánea de al menos dos o más comorbilidades, más de 5 años de obesidad mórbida y/o haber fracasado después de dietas y/o tratamientos médicos realizados seriamente. Aunque la tendencia actual es a ser cada vez más flexible con estas indicaciones y aumentar el número de candidatos a cirugía (Protocolo SERGAS).

La cirugía bariátrica debería ofrecerse a los sujetos que presenten:

1. IMC ≥ 40 kg/m² (101, 102).
2. IMC ≥ 35 kg/m² + 1 o más complicaciones graves. Complicaciones graves: DM2 (104, 108), alto riesgo de DM2 (resistencia a la insulina, prediabetes, y/o síndrome metabólico), hipertensión arterial de difícil control (105), EHGNA, SAOS (114), artrosis de rodilla y cadera (115), incontinencia urinaria (116), obesidad-hipoventilación, hipertensión intracraneal

idiopática, reflujo gastro-esofágico, estasis venoso, movilidad reducida debido a obesidad y alteración importante de la calidad de vida (110)

3. IMC 30-34,9 kg/m² en los casos de DM2 con mal control a pesar de tratamiento intensificado y presencia de otras complicaciones graves (105, 114). En sujetos no diabéticos con complicaciones graves que no se controlen adecuadamente con tratamientos médicos y supongan una disminución de calidad de vida del paciente puede plantearse el abordaje quirúrgico en este rango de IMC (117).

En general un paciente adulto candidato a cirugía bariátrica debe cumplir además de los criterios de IMC y complicaciones, los siguientes requisitos (104).

1. Edad 18-65 años.
2. Respuesta inadecuada al tratamiento médico.
3. Capacidad de adherencia a los cambios de estilos de vida necesarios tras la cirugía y al seguimiento.
4. Estabilidad psiquiátrica/psicológica.
5. Ausencia de contraindicaciones importantes (muy alto riesgo quirúrgico, expectativa de vida limitada por enfermedad, cirrosis severa o abuso de alcohol/drogas).
6. Ausencia de enfermedad endocrinológica tratable como causa de la obesidad.
7. Compromiso de no gestación antes de un año tras la cirugía bariátrica.

La cirugía en edades extremas, adolescentes (10-18 años) y edad avanzada (65-75 años) deberá evaluarse individualmente según la experiencia del centro y mediante protocolos específicos (118).

Los procedimientos más comúnmente realizados en el momento actual son, por orden decreciente, la gastrectomía vertical, el RYGB, la banda gástrica ajustable y la derivación biliopancreática con o sin cruce duodenal (104).

Se prefiere el abordaje laparoscópico dado que ha demostrado disminuir la tasa de complicaciones (103).

La mayoría de los estudios posicionan a la cirugía malabsortiva como la más eficaz en términos de disminución del peso y remisión de complicaciones (principalmente dislipemia, SAOS, diabetes *mellitus* e hipertensión arterial), seguida del RYGB y de las técnicas restrictivas (119). En los últimos años, la gastrectomía vertical se ha convertido en la técnica más realizada en el mundo, debido a su menor tasa de complicaciones, la sencillez de su realización y sus buenos resultados, que la sitúan por encima del resto de técnicas restrictivas. Si bien en algunos estudios el RYGB se ha mostrado superior a la gastrectomía vertical (120, 121) actualmente disponemos de estudios aleatorizados que han comparado los efectos de ambas técnicas a medio plazo, situando a las dos cirugías como equivalentes en términos de pérdida de peso y remisión de la diabetes hasta 5 años (121, 122).

Sin embargo, los pacientes que recibieron gastrectomía laparoscópica en manga experimentaron menos tasas de complicaciones y reintervenciones postoperatorias que aquellos que recibieron RYGB. A su vez, el RYGB fue superior en el tratamiento de la dislipidemia, la hipertensión y la enfermedad por reflujo gastroesofágico (123).

En la práctica clínica, la cirugía bariátrica por RYGB o SG es más efectiva, pero la pérdida de peso significativa se puede lograr mediante MT con una restricción calórica estricta y la introducción gradual de una dieta normal. Todos los tratamientos mostraron efectos positivos sobre el

bienestar, los factores de riesgo cardiovascular y los niveles de vitaminas y minerales a los 2 años de seguimiento y los grupos fueron similares con respecto a las medidas de seguridad (122).

1.1.5. FUNCION ENDOCRINA EN LA OBESIDAD

El manejo clínico de la obesidad es complejo y frecuentemente con pobres resultados (124). La obesidad abdominal, u obesidad central, refleja la cantidad de grasa visceral y se relaciona de manera directa con la resistencia a la insulina y los eventos cardiovasculares. En la obesidad se producen una serie de cambios hormonales secundarios a la misma, aunque estos cambios podrían en gran medida contribuir a su perpetuación. A continuación, presentamos los cambios hormonales que se producen en esta enfermedad y que se pueden ver resumidos en la Tabla 2 (125).

Tabla 2. Alteraciones hormonales asociadas a la obesidad.

Glándula endocrina	Alteración hormonal
Páncreas endocrino	Hiperinsulinemia
Tejido adiposo	Hiperleptinemia Descenso de adiponectina
Hipófisis	Disminución de GH basal y estimulada Disminución de repuesta a estímulos de prolactina
Gónadas	Mujer: Descenso de SHBG. Aumento de estradiol libre y testosterona libre Hombre: Descenso de SHBG. Descenso de testosterona total y libre
Suprarrenales	Aumento de cortisol libre urinario y cortisol plasmático normal
Hormonas gastrointestinales	Descenso de grelina
Tiroides	Aumento de TSH y T3 libre

GH: hormona de crecimiento, SHBG: globulina fijadora de hormonas sexuales, TSH: hormona estimulante de tiroides. T3: triyodotironina

1.1.5.1. Páncreas endocrino

En la obesidad hay un incremento en la secreción de insulina. Las personas obesas tienen concentraciones de insulina aumentadas, la secreción de insulina basal es tres o cuatro veces mayor en sujetos obesos que en controles delgados (126).

En conclusión, la hiperglucemia-hiperinsulinemia observada en pacientes obesos y con DM2 podría deberse, en parte, a una mayor capacidad de secreción de insulina y a una producción exagerada de glucosa hepática debido a la resistencia hepática a la insulina (127).

Tanto la obesidad como la DM2 se asocian con resistencia a la insulina (128), pero la mayoría de los sujetos obesos insulinoresistentes no desarrollan hiperglucemia. Para que la obesidad y la resistencia a la insulina se asocien con la DM2, la célula beta pancreática tiene que ser incapaz de compensar la disminución en la sensibilidad a la insulina (128).

El tejido adiposo modula el metabolismo liberando ácidos grasos libres y glicerol, hormonas como leptina, adiponectina y citoquinas proinflamatorias como TNF alfa, o interleuquinas (129). La liberación de ácidos grasos no esterificados es el factor aislado más importante que modula la sensibilidad a la insulina. El aumento de los niveles de ácidos grasos no esterificados (NEFA) se observan en la obesidad y la DM2, y se asocian con la resistencia a la insulina que vemos en

ambas (130). La distribución de la grasa corporal es en sí misma un determinante de la sensibilidad a la insulina (130).

Los individuos delgados con una distribución de la grasa periférica tienen mayor sensibilidad a la insulina que individuos delgados con una distribución de la grasa central. La grasa intraabdominal y subcutánea presentan características diferentes. La grasa intraabdominal es más lipolítica que la subcutánea y es menos sensible al efecto antilipolítico de la insulina (130). Esta diferencia en las características de los adipocitos, junto con la proximidad al hígado de los depósitos de grasa intraabdominal, probablemente hace que este órgano resulte más expuesto a los NEFA que los tejidos periféricos. La sensibilidad a la insulina regula a la vez la función de la célula beta, que está casi siempre disminuida en la obesidad. Los NEFAS son importantes para el funcionamiento normal de la célula beta y potencian la liberación de insulina en respuesta a glucosa y a otros secretagogos. La elevación crónica de la glucosa plasmática y de los NEFA es deletérea para la célula beta, y se denomina glucolipototoxicidad (128).

En resumen, en la obesidad es común el hiperinsulinismo, y la resistencia a la insulina es característica cuando existe una gran ganancia ponderal (125).

1.1.5.2. Tejido adiposo

Se sabe que el tejido adiposo expresa y secreta una variedad de péptidos bioactivos, conocidos como adipoquinas, que actúan tanto a nivel local (autocrino/paracrino) como sistémico (endocrino). La importante función endocrina del tejido adiposo se enfatiza por los efectos adversos que tienen tanto el exceso como la deficiencia de tejido adiposo (131).

Es interesante que el déficit de tejido adiposo, conocido como lipodistrofia, también se asocie con características del síndrome metabólico tanto en humanos como en roedores (132).

De las proteínas segregadas por el tejido adiposo, la mejor caracterizada es la leptina, la primera adipoquina descrita y gracias a la cual se estableció al tejido adiposo como un auténtico órgano endocrino (133). La leptina (cuyo nombre deriva del griego *leptos*, que significa delgado) es un polipéptido de 16 kDa que contiene 167 aminoácidos con homología estructural a las citoquinas. En 1994 fue identificado el gen de la leptina (134) y su receptor en 1995 (135). Los adipocitos la segregan en proporción directa a la masa adiposa y al estado nutricional, y esta secreción es mayor desde el depósito subcutáneo en relación al visceral. La secreción de leptina por gramo de tejido adiposo es dos veces mayor en sujetos obesos que en delgados. Aunque inicialmente se veía como una hormona antiobesidad, debido a su papel anorexigénico, el principal papel de esta es servir como señal metabólica de que existe energía suficiente en el organismo y por tanto no es necesario aportar mayor cantidad. Los niveles de leptina descienden rápidamente con la restricción calórica y la pérdida de peso. Este descenso se asocia con respuestas fisiológicas de adaptación al hambre, que incluyen aumento del apetito y descenso del gasto energético. Estas mismas respuestas se observan en ratones y humanos deficientes en leptina a pesar de la obesidad severa que presentan. Además, estas respuestas se corrigen con la administración de dosis bajas de leptina. Por otro lado, las formas comunes de obesidad se caracterizan por niveles elevados de leptina circulante y resistencia a la misma, pues a pesar de la presencia de niveles elevados de leptina, que deberían reducir la ingesta de comida y grasa corporal, continúan manteniendo niveles elevados de ingesta y de grasa corporal (136). Los mecanismos de resistencia a la leptina son parcialmente desconocidos, pero parecen estar relacionados con defectos en la señal o en el transporte de la leptina a través de la barrera hematoencefálica (133). En humanos, las mutaciones de la leptina o de su receptor son extremadamente raras.

Otras hormonas que son segregadas por el tejido adiposo con importantes efectos metabólicos son la adiponectina, la resistina, el TNF, la interleuquina-6 (IL-6), proteínas del sistema renina-angiotensina, la adiposina, la proteína estimulante de la acilación (ASP) y proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP-1) (137).

La adiponectina se segrega exclusivamente del tejido adiposo y es una proteína abundante en el plasma. Con la excepción de casos de severa desnutrición y en el recién nacido, hay una fuerte correlación negativa entre las concentraciones plasmáticas de adiponectina en humanos y la masa grasa. Los niveles de adiponectina están disminuidos en la obesidad mientras que la pérdida de peso los aumenta. Se ha visto que la adiponectina mejora la sensibilidad a la insulina en modelos de obesidad genética o inducida por la dieta (138)

La hormona peptídica resistina (o FIZZ3) se identificó inicialmente como producida exclusivamente por el adipocito, se ha visto que juega un papel importante en la resistencia a la insulina inducida por la obesidad (139). Se expresa en los adipocitos de los roedores (139) y en los macrófagos de los humanos. Sus niveles aumentan con la ingesta y en la obesidad (140).

La proteína enlazante del retinol-4 (RBP4) es una proteína de 21 kDa (141). Se ha visto que produce resistencia a la insulina alterando la señal de la insulina en el músculo y los adipocitos (142).

1.1.5.3. Hipófisis

En la obesidad, la alteración más clara en el sistema hipotálamo-hipofisario se relaciona con la hormona de crecimiento (GH). La secreción de hormona de crecimiento depende fundamentalmente de la interacción entre GHRH y somatostatina. La grelina, el ligando endógeno del receptor de los secretagogos de la GH, probablemente desempeña también un papel (143). Además, numerosos neurotransmisores, hormonas periféricas y señales metabólicas influyen en la secreción de GH (143).

En la obesidad hay una disminución en la secreción de GH. Tanto en niños como en adultos, a mayor IMC, menor respuesta secretora de GH ante diferentes estímulos secretores (144) incluyendo la respuesta a GHRH (145). Se ha visto que por cada unidad que aumente el IMC a una determinada edad se disminuye la secreción de GH hasta en un 6 %. Este déficit relativo de GH en la obesidad puede contribuir al mantenimiento de la misma. Aparentemente, todos los defectos en el eje GH-IGF-1 en la obesidad son reversibles con la pérdida de peso, bien inducida por la dieta, bien a través de cirugía (146). Cuando los sujetos obesos son tratados con GHRH y GHRP-6 a dosis altas, se produce un pico medio de respuesta de GH de 40 µg/L, una respuesta masiva para los obesos (144). El hecho de que las células somatotropas, que han estado en un descanso funcional durante años o décadas de obesidad, respondan a esos estímulos combinados indica una función hormonal trófica hipotalámica normal y que las somatotropas no se vuelven atróficas en la obesidad (144). La causa principal de la alteración en la secreción de GH en la obesidad puede ser una alteración en el hipotálamo, una función hipofisaria anormal o una perturbación en las señales periféricas que actúan a nivel hipofisario o hipotalámico. En las personas obesas, la secreción de GH inducida por la administración exógena de GHRH o GHRP-6 está disminuida, descartando un déficit secretor de GHRH endógenos o del ligando natural del receptor de secretagogos de GH como factores causantes. Los niveles elevados de insulina reducen la liberación de GH y la hiperinsulinemia que se encuentra con frecuencia en la obesidad se puede relacionar con esta alteración en la secreción de GH (146).

El mecanismo fisiopatológico responsable de esta hiposecreción de GH en la obesidad es probablemente multifactorial, la hipersecreción crónica de somatostatina, la elevación de los niveles plasmáticos de ácidos grasos libres y la disminución de grelina juegan un papel fundamental y, posiblemente, coexista alguna alteración menor en las células somatotropas. Para el diagnóstico del déficit de GH del adulto se necesitan test de estímulos. El test de tolerancia a la insulina o test de hipoglucemia insulínica (ITT) es el test de elección para el diagnóstico del GHD del adulto. La ITT es una prueba potencialmente peligrosa, además está contraindicada en muchas situaciones clínicas comunes en las que se puede sospechar un déficit de GH como puede ser cardiopatía isquémica, epilepsia y edad avanzada. Sin embargo el test combinado de GHRH+GHRP-6 puede ser de utilidad para el diagnóstico del déficit de GH del adulto, sin los efectos secundarios de la hipoglucemia insulínica (147).

La obesidad es probablemente el mayor factor de confusión para el diagnóstico del déficit de GH del adulto, se sabe que la alteración en la secreción de GH en la obesidad es paralela a las alteraciones en la composición corporal como aumento de la grasa visceral, disminución de masa magra y de densidad mineral ósea (148).

1.1.5.4. Gónadas

Ovarios

La obesidad en las mujeres se manifiesta habitualmente con una serie de condiciones que preceden a las anomalías metabólicas como prediabetes, diabetes y enfermedad cardiovascular (149). Éstas incluyen menarquia temprana, infertilidad y síndrome de ovario poliquístico (SOP). Por otro lado, al final de la vida reproductiva de la mujer, el cese de la función ovárica, se asocia también con el desarrollo de obesidad, pues la menopausia precipita la ganancia de peso abdominal y se asocia con numerosas consecuencias metabólicas adversas. En las mujeres, la obesidad se asocia con importantes alteraciones en los niveles de esteroides plasmáticos. La tasa de producción de testosterona, dihidrotestosterona y androstenediona se encuentra elevada en mujeres obesas mórbidas. La distribución corporal de la masa grasa es otro factor importante. La producción de hormonas sexuales y el metabolismo es diferente en obesas mórbidas con diferentes fenotipos. Mujeres con obesidad abdominal tienen una tasa de producción de andrógenos elevada y niveles mayores de testosterona libre y estradiol libre mientras que las mujeres con distribución glúteo-femoral de la grasa producen gran cantidad de estrona debido a la aromatización periférica de los estrógenos. Otros estudios han encontrado que, en mujeres obesas premenopáusicas, un aumento de la grasa visceral se asocia de manera significativa con niveles disminuidos de proteína transportadora de hormonas sexuales (SHBG) y la ratio 17β -estradiol/testosterona libre y con niveles elevados de testosterona libre, después de ajustarlo por edad y por masa grasa total. En mujeres, la pérdida de grasa visceral se asocia con aumento en los niveles de SHBG y de la ratio 17β -estradiol/testosterona libre independientemente de la cantidad total de grasa perdida (150).

El síndrome del ovario poliquístico es la alteración ovárica más frecuente en mujeres premenopáusicas y la obesidad es un hecho común en esta endocrinopatía. Dependiendo de la población estudiada, un 20-69 % de las mujeres con SOP son obesas (IMC > 30) e independientemente de la obesidad, las mujeres con SOP tienen un aumento de la acumulación de grasa a nivel intraabdominal. Tras la menopausia, la dramática caída en los niveles de estrógenos, junto con el relativo hiperandrogenismo, contribuye a la ganancia de peso y al cambio en la distribución del tejido adiposo (151).

Testículos

Se ha encontrado que el descenso de los andrógenos en los hombres obesos representa un continuo observable a cualquier grado de obesidad. La obesidad en los hombres se asocia con una reducción en la testosterona total y en los niveles de SHBG (152, 153). En el Estudio de envejecimiento masculino de Massachusetts, los hombres que eran obesos al inicio y durante el seguimiento, bien medidos por IMC o bien por obesidad central (circunferencia de la cintura o índice cintura-cadera), tenían un mayor descenso en la testosterona total, libre y en la SHBG comparado con los hombres que nunca se habían clasificado como obesos (154).

Los factores patogénicos que se relacionan con esta reducción en los niveles de testosterona en la obesidad son la disminución de la capacidad de unión de la SHBG, la reducción en la amplitud de los pulsos de LH y la hiperestrogenemia (154).

Isidori *et al.* (155) examinaron la relación entre las concentraciones de leptina y los niveles de hormonas sexuales en hombres adultos y encontraron que la leptina circulante se correlaciona con la testosterona total y libre incluso tras ajustarla con la SHBG, LH y estradiol y que la leptina es el mejor predictor hormonal de niveles de andrógenos disminuidos en hombres obesos.

La prevalencia del síndrome metabólico aumenta con la edad y está independientemente asociado a niveles menores de andrógenos y niveles mayores de estrógenos (156).

En modelos multivariantes, la edad, la circunferencia de la cintura y el estado de salud se asocian con niveles de andrógenos bajos y con deficiencia de andrógenos sintomática, y de todas las variables, la circunferencia de la cintura es el factor asociado más importante (157).

1.1.5.5. Glándulas suprarrenales

Dada la relación entre obesidad, distribución de grasa central e hipercortisolemia (síndrome de Cushing), muchos estudios han intentado determinar si el cortisol juega un papel en el desarrollo de obesidad en la población general, en la distribución central de la grasa en hombres y mujeres, y en los cambios en la composición corporal que se producen con la edad. En mujeres con obesidad abdominal, los niveles del cortisol libre urinario (por gramo de creatinina) se encuentran significativamente aumentados en comparación con mujeres con una distribución periférica de grasa o en controles normales. Los niveles basales de cortisol y ACTH aumentan significativamente tras la administración de CRF en todos los grupos, pero este aumento es significativamente mayor en mujeres con obesidad abdominal que en mujeres con distribución periférica de la grasa o controles normales. Estos resultados, por tanto, sugieren que las mujeres obesas con distribución abdominal de la grasa tienen una hiperactividad del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal (HHA) (158).

Aunque de manera general se asume que los niveles plasmáticos de cortisol son normales en el síndrome metabólico y en la obesidad, existen respuestas dinámicas de cortisol exageradas (159).

Estos datos sugieren que en la obesidad se producen pequeñas alteraciones, en el *feedback* inhibitorio del eje HHA y una alteración en el aclaramiento periférico a nivel hepático, con mínimas diferencias entre las manifestaciones del síndrome metabólico. Indicándonos que una producción excesiva de cortisol podría contribuir al desarrollo de la obesidad, sin embargo, no hay evidencia suficiente para afirmar de forma concluyente que un aumento en la secreción de cortisol es la causa del depósito excesivo de tejido adiposo en humanos. La secreción de cortisol en la obesidad se ha cuantificado por diferentes métodos, incluyendo dilución isotópica, medidas del cortisol libre en orina y los metabolitos C21. Estos estudios han demostrado de manera invariable un aumento en la producción de cortisol con la obesidad (160).

Estudios recientes han encontrado aumentos similares en la producción de cortisol en mujeres obesas con y sin síndrome de ovario poliquístico (161).

La conversión local de cortisona a cortisol por la 11 β -hidroesteroide deshidrogenasa tipo 1 (11 β -HSD1) se ha relacionado de manera importante con la activación local del receptor de glucocorticoides, lo cual ofrece una explicación al paralelismo entre la obesidad idiopática y cushingoide. En humanos, la expresión génica de 11 β -HSD1 está aumentada en el tejido adiposo subcutáneo abdominal de sujetos obesos tanto *in vivo* como *in vitro*, en la mayoría de los estudios (162). Hay estudios que sugieren que en algunos casos los niveles de ARNm de 11 β -HSD1 están también aumentados en el tejido adiposo omental visceral de mujeres obesas y es un fuerte predictor del tamaño de los adipocitos (163).

En obesos con síndrome metabólico se ha descrito un aumento en la producción hepática de cortisol no acompañado de hipercortisolismo sistémico, pues se compensa con un aumento del catabolismo hepático del cortisol y una menor actividad del eje corticoadrenal (164).

1.1.5.6. Sistema gastrointestinal

El intestino es uno de los principales órganos endocrinos de nuestro cuerpo y produce hormonas reconocidas por desempeñar un papel determinante en el control del apetito, el equilibrio energético y la homeostasis de la glucosa (125).

La grelina es una hormona peptídica de 28 aminoácidos, producida predominantemente por las células X/A de las glándulas oxínticas del estómago. En el intestino delgado también se sintetiza grelina aunque en menor medida, siendo la cantidad de grelina producida menor a medida que aumenta la distancia al píloro. Su estructura acilada, con una cadena de ácido graso en el tercer aminoácido del extremo N-terminal, es esencial para algunas de sus acciones biológicas, entre ellas su acción sobre la célula somatotropa, donde estimula la secreción de la hormona de crecimiento actuando directamente a través del receptor de los secretagogos de GH (165). Además de estimular la secreción de la GH, la grelina tienen otras acciones endocrinas y no endocrinas como estimular la secreción lactotropa y corticotropa, inhibir el eje gonadal, estimular el apetito y el balance energético positivo, controlar la motilidad gástrica y la secreción ácida, actuar en la función pancreática tanto endocrina como exocrina, y además tiene acciones cardiovasculares, influye en el comportamiento y el sueño y modula la proliferación celular y del sistema inmune. La forma activa de la grelina parece que necesita el ácido graso en el tercer aminoácido del extremo N-terminal para sus acciones endocrinológicas. La forma no acilada no posee actividad endocrina, sin embargo, no es biológicamente inactiva pues comparte con la forma acilada efectos antiproliferativos en líneas celulares cancerígenas de próstata, tiene efecto inotrópico negativo en el músculo papilar cardíaco y estimula la adipogénesis en la médula ósea, aunque los mecanismos de transducción de estos efectos no están completamente aclarados (166).

La grelina es la única hormona circulante conocida con efecto orexigénico. GHS-R1a en el núcleo arcuato está implicado en la regulación de la secreción de GH, la ingesta de comida y la adiposidad (167). La grelina parece tener un papel en la respuesta metabólica y neuroendocrina a la ingesta de comida. Sus niveles circulantes se encuentran elevados en la anorexia y la caquexia y disminuidos en la obesidad (168, 169). Además, los niveles plasmáticos de grelina se relacionan inversamente con el IMC, la masa grasa corporal, los niveles de leptina plasmáticos y con los niveles de glucosa e insulina (170). Los niveles circulantes de grelina aumentan con el ayuno y disminuyen tras la ingesta de nutrientes tanto en ratones como en humanos (171, 172). Cummings *et al.* (172) demostraron picos preprandiales con supresión posprandial de los

niveles de grelina en humanos al inicio de la ingesta voluntaria de alimentos. Estos datos sugieren que juega un papel en el inicio de la ingesta (172).

Diversas evidencias sugieren un papel de grelina en la regulación a largo plazo del peso corporal y de la homeostasis energética. En humanos los niveles circulantes de grelina se correlacionan de manera inversa con el grado de adiposidad, con niveles menores en sujetos obesos y niveles elevados en condiciones como la anorexia nerviosa, enfermedades malignas o la caquexia asociada al fallo cardiaco crónico (168).

Los niveles plasmáticos circulantes de grelina aumentan tras la pérdida ponderal conseguida tanto con dieta como con una combinación de dieta y ejercicio y están suprimidos con la sobrealimentación y en el tratamiento de la anorexia nerviosa (173). La grelina circulante en ayunas y tras la ingesta se encuentra alterada en la insuficiencia hepática y se recupera después del trasplante (174). También se ha observado que la neutralización de los niveles circulantes de grelina altera la recuperación del peso en el modelo animal (175). Se ha demostrado que en sujetos obesos no ocurre el descenso en los niveles plasmáticos de grelina que se observan tras la ingesta de comida en sujetos normopeso (176). Aunque los obesos con síndrome de Prader-Willi, que se caracterizan por hiperfagia y obesidad, presentan niveles elevados de grelina, la concentración de grelina en ayuno en la mayoría de los sujetos obesos es menor que en los voluntarios con peso normal (177).

La resistencia a la insulina se ha postulado como implicada en estos niveles menores de grelina en los obesos. El aumento en los niveles plasmáticos de grelina con la pérdida de peso inducida por la dieta es consistente con la hipótesis de que la grelina juega un papel en la regulación del peso corporal a largo plazo en humanos. El baipás gástrico está asociado con niveles de grelina marcadamente suprimidos, lo cual probablemente contribuye al efecto reductor de peso de dicho procedimiento (176).

En resumen, en la obesidad la grelina, la única hormona circulante orexigénica, está disminuida (125).

El PYY es un péptido de 36 aminoácidos. Se sintetiza y se libera a la circulación por células enteroendocrinas especializadas, denominadas células L, que se localizan predominantemente en el tracto gastrointestinal distal. Se han descrito dos formas principales, PYY (1-36) y PYY (3-36). Los niveles circulantes aumentan en respuesta a la ingesta de nutrientes, con la carga calórica, la consistencia de la comida y la composición de los nutrientes. El aumento inicial posprandial en los niveles circulantes de PYY se observa a los 15 minutos de la ingesta de comida, antes de que los nutrientes alcancen las células L del tracto gastrointestinal distal, por lo que hay mecanismos hormonales y neuronales implicados en esta liberación inicial. Alcanzan un pico 1-2 horas tras la ingesta, seguido por una fase de niveles estables de varias horas (178).

En 2002, Batterham *et al.* describieron que la administración periférica de PYY (3-36) reduce la ingesta de alimentos en roedores y en humanos con peso normal (71).

Estudios posteriores confirmaron que este efecto anoréctico del PYY (3-36) está preservado en sujetos obesos. Además de contribuir a la saciedad posprandial, existen varias líneas de evidencia actuales que sugieren que PYY (3-36) tiene un papel en la regulación del peso corporal a largo plazo. PYY (3-36) es selectivo para el receptor Y2 (Y2R). Un papel crucial de este receptor como mediador del efecto anoréctico del PYY (3-36) durante la alimentación fue identificado inicialmente por Batterham *et al.* quienes demostraron que los ratones sin el receptor Y2 son resistentes a los efectos anorexigénicos del PYY (3-36) (179).

El polipéptido pancreático (PP) es un péptido de 36 aminoácidos producido predominantemente por las células F, localizadas en la periferia de los islotes de Langerhans del páncreas y en menor medida en el colon. Las concentraciones del PP circulante aumentan tras la ingesta de nutrientes de una manera bifásica y de manera proporcional a la carga calórica y sus concentraciones permanecen elevadas unas 6 horas tras la ingesta. Hay evidencias que sugieren que el PP juega un papel en la regulación del peso corporal en roedores, pero el papel del PP en la patogénesis de la obesidad no sindrómica no está claro (71).

El GLP1 se produce en las células L del intestino delgado y se segrega como respuesta a los nutrientes, se conoce como una hormona incretina. Se libera a la circulación aproximadamente 30 minutos tras la ingesta de nutrientes. Su principal efecto es estimular la liberación de insulina dependiente de glucosa por los islotes pancreáticos. Restablece la primera y segunda fase de secreción de insulina en respuesta a la glucosa. También está implicado en otras acciones como la inhibición de la liberación de glucagón tras la ingesta, el enlentecimiento del vaciado gástrico y la reducción de la ingesta de comida (180).

El tratamiento con GLP1 y sus análogos se asocia con pérdida de peso en parte debido a sus efectos en el vaciamiento gástrico, su acción anorexígena y sus efectos secundarios gastrointestinales en forma de náuseas y vómitos (181).

1.1.5.7. Tiroides

La glándula tiroides es ligeramente más grande en el hombre que en la mujer, aumenta de tamaño con la edad y disminuye con el aumento de la ingesta de yodo. Produce y secreta dos hormonas, la tiroxina (T4) y la triyodotironina (T3). Su secreción está regulada por la TSH de origen hipofisario que además produce hipertrofia e hiperplasia del tejido tiroideo (182).

Mayoritariamente la glándula tiroides produce y secreta T4, que posee una actividad biológica mucho más reducida que la T3. El 80 % de la T3 se produce intracelularmente en tejidos extratiroideos (principalmente hígado y riñón), mediante un proceso de desyodación de la T4 (182).

Ambas hormonas circulan en más del 99 % unidas a proteínas transportadoras: globulina fijadora de tiroxina (TBG), transtiretina (TTR), albumina y lipoproteínas. La variación de la concentración de estas proteínas transportadoras tiene gran influencia en las concentraciones totales de T3 y T4, no afectando a la proporción de hormona libre (182).

Hablamos de hipotiroidismo cuando existe una disminución de la concentración de hormonas tiroideas. El hipotiroidismo primario, que es el más frecuente, se caracteriza por niveles de TSH aumentados. El hipotiroidismo secundario y terciario se caracterizan por niveles de TSH y de hormona liberadora de tirotrópina disminuidos. Nos referimos a hipotiroidismo subclínico ante la presencia de hormonas tiroideas normales y TSH aumentadas. La prevalencia se estima en torno a 4-15 % aproximadamente (182).

El hipotiroidismo se asocia normalmente con una ganancia ponderal modesta, disminución de la termogénesis y del metabolismo, mientras que el hipertiroidismo se relaciona con pérdida de peso a pesar del aumento de apetito y del aumento del metabolismo. Aunque los obesos tienen habitualmente función tiroidea normal, se sabe que la tirotrópina (TSH) y el IMC se correlacionan de manera positiva (183).

Diversos estudios en niños, adolescentes y adultos han demostrado niveles de TSH discretamente aumentados en sujetos obesos comparados con sujetos sanos normopeso. El

aumento en los niveles de TSH no se relaciona con el déficit de yodo o con tiroiditis autoinmune en los diversos estudios (183).

Por otra parte, se ha encontrado que la obesidad aumenta la susceptibilidad a la enfermedad tiroidea autoinmune con un papel emergente de la leptina como determinante periférico (184).

Se ha sugerido una disfunción neuroendocrina que produce una secreción anormal de TSH como la causa de la elevación de las concentraciones de TSH en la obesidad, especialmente la leptina se ha visto que altera el eje hipotálamo-hipofisario. Sin embargo, con el test de TRH se ha descartado una alteración en la respuesta de la hipófisis en niños obesos con niveles de TSH aumentados (185).

Por otro lado, el aumento en los niveles de TSH apunta hacia una resistencia a hormonas. El aumento de TSH y de hormonas tiroideas periféricas puede ser un proceso de adaptación al aumento del metabolismo energético basal y, por tanto, al gasto energético. En línea con esta teoría, los niveles elevados de TSH en la obesidad se normalizan tras una pérdida de peso sustancial. El aumento moderado en los niveles de TSH de la obesidad se asocia con T4 normal, T4 libre normal y T3 libre y total aumentadas moderadamente, así como aumento en el volumen tiroideo. Los niveles de T3 libre se encuentran aumentados en la obesidad debido a cambios en las vías de monodesyodación. Posiblemente la elevación en las concentraciones de hormonas tiroideas en la obesidad aumenta el gasto energético y evita la acumulación de energía en forma de grasa. Como el ayuno y la pérdida de peso se asocian con una disminución en los niveles de hormonas tiroideas y por tanto un descenso en el gasto energético basal, este hecho probablemente contribuye a la dificultad que existe para mantener la pérdida de peso (183).

Las vías fisiológicas que conectan la obesidad con el aumento de las hormonas tiroideas no están claras, la leptina puede ser uno de los vínculos entre el peso corporal y las hormonas tiroideas (140). Pero se necesitan más estudios para determinar si una deficiencia leve de hormonas tiroideas y en consecuencia elevación de TSH, por ejemplo al límite superior de la normalidad, se relacionan con el desarrollo de la obesidad (185).

Por otro lado, aunque las hormonas tiroideas se han usado de manera frecuente e inapropiada para conseguir perder peso en obesos eutiroideos, no hay indicación para su uso en el control del peso corporal a excepto de pacientes obesos hipotiroideos (186).

Como ya se ha mencionado la obesidad se asocia con varias anomalías endocrinas, incluida la disfunción tiroidea, sin embargo, no está claro cómo influye la pérdida de peso inducida por la cirugía bariátrica sobre los niveles de TSH en pacientes eutiroideos. Por otra parte, la función tiroidea alterada de la obesidad podría deberse a una leve resistencia adquirida a la hormona tiroidea, punto todavía no clarificado y que decidimos abordar en el presente estudio.

Otro punto importante, y sobre el que no hay suficientes estudios, es qué ocurre con la dosis de levotiroxina (LT4) tras la pérdida de peso inducida por la cirugía bariátrica y cuál es el mejor tipo de peso corporal, medido o estimado, para la dosificación de LT4.





2. OBJETIVOS

1. Estudiar en pacientes obesos eutiroideos la relación del grado de obesidad con los valores de TSH y tiroxina y compararlos con sujetos control.
2. Estudiar en pacientes obesos eutiroideos el efecto de la pérdida de peso mediante cirugía bariátrica sobre los valores de TSH y tiroxina.
3. Estudiar los mecanismos responsables de la alteración de la función tiroidea en la obesidad, fundamentalmente la participación del eje GH-IGF-1 y la inflamación.
4. Estudiar en pacientes obesos eutiroideos el efecto de la pérdida de peso mediante cirugía bariátrica sobre los índices de resistencia central a las hormonas tiroideas.
5. Estudiar el efecto sobre la función tiroidea de la cirugía bariátrica en pacientes hipotiroideos a tratamiento con tiroxina.
6. Estudiar cómo se puede adaptar con mayor precisión la dosificación de tiroxina en pacientes hipotiroideos obesos tras someterse a cirugía bariátrica.

3. ARTÍCULOS

Article

Effect of Weight Loss after Bariatric Surgery on Thyroid-Stimulating Hormone Levels in Euthyroid Patients with Morbid Obesity

Paula Juiz-Valiña ^{1,2}, Elena Outeiriño-Blanco ³, Sonia Pértega ⁴,
Bárbara María Varela-Rodríguez ^{1,2}, María Jesús García-Brao ⁵, Enrique Mena ⁵,
Lara Pena-Bello ^{1,2}, María Cordido ^{1,2}, Susana Sangiao-Alvarellos ^{1,2,*} and
Fernando Cordido ^{1,2,3,*}

¹ Endocrine, Nutritional and Metabolic Diseases Group, Faculty of Health Sciences, University of A Coruña, 15006 A Coruña, Spain; Paula.Juiz.Valina@sergas.es (P.J.-V.);

barbara.varela.rodriguez@gmail.com (B.M.V.-R.); Maria.Lara.Pena.Bello@sergas.es (L.P.-B.);

Maria.Cordido.Carro@sergas.es (M.C.)

² Instituto de Investigación Biomedica (INIBIC), University Hospital A Coruña, 15006 A Coruña, Spain

³ Department of Endocrinology, University Hospital A Coruña, 15006 A Coruña, Spain;

Elena.Outeirino.Blanco@sergas.es

⁴ Clinical Epidemiology and Biostatistics Unit, University Hospital A Coruña, 15006 A Coruña, Spain;

Sonia.Pertega.Diaz@sergas.es

⁵ Department of Digestive and General Surgery, University Hospital A Coruña, 15006 A Coruña, Spain;

MA.Jesus.Garcia.Brao@sergas.es (M.J.G.-B.); Enrique.Mena.del.Rio@sergas.es (E.M.)

* Correspondence: Susana.Sangiao.Alvarellos@sergas.es (S.S.-A.);

Fernando.Cordido.Carballido@sergas.es (F.C.); Tel.: +34-981-178-000 (S.S.-A.); +34-981-178-000 (F.C.)

Received: 26 April 2019; Accepted: 16 May 2019; Published: 20 May 2019



Abstract: Obesity is associated with several endocrine abnormalities, including thyroid dysfunction. The objective of this study was to investigate the effect of weight loss after bariatric surgery on thyroid-stimulating hormone (TSH) levels in euthyroid patients with morbid obesity. We performed an observational study, evaluating patients with morbid obesity submitted to bariatric surgery. We included 129 patients (92 women) and 31 controls (21 women). Clinical, anthropometric, biochemical, and hormonal parameters were evaluated. The primary endpoint was circulating TSH ($\mu\text{U/mL}$). Fasting TSH levels were higher in the obese group (3.3 ± 0.2) than in the control group (2.1 ± 0.2). The mean excessive body mass index (BMI) loss (EBMIL) 12 months after bariatric surgery was $72.7 \pm 2.1\%$. TSH levels significantly decreased in the obese patients after surgery; 3.3 ± 0.2 vs. 2.1 ± 0.2 before and 12 months after surgery, respectively. Free thyroxine (T4) (ng/dL) levels significantly decreased in the obese patients after surgery; 1.47 ± 0.02 vs. 1.12 ± 0.02 before and 12 months after surgery, respectively. TSH decreased significantly over time, and the decrement was associated with the EBMIL. In euthyroid patients with morbid obesity, weight loss induced by bariatric surgery promotes a significant decline of the increased TSH levels. This decrement of TSH is progressive over time after surgery and significantly associated with excess BMI loss.

Keywords: obesity; weight loss; bariatric surgery; thyroid; TSH

1. Introduction

Obesity is a major public health problem. Since 1980, the prevalence of obesity has doubled in more than 70 countries and has continuously increased in most other countries. A high body mass index (BMI) accounts for some 4.0 million deaths globally. More than two-thirds of deaths

related to high BMI were due to cardiovascular disease. The disease burden related to high BMI has increased since 1990 [1]. The age-adjusted prevalence of obesity in the United States in 2013–2014 was 35.0% among men and 40.4% among women. The corresponding values for class three obesity were 5.5% for men and 9.9% for women [2]. Similar, although slightly lower, results are found in Europe [3] and worldwide [4]. Moderate 5% weight loss improves metabolic function in multiple organs simultaneously, and progressive weight loss causes dose-dependent alterations in key adipose tissue biological pathways [5]. Among obese patients, bariatric surgery (BS) using laparoscopic banding, gastric bypass, or laparoscopic sleeve gastrectomy, compared with usual care nonsurgical obesity management, was associated with more marked improvement in several comorbidities and lower all-cause mortality [6].

Adiposity is associated with several endocrine abnormalities, including decreased stimulated growth hormone (GH) secretion [7–9] and thyroid dysfunction [9,10]. Thyroid hormone levels have been reported to be normal, increased, and decreased in obese patients; this discrepancy probably reflects the fact that patients were examined at different times and may differ in degree and type of obesity and plasma insulin resistance [10–15]. The alteration of thyroid function and the effect of BS on postoperative thyroid function evolution are still not completely understood. There are several previous studies showing different results regarding the variation of thyroid-stimulating hormone (TSH) after BS and the relation of TSH variation with weight loss [15–20]. In addition, the mechanism and the clinical implications of this hormonal alteration remains unknown.

The objective of this study was to investigate the effect of weight loss after bariatric surgery on TSH circulating levels in morbid obese euthyroid patients.

2. Patients and Methods

2.1. Patients and Controls

This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the research ethics committee of Galicia, Spain; written informed consent was obtained from all patients and controls. We included a total of 160 patients and controls (113 women) in our study, including 129 patients (92 women) and 31 controls (21 women) selected from a pool of volunteers available to our unit. Prior to surgery 51% of the obese patients had diabetes. None of the controls had diabetes mellitus or other medical problems, nor were they taking any drugs.

We accomplished a retrospective observational study evaluating patients with morbid obesity and normal preoperative thyroid function submitted to bariatric surgery in our hospital between January 2016 and December 2018. Patients were excluded if they had a history of thyroid disease, treatment with thyroid hormone, or treatment with antithyroid drugs, amiodarone or lithium.

2.2. Study Procedure

The following parameters were evaluated: age, sex, body mass index (BMI), body fat percentage, excessive BMI loss in percentage (EBMIL), TSH, free T4 (FT4), GH, insulin-like growth factor I (IGF-I), C peptide, and the type of bariatric surgery performed (Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) or sleeve gastrectomy (SG)). The patients anthropometric and analytical parameters were evaluated before and 1, 3, 6, 12, 18, 24, 30, 36, and 42 months after surgery. All blood samples were immediately centrifuged, separated, and frozen at -80°C . Mid-waist circumference was measured as the midpoint between the iliac crest and the lowest rib, with the patient in the upright position. Total body fat was calculated through bioelectrical impedance analysis (BIA). The primary endpoint was circulating TSH.

2.3. Assays and Other Methods

Serum samples were collected after an overnight fast in the morning between 8:00 a.m. and 9:00 a.m. and stored at -80°C . Serum TSH (mIU/L) was measured by a two-site chemiluminescent immunoassay (ADVIA Centaur, Siemens, Deerfield, IL, USA) with a sensitivity of 0.01 mIU/L and

with intra-assay coefficients of variation of 2.5%, 2.4%, and 2.4% for low, medium, and high serum TSH levels, respectively; and with inter-assay coefficients of variation of 5.3%, 3.4%, and 2.1% for low, medium, and high TSH levels, respectively. Serum FT4 (ng/dL) was measured by a direct chemiluminescent immunoassay (ADVIA Centaur, Siemens) with a sensitivity of 0.1 ng/dL and with intra-assay coefficients of variation of 3.3%, 2.2%, and 2.5% for low, medium, and high plasma FT4 levels, respectively; and with inter-assay coefficients of variation of 2.5%, 4.0%, and 2.3% for low, medium, and high FT4 levels, respectively. Serum GH ($\mu\text{g/L}$) was measured by a solid-phase, two-site chemiluminescent enzyme immunometric assay (Immulite, EURO/DPC, Llanberis, UK) with a sensitivity of 0.01 $\mu\text{g/L}$ and with intra-assay coefficients of variation of 5.3%, 6.0%, and 6.5% for low, medium, and high plasma GH levels respectively; and with inter-assay coefficients of variation of 6.5%, 5.5%, and 6.6% for low, medium, and high GH levels, respectively. IGF-1 (ng/mL) was determined by a chemiluminescence assay (Nichols Institute, San Clemente, CA, USA) and with intra-assay coefficients of variation of 4.8%, 5.2%, and 4.4% for low, medium, and high IGF-1 levels, respectively; and with inter-assay coefficients of variation of 7.7%, 7.4%, and 4.7% for low, medium, and high plasma IGF-I levels, respectively. Plasma glucose (mg/dL) was measured with an automatic glucose oxidase method (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). All samples from a given subject were analyzed in the same assay run.

2.4. Calculations

Excess body mass index loss (EBMIL) was calculated using the formula:

$$((\text{preoperative BMI} - \text{current BMI})/(\text{preoperative BMI} - 25)) \times 100 \quad (1)$$

2.5. Statistical Analysis

Continuous variables are expressed as mean \pm standard error (SE) and/or median and interquartile range (IR). Categorical data are expressed as frequency and percentages. For comparisons between control subjects and obese patients, Student's T-test was used for normally distributed data and the Mann-Whitney test was used for comparison of medians. The Wilcoxon test was used to compare the preoperative and 12 months postoperative values in obese patients. For categorical comparisons the χ^2 test was used.

Generalized estimating equations (GEE) models, with the autoregressive correlation structure, were used to evaluate the trajectory of post-surgical TSH, as well as to determine factors associated with changes in TSH values after surgery. In multivariable analyses, basal BMI and post-surgery percentage of excess weight loss, GH, IGF-1, and free T4 values were included as independent variables. To test the hypothesis that TSH trajectories would differ based on pre-surgical BMI, the corresponding interaction effect, as well as the main effect, were examined.

Statistical analyses were performed with SPSS, version 24.0, and R, version 3.5.1, with the package geepack added. p -values < 0.05 were considered as statistically significant.

3. Results

3.1. Preoperative Characteristics of the Study Population and the Control Group

Among the 129 patients studied, 92 were women and the mean age was 46.6 ± 0.8 years (Table 1). The patient group presented a mean preoperative BMI of $49.3 \pm 0.7 \text{ kg/m}^2$ (Table 1). Fifty-one percent of the patients had diabetes before surgery; a percentage that decreased to 7.75% after surgery. The surgical procedures performed were RYGB (68.2% of patients) and SG (31.8% of patients). Among the 31 controls studied, 21 were women and the mean age was 44.4 ± 1.7 years (Table 1). The control group presented a mean BMI of $24.1 \pm 0.7 \text{ kg/m}^2$. The two groups had similar sex and age as designed by the matching criteria. The age and adiposity indices of the controls and obese patients are shown in Table 1.

Table 1. Preoperative characteristics of the control subjects and the obese patients (mean \pm SE; median, interquartile ranges).

	Control Subjects		Obese Subjects		<i>p</i>
	Mean \pm SE	Median (IR)	Mean \pm SE	Median (IR)	
Age (years)	44.4 \pm 1.7	42.0 (37.1–53.0)	46.6 \pm 0.8	45.8 (43.8–53.7)	0.234
Sex (<i>n</i> , %)					0.695
Female	21	67.7%	92	71.3%	
Male	10	32.3%	37	28.7%	
BMI (Kg/m ²)	24.1 \pm 0.7	23.6 (21.1–25.7)	49.3 \pm 0.7	47.8 (43.8–53.7)	<0.001
Body fat (%)	26.4 \pm 1.5	24.6 (20.6–31.8)	48.8 \pm 0.6	50.1 (45.9–52.5)	<0.001
Diabetes (%)	0	0%	51	39.5%	<0.001
HTA (%)	0	0%	55	42.6%	<0.001
Type of surgery (%)					
Roux-en-Y gastric bypass			88	68.2%	
Sleeve gastrectomy			41	31.8%	

BMI: body mass index; HTA: arterial hypertension; differences were assessed by Student's *t*-test for normally distributed data and the Mann-Whitney test was used for comparison of medians. For categorical comparisons the χ^2 test was used. *P*-values < 0.05 were considered as statistically significant. IR: interquartile range; SE: standard error.

3.2. Fasting Serum Levels

Hormones, fasting glucose, lipids, and C-reactive protein results (mean \pm SE; median, interquartile ranges) are shown in Table 2. Fasting TSH levels were higher in the obese group than in healthy controls; 3.3 \pm 0.2 vs. 2.1 \pm 0.2 for the obese and control group, respectively. Fasting FT4 levels were higher in the obese group than in the healthy controls; 1.47 \pm 0.02 vs. 1.1 \pm 0.01 for the obese and control group, respectively. Fasting glucose levels were higher in the obese group than in the healthy controls; 105.7 \pm 2.6 vs. 89.5 \pm 1.4 for the obese and control group, respectively. Fasting IGF-I levels were lower in the obese group than in the healthy controls; 90.0 \pm 4.2 vs. 139.1 \pm 7.9 for the obese and control group, respectively.

Table 2. Biochemical and hormonal data in control subjects and obese patients, (mean \pm SE; median, interquartile ranges).

	Control Subjects		Obese Subjects		<i>p</i>
	Mean \pm SE	Median (IR)	Mean \pm SE	Median (IR)	
TSH (μ U/mL)	2.1 \pm 0.2	2.0 (1.3–2.9)	3.3 \pm 0.2	2.5 (1.5–3.7)	0.022
Free T4 (ng/dL)	1.1 \pm 0.01	1.1 (1.1–1.2)	1.47 \pm 0.02	1.4 (1.3–1.7)	<0.001
Fasting Glucose (mg/dL)	89.5 \pm 1.4	88.0 (85.0–94.0)	105.7 \pm 2.6	103.0 (85.0–122.5)	0.002
GH (μ g/L)	1.4 \pm 0.3	0.5 (0.2–1.9)	1.0 \pm 0.2	0.3 (0.1–1.0)	0.256
IGF-I (μ g/L)	139.1 \pm 7.9	131.0 (100.0–174.0)	90.0 \pm 4.2	83.0 (58.8–109.0)	<0.001
Cortisol (μ g/dL)	16.5 \pm 1.1	15.6 (12.8–19.3)	20.1 \pm 2.1	12.8 (8.7–20.45)	0.1
C-Reactive Protein (mg/dL)	0.2 \pm 0.1	0.05 (0.02–0.19)	0.9 \pm 0.1	0.7 (0.3–1.2)	<0.001

TSH: thyroid-stimulating hormone; T4: Thyroxine; GH: growth hormone; IGF-I: insulin-like growth factor I; differences were assessed by Student's *t*-test for normally distributed data and the Mann-Whitney test was used for comparison of medians. *P*-values < 0.05 were considered as statistically significant.

3.3. Evolution over Time of the Clinical and Analytical Parameters

The anthropometric, hormonal and biochemical parameters in obese patient before and 12 months after BS are presented in Table 3. The mean EBMI in percentage 12 months after BS was 72.7 \pm 2.1% and the mean BMI decrease after surgery was 17.2 \pm 0.6 kg/m². Fasting TSH levels significantly decreased in the obese patients after surgery induced weight loss; 3.3 \pm 0.2 vs. 2.1 \pm 0.2 for the obese patients before and 12 months after surgery, respectively.

Table 3. Anthropometric, biochemical, and hormonal data in obese patients (mean ± SE; median, interquartile ranges).

	Obese Patientsbefore Surgery		Obese Subjects 12 Monthsafter Surgery		Change		p
	Mean ± SE	Median (IR)	Mean ± SE	Median (IR)	Mean ± SE	Median (IR)	
BMI (Kg/m ²)	49.3 ± 0.7	47.8 (43.8–53.7)	32.5 ± 0.7	31.1 (27.8–35.7)	17.2 ± 0.6	16.2 (13.7; 20.5)	<0.001
Weight (Kg)	134.5 ± 2.2	126.0 (115.5–153.4)	88.1 ± 2.1	87.7 (73.7–98.6)	46.7 ± 1.7	42.6 (36.9; 57.0)	<0.001
Body fat (%)	48.8 ± 0.6	50.1 (45.9–52.5)	31.9 ± 1.3	32.8 (23.9–39.3)	18.2 ± 1.2	17.0 (11.7; 20.6)	<0.001
EBMIL (%)			72.7 ± 2.1	73.5 (58.5–83.7)			
TSH (μU/mL)	3.3 ± 0.2	2.5 (1.5–3.7)	2.1 ± 0.2	1.9 (1.2–2.8)	1.2 ± 0.3	0.8 (–0.1; 1.7)	<0.001
Free T4 (ng/dL)	1.47 ± 0.02	1.4 (1.3–1.7)	1.12 ± 0.02	1.1 (1.0–1.2)	0.3 ± 0.0	0.3 (0.2; 0.6)	<0.001
Fasting Glucose (mg/dL)	105.7 ± 2.6	103.0 (85.0–122.5)	90.2 ± 2.1	84.0 (77.0–93.0)	16.7 ± 2.8	16 (0.0; 34.0)	<0.001
GH (μg/L)	1.0 ± 0.2	0.3 (0.1–1.0)	3.4 ± 0.8	1.6 (0.3–5.0)	–2.1 ± 0.9	–0.3 (–4.1; 0.5)	0.014
IGF-I (μg/L)	90.0 ± 4.2	83.0 (58.8–109.0)	115.2 ± 5.0	113.0 (90.2–125.0)	–28.5 ± 6.9	–33.9 (–59.5; –8.0)	<0.001
Cortisol (μg/dL)	20.1 ± 2.1	12.8 (8.7–20.45)	15.4 ± 1.1	15.2 (11.9–17.8)	6.3 ± 4.9	–2.6 (–9.6; 8.1)	0.894
C-Reactive Protein (mg/dL)	0.9 ± 0.1	0.7 (0.3–1.2)	0.2 ± 0.1	0.05 (0.01–0.13)	0.4 ± 1.2	0.6 (0.1; 0.8)	0.001

BMI: body mass index; EBMIL: excessive BMI loss; T4: Thyroxine; IGF-I: insulin like growth factor I; differences were assessed by Wilcoxon test. For categorical comparisons the χ^2 test was used. P-values < 0.05 were considered as statistically significant.

Figure 1 shows the TSH values (median (IR)) in control subjects and obese patient before and 12 months after surgery. Fasting TSH levels were higher in the obese group than in healthy controls. Fasting TSH levels significantly decreased in the obese patients 12 months after surgery-induced weight loss.

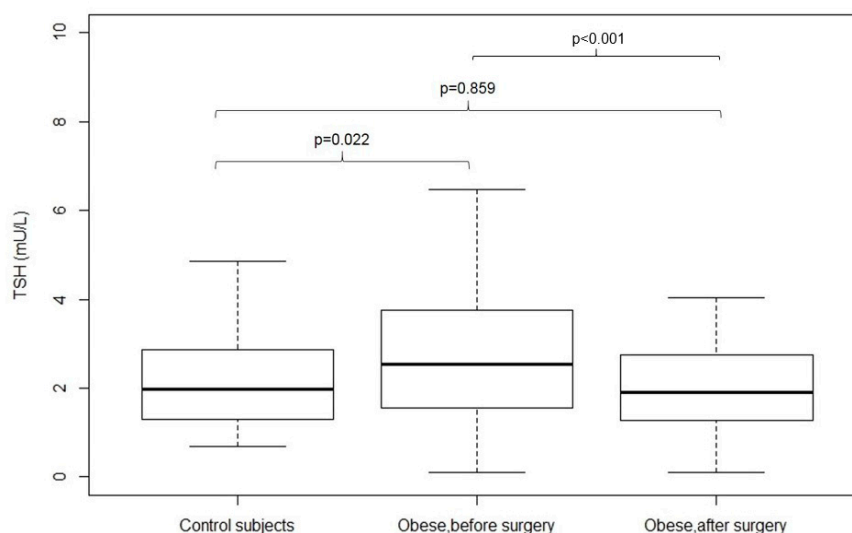


Figure 1. TSH values (median (IR)) in control subjects and obese patient before and 12 months after surgery. Differences were assessed by Student’s *t*-test for normally distributed data and the Mann-Whitney test was used for comparison of medians. P-values < 0.05 were considered as statistically significant.

Figure 2 shows the evolution over time of fasting TSH (median (IR)) before and after surgery (0, 1, 3, 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42 months) in obese patients. The results show a progressive decrease in TSH.

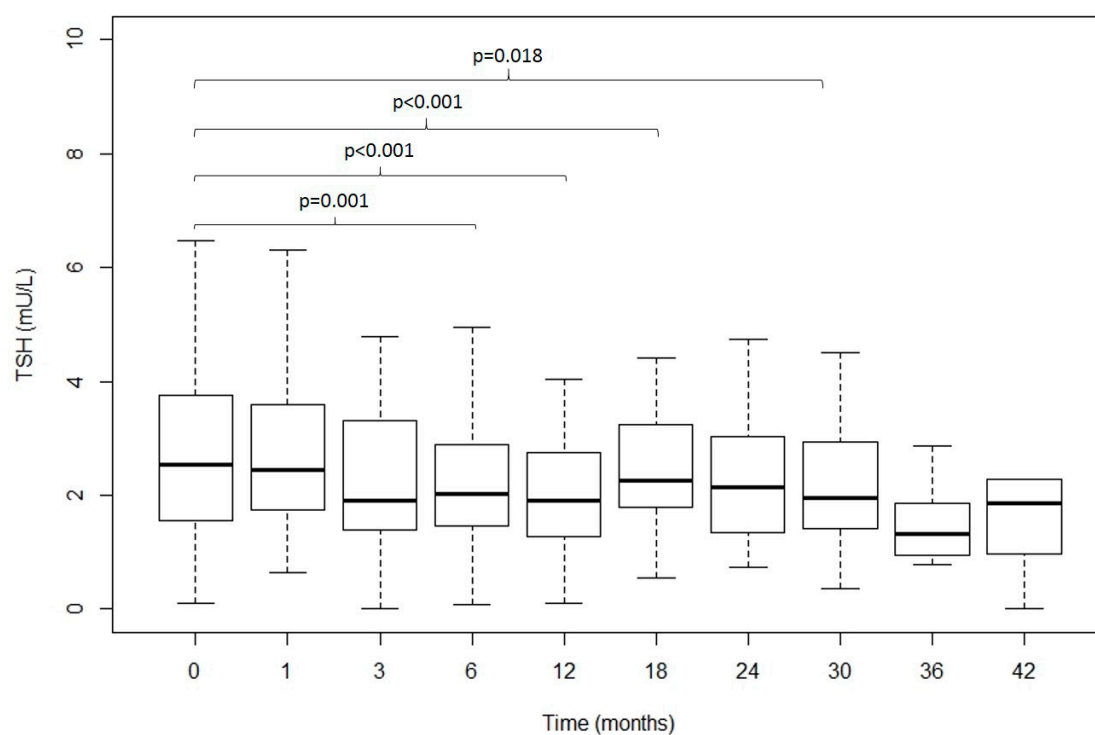


Figure 2. Evolution over time of TSH (median (IR)) before and after surgery (0, 1, 3, 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42 months). Differences were assessed by Student's *t*-test for normally distributed data, and the Mann-Whitney test was used for comparison of medians. *p*-values < 0.05 were considered as statistically significant.

In Table 4, the results of sequential generalized estimating equation (GEE) models that examined the trajectory of TSH values after surgery are summarized. A significant trend for decrease in TSH values was determined ($p < 0.001$), estimating a mean decrease around 0.034 units per month of follow-up. Preoperative BMI values were not significantly associated with mean TSH values at follow-up, nor with the rate of decrease over time. The percentage of excess weight loss at each visit was the only variable significantly associated with mean TSH values, with a higher excess weight loss associated with lower TSH values ($p < 0.001$). None of the GH, IGF-1 and FT4 values at each visit were found to be significantly associated with TSH determinations.

Table 4. Generalized estimating equation models examining trajectory of TSH values.

	Model 1		Model 2		Model 3		Model 4		Model 5		Model 6		Model 7	
	B	SE	B	SE	B	SE	B	SE	B	SE	B	SE	B	SE
Main Effects														
Linear time (months after surgery)	-0.034	0.009 ***	-0.033	0.009 ***	0.067	0.084	0.001	0.014	-0.021	0.036	-0.019	0.036	-0.019	0.038
Preoperative values														
BMI			0.035	0.019	0.050	0.027	0.031	0.019	0.044	0.025	0.038	0.026	0.039	0.026
Post-surgery values														
EBMIL							-0.013	0.003 ***	-0.012	0.005 *	-0.012	0.005 *	-0.015	0.007 *
GH									-0.008	0.040	0.001	0.041	0.001	0.043
IGF-I											-0.004	0.003	-0.004	0.003
Free Thyroxine													-0.468	0.595
Interaction Effects														
Time × BMI					-0.002	0.002								

B: unstandardized beta; SE: standard error; BMI: body mass index; EBMIL: excessive BMI loss; GH: Growth Hormone; IGF-I: insulin-like growth factor I; * $p < 0.05$; *** $p < 0.001$.

4. Discussion

The main results of this study are that circulating TSH levels were found to be increased in patients with morbid obesity without a history of thyroid disease and that weight loss after BS in patients with morbid obesity without a history of thyroid disease promotes a decrease of TSH. This decrement of TSH is progressive over time following surgery. The decrease in TSH is significantly associated with excess BMI lost. The present study suggests that the increased TSH found in obesity is secondary to the obese state. Furthermore, from a clinical perspective, our study highlights the difficulty of diagnosing mild thyroid hormone deficiency in obesity.

Thyroid hormone levels have been reported to be normal, increased, and decreased in obese Patients [11,15]. In agreement with our results, most studies have found increased circulating TSH levels in patients with extreme obesity. Rotondi et al. [12] reported increased TSH levels in a group of 350 morbid obese patients when compared with a group of 50 healthy normo-weight subjects. Reinehr et al. [13] have found increased circulating TSH levels in a group of 118 obese children when compared with 107 healthy children of normal weight. The degree of obesity correlated with TSH values. Valdes et al. [14] found increased TSH levels in an ample group of patients with morbid obesity, suggesting that reference values for TSH may be inadequate to define hypothyroidism in persons with morbid obesity. The management of hypothyroidism is complex in the BS patient, as the levothyroxine requirements are mainly dependent on lean body mass, and not on fat mass [21]; moreover, levothyroxine dosage could be modified due to malabsorption after BS and the decrease in BMI and lean body mass [22,23].

The alteration of thyroid function and the effect of BS on postoperative thyroid function evolution are still not fully understood. Several studies have found different results regarding the variation of TSH after weight loss surgery and the relationship between TSH variation and weight loss [15–20]. Most [16,17,19], but not all [15,20], studies evaluating the evolution of TSH after weight loss surgery have also found a decrease in circulating TSH after the intervention. In agreement with our results, Guan et al. [16] performed a systematic review and meta-analysis of the effect of BS on thyroid function in obese patients and found that BS was associated with a significant decrease in circulating TSH levels. Neves et al. [19] performed a retrospective observational study of 949 euthyroid patients and found that BS promotes a significant decrease in circulating TSH that is significantly greater in patients with high-normal TSH and is independently associated with excess body weight loss after surgery. On the other hand, Dall'Asta et al. [20] evaluated 99 healthy controls and 258 obese subjects before and after weight loss through gastric banding and found that circulating TSH levels remained steady. Zhang et al. [15] performed a retrospective study of 117 patients, followed up for 36 months after Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery, and found that TSH levels remained stable. The differences between studies could be due to the type of BS performed, the characteristics of the control group and the studied patients, or to the different statistical power of the studies.

The mechanism and the clinical implications of TSH elevation in obesity remains unknown. Various pathophysiological mechanisms underlie the relationship of subclinical hypothyroidism to energy homeostasis and adiposity [24]. These include the direct role of TSH in brown adipose tissue and thermogenesis [25]. TSH receptors are less expressed on adipocytes of obese vs. lean individuals [26]. This reduced TSH receptor expression may induce down-regulation of thyroid hormone receptors and thyroid hormone action, thereby further increasing plasma TSH concentration and constituting a condition of peripheral thyroid hormone resistance [26]. The increase in TSH may represent a compensatory activation of hypothalamus–pituitary–thyroid axis in response to excessive body weight [11]. In agreement with these data, in severe obesity, short-term weight loss reveals a positive connection between resting energy expenditure and thyroid hormones [27]. In the present article, increased free thyroxine was found in obese subjects that decreased after weight loss in accordance with the hypothesis that the increase in TSH may represent a compensatory activation of the hypothalamus–pituitary–thyroid axis [11], while similarly, increased free thyroxine in obesity has been found in other studies [13]. This activation appears to be mediated, at least in part, by the

hypothalamic or pituitary effects of leptin [28]. On the contrary, Marzullo et al. [29] found that obesity increases the susceptibility to harbor autoimmune thyroid disease with an emerging role for leptin as a peripheral determinant, suggesting that obesity is a pathogenic factor for organic thyroid disease.

TSH values follow a seasonal pattern, decreasing during the summer, and then increasing during the winter. These annual variations in TSH secretion should be considered for the interpretation of results [30,31]. In addition, there is a robust circadian variation in TSH secretion [32,33]. The mechanisms of TSH decrease after BS remain unclear. This decrement in TSH is probably weight loss mediated and is not due to an intrinsic effect of BS. A decrement of TSH levels was found in obese patients after exercise, behavior therapy, and nutrition-induced weight loss [34], and the decrease in circulating TSH has been found to be independently associated with excess body weight loss after surgery [19]. One of the most likely explanations is the decrease in leptin levels following BS and weight loss [35]. With a decreasing body fat, the decreasing leptin circulating levels [35] reduce the central stimulation of the thyroid axis [28] and promote a decrease in TSH. In addition, the reduced TSH receptor expression is reversed by weight loss, improving TSH resistance [26]. In any case, our results show the decrease in circulating TSH to be independently associated with excess body weight loss after surgery, suggesting that the decrement in TSH is mainly weight mediated. There is an important relationship between the GH-IGF-I axis and obesity [7–9,36,37]. Moreover, there is a complex and not yet fully understood relationship between the GH-IGF-I axis and the pituitary–thyroid axis [38]. Thyroid hormones act at many sites from the hypothalamic control of GH release to the tissue expression of IGF-I and its binding proteins [39]. GH therapy is associated with an increase in thyroid volume in GH-deficient patients and a tendency to develop thyroid nodules related to circulating IGF-I [40]. GH modulates the circulating thyroid hormones values [41]. A stimulatory effect of IGF-I on the proliferation of pituitary cells in culture has been demonstrated [42]. Interestingly, there is a synergistic TSH/IGF-I receptor cross-talk that activates extracellular kinases in different cell types [43]. Despite exploring the possible correlation between the GH-IGF-I axis and TSH, we were unable to find any important correlation.

From a clinical perspective, our study highlights that whatever the mechanism underlying increased TSH in obesity, it is difficult to identify obese patients who are affected by mild hypothyroidism [10]. It seems reasonable to suggest that thyroid hormone deficiency could be suspected in obese patients with lightly elevated TSH levels only after measuring circulating levels of thyroid hormones and thyroid autoantibodies and after having detected evidence of impaired thyroid hormone activity at a tissue level [10]. Values approaching the upper-limit of the TSH reference range may not represent subclinical hypothyroidism, but a compensatory response to extreme obesity and persons with extreme obesity might be inappropriately classified if the reference ranges of normality of TSH for the normal-weight population are applied to them [14]. Furthermore, our results do not support the decrease in the upper limit of circulating TSH levels, as proposed by several authors [44,45], to the diagnosis of thyroid diseases in morbid obesity.

We must acknowledge some limitations of the present work. First, the relatively small sample size did not allow for the stratification of different subgroups in the analysis. Secondly, the absence of free T3 values hinders the interpretation of our findings. Thirdly, we did not consider some variables that could influence the study, such as the concomitant use of other drugs. Fourthly, we did not find any significant difference between men and women in the TSH data, probably due in part to the relatively small sample size of the men's group. In addition, the TSH values were not normalized for seasonal variations. Nevertheless, there are several strengths to our study. We included sex- and age-matched controls to decrease the chances of misclassifying individuals due to variability in these factors. We evaluated TSH secretion at different time points after BS, as most studies evaluated the variation of TSH only using two temporal moments (before and after surgery).

5. Conclusions

This study shows that in euthyroid patients with morbid obesity, weight loss induced with BS promotes a significant decline of the moderately increased TSH levels. This decrement of TSH is progressive over time following surgery and significantly associated with excess BMI loss. The increased TSH found in obesity is secondary to the obese state, and diagnosing mild thyroid hormone deficiency is complex in morbid obesity.

Author Contributions: Conceptualization: S.S.-A., F.C.; Methodology, P.J.-V., E.O.-B., S.P., B.M.V.-R., M.J.G.-B., E.M., L.P.-B.; Formal Analysis, P.J.-V., E.O.-B., S.P., S.S.-A., F.C.; Investigation, P.J.-V., E.O.-B., B.M.V.-R., M.J.G.-B., E.M., L.P.-B., M.C., S.S.-A., F.C.; Writing—Original Draft Preparation, P.J.-V., F.C.; Writing—Review & Editing, P.J.-V., E.O.-B., S.P., B.M.V.-R., M.J.G.-B., E.M., L.P.-B., M.C., S.S.-A., F.C.; Supervision, S.S.-A., F.C.; Funding Acquisition, S.S.-A., F.C.

Funding: Supported in part by: FIS del Instituto de Salud Carlos III PI13/00322 and PI16/00884 (FEDER from E.U.), integrated in the National Plan for Scientific Research, Development and Technological Innovation 2013–2016 and Xunta de Galicia 10CSA916014PR, Spain.

Acknowledgments: To Iria Brandón and Ramón Pensado for excellent technical support.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest related with this article.

References

1. GBD 2015 Obesity Collaborators. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N. Engl. J. Med.* **2017**, *377*, 13–27. [[CrossRef](#)]
2. Flegal, K.M.; Kruszon-Moran, D.; Carroll, M.D.; Fryar, C.D.; Ogden, C.L. Trends in Obesity Among Adults in the United States, 2005 to 2014. *JAMA* **2016**, *315*, 2284–2291. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Gutierrez-Fisac, J.L.; Guallar-Castillon, P.; Leon-Munoz, L.M.; Graciani, A.; Banegas, J.R.; Rodriguez-Artalejo, F. Prevalence of general and abdominal obesity in the adult population of Spain, 2008–2010: The ENRICA study. *Obes. Rev.* **2012**, *13*, 388–392. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Ng, M.; Fleming, T.; Robinson, M.; Thomson, B.; Graetz, N.; Margono, C.; Mullany, E.C.; Biryukov, S.; Abbafati, C.; Abera, S.F.; et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* **2014**, *384*, 766–781. [[CrossRef](#)]
5. Magkos, F.; Fraterrigo, G.; Yoshino, J.; Luecking, C.; Kirbach, K.; Kelly, S.C.; de Las Fuentes, L.; He, S.; Okunade, A.L.; Patterson, B.W.; et al. Effects of Moderate and Subsequent Progressive Weight Loss on Metabolic Function and Adipose Tissue Biology in Humans with Obesity. *Cell Metab.* **2016**, *23*, 591–601. [[CrossRef](#)]
6. Reges, O.; Greenland, P.; Dicker, D.; Leibowitz, M.; Hoshen, M.; Gofer, I.; Rasmussen-Torvik, L.J.; Balicer, R.D. Association of Bariatric Surgery Using Laparoscopic Banding, Roux-en-Y Gastric Bypass, or Laparoscopic Sleeve Gastrectomy vs Usual Care Obesity Management With All-Cause Mortality. *JAMA* **2018**, *319*, 279–290. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Pena-Bello, L.; Seoane-Pillado, T.; Sangiao-Alvarellos, S.; Outeirino-Blanco, E.; Varela-Rodriguez, B.; Juiz-Valina, P.; Cordido, M.; Cordido, F. Oral glucose-stimulated growth hormone (GH) test in adult GH deficiency patients and controls: Potential utility of a novel test. *Eur. J. Int. Med.* **2017**, *44*, 55–61. [[CrossRef](#)]
8. Pena-Bello, L.; Pertega-Diaz, S.; Outeirino-Blanco, E.; Garcia-Buela, J.; Tovar, S.; Sangiao-Alvarellos, S.; Dieguez, C.; Cordido, F. Effect of oral glucose administration on rebound growth hormone release in normal and obese women: The role of adiposity, insulin sensitivity and ghrelin. *PLoS ONE* **2015**, *10*, e0121087. [[CrossRef](#)]
9. Alvarez-Castro, P.; Sangiao-Alvarellos, S.; Brandon-Sanda, I.; Cordido, F. Endocrine function in obesity. *Endocrinol. Nutr.* **2011**, *58*, 422–432. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
10. Biondi, B. Thyroid and obesity: An intriguing relationship. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2010**, *95*, 3614–3617. [[CrossRef](#)]
11. Reinehr, T. Obesity and thyroid function. *Mol. Cell Endocrinol.* **2010**, *316*, 165–171. [[CrossRef](#)]

12. Rotondi, M.; Leporati, P.; La Manna, A.; Pirali, B.; Mondello, T.; Fonte, R.; Magri, F.; Chiovato, L. Raised serum TSH levels in patients with morbid obesity: Is it enough to diagnose subclinical hypothyroidism? *Eur. J. Endocrinol.* **2009**, *160*, 403–408. [[CrossRef](#)]
13. Reinehr, T.; Andler, W. Thyroid hormones before and after weight loss in obesity. *Arch. Dis. Child.* **2002**, *87*, 320–323. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Valdes, S.; Maldonado-Araque, C.; Lago-Sampedro, A.; Lillo-Munoz, J.A.; Garcia-Fuentes, E.; Perez-Valero, V.; Gutierrez-Repiso, C.; Garcia-Escobar, E.; Goday, A.; Urrutia, I.; et al. Reference values for TSH may be inadequate to define hypothyroidism in persons with morbid obesity: Di@bet.es study. *Obesity* **2017**, *25*, 788–793. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Zhang, H.; Liu, W.; Han, X.; Yu, H.; Zhang, P.; Jia, W. Effect of Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery on Thyroid Hormone Levels in Chinese Patients, Could It Be a Risk for Thyroid Nodules? *Obes. Surg.* **2017**, *27*, 2619–2627. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Guan, B.; Chen, Y.; Yang, J.; Yang, W.; Wang, C. Effect of Bariatric Surgery on Thyroid Function in Obese Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Obes. Surg.* **2017**, *27*, 3292–3305. [[CrossRef](#)]
17. Yang, J.; Gao, Z.; Yang, W.; Zhou, X.; Lee, S.; Wang, C. Effect of Sleeve Gastrectomy on Thyroid Function in Chinese Euthyroid Obese Patients. *Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech.* **2017**, *27*, e66–e68. [[CrossRef](#)]
18. Liu, G.; Liang, L.; Bray, G.A.; Qi, L.; Hu, F.B.; Rood, J.; Sacks, F.M.; Sun, Q. Thyroid hormones and changes in body weight and metabolic parameters in response to weight loss diets: The POUNDS LOST trial. *Int. J. Obes.* **2017**, *41*, 878–886. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
19. Neves, J.S.; Oliveira, S.C.; Souteiro, P.; Pedro, J.; Magalhaes, D.; Guerreiro, V.; Bettencourt-Silva, R.; Costa, M.M.; Santos, A.C.; Queiros, J.; et al. Effect of Weight Loss after Bariatric Surgery on Thyroid-Stimulating Hormone Levels in Patients with Morbid Obesity and Normal Thyroid Function. *Obes. Surg.* **2018**, *28*, 97–103. [[CrossRef](#)]
20. Dall’Asta, C.; Paganelli, M.; Morabito, A.; Vedani, P.; Barbieri, M.; Paolisso, G.; Folli, F.; Pontiroli, A.E. Weight loss through gastric banding: Effects on TSH and thyroid hormones in obese subjects with normal thyroid function. *Obesity* **2010**, *18*, 854–857. [[CrossRef](#)]
21. Santini, F.; Pinchera, A.; Marsili, A.; Ceccarini, G.; Castagna, M.G.; Valeriano, R.; Giannetti, M.; Taddei, D.; Centoni, R.; Scartabelli, G.; et al. Lean body mass is a major determinant of levothyroxine dosage in the treatment of thyroid diseases. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2005**, *90*, 124–127. [[CrossRef](#)]
22. Fallahi, P.; Ferrari, S.M.; Camastra, S.; Politti, U.; Ruffilli, I.; Vita, R.; Navarra, G.; Benvenga, S.; Antonelli, A. TSH Normalization in Bariatric Surgery Patients After the Switch from L-Thyroxine in Tablet to an Oral Liquid Formulation. *Obes. Surg.* **2017**, *27*, 78–82. [[CrossRef](#)]
23. Pedro, J.; Cunha, F.; Souteiro, P.; Neves, J.S.; Guerreiro, V.; Magalhaes, D.; Bettencourt-Silva, R.; Oliveira, S.C.; Costa, M.M.; Queiros, J.; et al. The Effect of the Bariatric Surgery Type on the Levothyroxine Dose of Morbidly Obese Hypothyroid Patients. *Obes. Surg.* **2018**, *28*, 3538–3543. [[CrossRef](#)]
24. Ylli, D.; Wartofsky, L. Can We Link Thyroid Status, Energy Expenditure, and Body Composition to Management of Subclinical Thyroid Dysfunction? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2019**, *104*, 209–212. [[CrossRef](#)]
25. Endo, T.; Kobayashi, T. Thyroid-stimulating hormone receptor in brown adipose tissue is involved in the regulation of thermogenesis. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* **2008**, *295*, E514–E518. [[CrossRef](#)]
26. Nannipieri, M.; Cecchetti, F.; Anselmino, M.; Camastra, S.; Niccolini, P.; Lamacchia, M.; Rossi, M.; Iervasi, G.; Ferrannini, E. Expression of thyrotropin and thyroid hormone receptors in adipose tissue of patients with morbid obesity and/or type 2 diabetes: Effects of weight loss. *Int. J. Obes.* **2009**, *33*, 1001–1006. [[CrossRef](#)]
27. Marzullo, P.; Minocci, A.; Mele, C.; Fessehatsion, R.; Tagliaferri, M.; Pagano, L.; Scacchi, M.; Aimaretti, G.; Sartorio, A. The relationship between resting energy expenditure and thyroid hormones in response to short-term weight loss in severe obesity. *PLoS ONE* **2018**, *13*, e0205293. [[CrossRef](#)]
28. Betry, C.; Challan-Belval, M.A.; Bernard, A.; Charrie, A.; Draï, J.; Laville, M.; Thivolet, C.; Disse, E. Increased TSH in obesity: Evidence for a BMI-independent association with leptin. *Diabetes Metab.* **2015**, *41*, 248–251. [[CrossRef](#)]
29. Marzullo, P.; Minocci, A.; Tagliaferri, M.A.; Guzzaloni, G.; Di Blasio, A.; De Medici, C.; Aimaretti, G.; Liuzzi, A. Investigations of thyroid hormones and antibodies in obesity: Leptin levels are associated with thyroid autoimmunity independent of bioanthropometric, hormonal, and weight-related determinants. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2010**, *95*, 3965–3972. [[CrossRef](#)]

30. Yoshihara, A.; Noh, J.Y.; Watanabe, N.; Iwaku, K.; Kunii, Y.; Ohye, H.; Suzuki, M.; Matsumoto, M.; Suzuki, N.; Sugino, K.; et al. Seasonal Changes in Serum Thyrotropin Concentrations Observed from Big Data Obtained During Six Consecutive Years from 2010 to 2015 at a Single Hospital in Japan. *Thyroid* **2018**, *28*, 429–436. [[CrossRef](#)]
31. Das, G.; Taylor, P.N.; Javaid, H.; Tennant, B.P.; Geen, J.; Aldridge, A.; Okosieme, O. Seasonal Variation of Vitamin D and Serum Thyrotropin Levels and Its Relationship in a Euthyroid Caucasian Population. *Endocr. Pract.* **2018**, *24*, 53–59. [[CrossRef](#)]
32. Ehrenkranz, J.; Bach, P.R.; Snow, G.L.; Schneider, A.; Lee, J.L.; Ilstrup, S.; Bennett, S.T.; Benvenga, S. Circadian and Circannual Rhythms in Thyroid Hormones: Determining the TSH and Free T4 Reference Intervals Based Upon Time of Day, Age, and Sex. *Thyroid* **2015**, *25*, 954–961. [[CrossRef](#)]
33. Roelfsema, F.; Pijl, H.; Kok, P.; Endert, E.; Fliers, E.; Biermasz, N.R.; Pereira, A.M.; Veldhuis, J.D. Thyrotropin Secretion in Healthy Subjects Is Robust and Independent of Age and Gender, and Only Weakly Dependent on Body Mass Index. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2014**, *99*, 570–578. [[CrossRef](#)]
34. Reinehr, T.; de Sousa, G.; Andler, W. Hyperthyrotropinemia in obese children is reversible after weight loss and is not related to lipids. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2006**, *91*, 3088–3091. [[CrossRef](#)]
35. Crujeiras, A.B.; Goyenechea, E.; Abete, I.; Lage, M.; Carreira, M.C.; Martinez, J.A.; Casanueva, F.F. Weight regain after a diet-induced loss is predicted by higher baseline leptin and lower ghrelin plasma levels. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2010**, *95*, 5037–5044. [[CrossRef](#)]
36. Hogild, M.L.; Bak, A.M.; Pedersen, S.B.; Rungby, J.; Frystyk, J.; Moller, N.; Jessen, N.; Jorgensen, J.O.L. Growth Hormone Signaling and Action in Obese versus Lean Human Subjects. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* **2018**, *316*, E333–E344. [[CrossRef](#)]
37. Glad, C.A.M.; Svensson, P.A.; Nystrom, F.H.; Jacobson, P.; Carlsson, L.M.S.; Johannsson, G.; Andersson-Assarsson, J.C. Expression of GHR and downstream signaling genes in human adipose tissue—Relation to obesity and weight-change. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2018**, *104*, 1459–1470. [[CrossRef](#)]
38. Giavoli, C.; Profka, E.; Rodari, G.; Lania, A.; Beck-Peccoz, P. Focus on GH deficiency and thyroid function. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* **2017**, *31*, 71–78. [[CrossRef](#)]
39. Rodriguez-Arnao, J.; Miell, J.P.; Ross, R.J. Influence of thyroid hormones on the GH-IGF-I axis. *Trends Endocrinol. Metab.* **1993**, *4*, 169–173. [[CrossRef](#)]
40. Curto, L.; Giovinazzo, S.; Alibrandi, A.; Campenni, A.; Trimarchi, F.; Cannavo, S.; Ruggeri, R.M. Effects of GH replacement therapy on thyroid volume and nodule development in GH deficient adults: A retrospective cohort study. *Eur. J. Endocrinol.* **2015**, *172*, 543–552. [[CrossRef](#)]
41. Yamauchi, I.; Sakane, Y.; Yamashita, T.; Hirota, K.; Ueda, Y.; Kanai, Y.; Yamashita, Y.; Kondo, E.; Fujii, T.; Taura, D.; et al. Effects of growth hormone on thyroid function are mediated by type 2 iodothyronine deiodinase in humans. *Endocrine* **2018**, *59*, 353–363. [[CrossRef](#)]
42. Oomizu, S.; Takeuchi, S.; Takahashi, S. Stimulatory effect of insulin-like growth factor I on proliferation of mouse pituitary cells in serum-free culture. *J. Endocrinol.* **1998**, *157*, 53–62. [[CrossRef](#)]
43. Krieger, C.C.; Perry, J.D.; Morgan, S.J.; Kahaly, G.J.; Gershengorn, M.C. TSH/IGF-1 Receptor Cross-Talk Rapidly Activates Extracellular Signal-Regulated Kinases in Multiple Cell Types. *Endocrinology* **2017**, *158*, 3676–3683. [[CrossRef](#)]
44. Dickey, R.A.; Wartofsky, L.; Feld, S. Optimal thyrotropin level: Normal ranges and reference intervals are not equivalent. *Thyroid* **2005**, *15*, 1035–1039. [[CrossRef](#)]
45. Wartofsky, L.; Dickey, R.A. The evidence for a narrower thyrotropin reference range is compelling. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2005**, *90*, 5483–5488. [[CrossRef](#)]



© 2019 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).



Article

Central Resistance to Thyroid Hormones in Morbidly Obese Subjects Is Reversed after Bariatric Surgery-Induced Weight Loss

Paula Juiz-Valiña ^{1,2,3} , María Cordido ^{1,2,3}, Elena Outeiriño-Blanco ⁴, Sonia Pértega ⁵,
Bárbara María Varela-Rodríguez ^{1,2,3} , María Jesús García-Brao ⁶, Enrique Mena ⁶,
Lara Pena-Bello ^{1,2}, Susana Sangiao-Alvarellos ^{1,2,3,*} and Fernando Cordido ^{1,2,3,4,*}

¹ Endocrine, Nutritional and Metabolic Diseases Group, Faculty of Health Sciences, University of A Coruña, 15006 A Coruña, Spain; Paula.Juiz.Valina@sergas.es (P.J.-V.); Maria.Cordido.Carro@sergas.es (M.C.); barbara.varela.rodriguez@gmail.com (B.M.V.-R.); Maria.Lara.Pena.Bello@sergas.es (L.P.-B.)

² Instituto de Investigación Biomedica (INIBIC), University Hospital A Coruña, 15006 A Coruña, Spain

³ CICA (Centro de Investigaciones Científicas Avanzadas), As Carballeiras, s/n Campus de, San Vicente de Elviña, 15008 A Coruña, Spain

⁴ Department of Endocrinology, University Hospital A Coruña, 15006 A Coruña, Spain; Elena.Outeirino.Blanco@sergas.es

⁵ Clinical Epidemiology and Biostatistics Unit, University Hospital A Coruña, 15006 A Coruña, Spain; Sonia.Pertega.Diaz@sergas.es

⁶ Department of Digestive and General Surgery, University Hospital A Coruña, 15006 A Coruña, Spain; MA.Jesus.Garcia.Brao@sergas.es (M.J.-G.B.); Enrique.Mena.del.Rio@sergas.es (E.M.)

* Correspondence: Susana.Sangiao.Alvarellos@sergas.es (S.S.-A.); Fernando.Cordido.Carballido@sergas.es (F.C.); Tel.: +34-981-178-127 (S.S.-A. & F.C.); Fax: +34-981-178-204 (S.S.-A. & F.C.)

† Authors contributed equally to this article and share senior authorship.

Received: 28 December 2019; Accepted: 21 January 2020; Published: 28 January 2020



Abstract: Endocrine abnormalities are common in obesity, including altered thyroid function. The altered thyroid function of obesity may be due to a mild acquired resistance to the thyroid hormone. The aim of this study was to investigate the effect of weight loss after bariatric surgery (BS) on resistance to thyroid hormones in patients with extreme obesity compared with a control group. We performed an observational study evaluating patients with extreme obesity who underwent BS. We included 106 patients (83 women) and 38 controls (24 women). The primary endpoint was the thyrotroph thyroxine resistance index (TT4RI) and thyroid stimulating hormone (TSH) index (TSHRI). The parameters were studied before and after surgery. TSHRI and TT4RI were higher in the obese patients than in the control group. TT4RI and TSHI decreased significantly over time after surgery, with this decrease being associated with the excessive body mass index (BMI) loss and C-reactive protein (CRP). In extreme obesity, BS promotes a significant decrease in the increased TT4RI and TSHI. This decrease of TT4RI and TSHI is progressive over time after BS and significantly associated with excess BMI lost and CRP. Extreme obesity is characterized by a mild reversible central resistance to thyroid hormones.

Keywords: obesity; bariatric surgery; endocrine abnormalities; thyroid hormone resistance

1. Introduction

Obesity has reached epidemic proportions. Since 1980, the prevalence of obesity has continuously increased in most countries. The disease burden related to high BMI has increased since 1990 [1]. The prevalence of obesity in the United States in 2013–2014 was 35% among men and 40.4% among

women. The corresponding values for morbid obesity were 5.5% for men and 9.9% for women [2]. Recent analysis indicates that the prevalence in the United States of adult obesity and severe obesity will continue to increase [3]. Similar, although slightly lower, results are found in Europe [4] and elsewhere [5]. A moderate 5% weight loss improves metabolic function in multiple organs simultaneously, and progressive weight loss causes dose-dependent alterations in key adipose tissue biological pathways [6]. Among obese patients, bariatric surgery (BS) using gastric bypass, or sleeve gastrectomy, compared with non-surgical obesity management, was associated with a more marked improvement in comorbidities and lower all-cause mortality [7].

Excess body fat is associated with endocrine alterations, including decreased GH secretion [8–10] and thyroid dysfunction [10,11]. Thyroid hormone levels have been reported to be normal, increased, and decreased in obese patients; this discrepancy probably reflects the fact that the patients were examined at different times and may differ in degree and type of obesity and metabolic complications [11–14]. The alteration of thyroid function and the effect of BS on thyroid function is not fully understood. There are previous studies showing different results regarding the variation of thyroid stimulating hormone (TSH) after weight loss surgery [15–19]. The free thyroxine (FT4) values in obesity and the variation after surgery are even more conflicting [15].

Thyroid hormones (TH) play a central role in energy metabolism and body weight balance, and TH function correlates with energy expenditure and body weight [20]. Hypothyroidism is associated with hypometabolism, reduced lipolysis, and weight gain. On the contrary, hyperthyroidism is a hypermetabolic situation characterized by increased lipolysis and weight loss [20]. TH and TSH are inversely correlated due to negative feedback. Nevertheless, high thyroxine coexists with high TSH in patients with resistance to the thyroid hormone, an inherited autosomal recessive disorder [21,22]. Resistance to TH manifestations can be classified into central resistance, which affects the feedback set point in the pituitary, and peripheral resistance, which decrease the thyroid hormones' metabolic effects. The central resistance can be evaluated by measuring thyroid hormones and TSH, or more accurately with indices derived from them [23,24]. In morbidly obese individuals there is a tendency to have higher levels of both thyroxine and TSH [25]. Therefore, given the thyroid feedback loop, the previously mentioned reports showing an association between high TH or high TSH and obesity provide seemingly contradictory results. These conflicting results may be conciliated if high thyroxine and high TSH occurrence in obesity reflected a central resistance to thyroid hormones. This central resistance would probably be the expression of a generally reduced sensitivity to thyroid hormones that is also peripheral. An acquired mild resistance to TH, due to homeostatic compensation, has been hypothesized [26]. Evidence of the association between indices measuring resistance to TH and prevalence of obesity, diabetes, and metabolic syndrome has recently been found [27].

This alteration of hypothalamus–pituitary axis sensitivity to thyroid hormones has not been studied before and after weight loss. In this work, we hypothesized that morbid obesity is a clinical situation of acquired resistance to thyroid hormones, probably due to homeostatic compensation, which is reversible with weight loss. The aim of this study was to investigate the effect of weight loss after bariatric surgery on indices of central resistance to thyroid hormones in clinically euthyroid patients with morbid obesity.

2. Patients and Methods

2.1. Patients and Controls

We performed a retrospective observational study evaluating patients with extreme obesity and normal preoperative thyroid function that underwent BS in the University Hospital of A Coruña between January 2016 and December 2018. Inclusion criteria were BMI above 40 Kg/m² or BMI above 35 Kg/m² with at least one obesity-related comorbidity. Exclusion criteria were: history of thyroid disease, treatment with thyroid hormone, antithyroid drugs, amiodarone, or lithium, and secondary obesity. The study protocol was approved by our center's ethics committee (Xunta de Galicia, approval

code number: 2014/135), and written informed consent was obtained from all patients and controls. All of the studies were conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. We included a total of 144 patients and controls (107 women) in our study, of which there were 106 patients (83 women) and 38 controls (24 women) selected from a pool of volunteers available to our unit. None of the controls had diabetes or other medical problems, nor were they taking any type of medication.

2.2. Parameters Evaluated

The following parameters were evaluated: age, sex, body mass index (BMI), body fat percentage, excessive BMI loss in percentage (EBMIL), TSH, free T4 (FT4), thyrotroph thyroxine (T4) resistance index (TT4RI), TSH index (TSHRI), insulin, HOMA-IR, C-reactive protein (CRP), GH, IGF-1, C peptide, and the type of BS performed (Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) or sleeve gastrectomy (SG)). The parameters were evaluated before and 1, 3, 6, and 12 months after surgery. All blood samples were collected and immediately centrifuged, separated and frozen at -80°C . Total body fat was calculated through bioelectrical impedance analysis (BIA). The primary end point was TT4RI and TSHRI.

2.3. Assays and Other Methods

Serum TSH (mIU/L) was measured by a two-site chemiluminescent immunoassay (ADVIA Centaur, Siemens, Deerfield, IL, USA) with a sensitivity of 0.01 mIU/L and with intra-assay coefficients of variation of 2.5%, 2.4%, and 2.4% for low, medium, and high serum TSH levels, respectively; and with inter-assay coefficients of variation of 5.3%, 3.4%, and 2.1% for low, medium, and high TSH levels, respectively; as previously published [19]. Serum FT4 (ng/dL) was measured by a direct chemiluminescent immunoassay (ADVIA Centaur, Siemens) with a sensitivity of 0.1 ng/dL and with intra-assay coefficients of variation of 3.3%, 2.2%, and 2.5% for low, medium, and high plasma FT4 levels, respectively; and with inter-assay coefficients of variation of 2.5%, 4.0%, and 2.3% for low, medium, and high FT4 levels, respectively; as previously published [19]. Insulin ($\mu\text{U}/\text{mL}$) was determined with a chemiluminescent immunometric assay (Immulite 2000 Insulin, DPC, Los Angeles, CA, USA) and with an intra-assay CV of 5.5%, 3.3%, and 3.7% for low, medium, and high plasma insulin levels, respectively; and with an inter-assay CV of 7.3%, 4.1%, and 5.3% for low, medium, and high insulin levels, respectively. Serum GH ($\mu\text{g}/\text{L}$) and IGF-1 (ng/mL) were determined by a chemiluminescent assay (Immulite, EURO/DPC) as previously published [19]. Plasma glucose (mg/dL) was measured with an automatic glucose oxidase method (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). All samples from a given subject were analyzed in the same assay run.

2.4. Calculations

EBMIL was calculated using the formula: $((\text{preoperative BMI} - \text{current BMI}) / (\text{preoperative BMI} - 25)) \times 100$

Insulin sensitivity (IS) was measured with HOMA-IR with the formula: $\text{fasting serum insulin } (\mu\text{U}/\text{mL}) \times \text{fasting plasma glucose } (\text{mmol}/\text{L}) / 22.5$.

Thyrotroph T4 Resistance Index (TT4RI) was calculated as $\text{FT4 } (\text{pmol}/\text{L}) \times \text{TSH } (\text{mIU}/\text{L})$ [23]. TSH index (TSHRI) was calculated as $\ln \text{TSH } (\text{mIU}/\text{L}) + 0.1345 \times \text{FT4 } (\text{pmol}/\text{L})$ [24].

2.5. Statistical Analysis

Descriptive analysis was used in order to determine the characteristics of both the patients and the control group. Continuous data are expressed as mean \pm standard error (SE) and/or median and interquartile range (IR). Non-numerical variables are expressed as frequencies and percentages.

The control subjects and obese patients were compared using the Mann-Whitney test for quantitative parameters and the Chi-squared and Fisher's exact tests for qualitative parameters. The Wilcoxon signed-rank test was used to compare the preoperative and post-surgical values in the obese patients. Data Availability: All of the data analyzed during this study are included in this

manuscript as well as in previously published articles cited in the references. If any information is required, please contact the corresponding author.

To assess the overall association of TSHRI and FT4RI with anthropometric, biochemical, and hormonal data during the post-surgery period, repeated measures correlation was calculated [28].

Generalized estimating equations (GEE) models, with the autoregressive correlation structure, were used to evaluate the trajectory of postoperative TSHRI and FT4RI, as well as to determine factors associated with their changes after BS. Bivariate GEE models were used in order to observe the effect of each variable on the change in TSHRI or FT4RI, taking time into account. Only those features significantly associated with TSHRI/FT4RI values in the bivariate analysis were finally included in a multivariate GEE model.

In the multivariate analysis, statistical analyses were performed with SPSS, version 24.0, and R, version 3.5.1., with the packages geepack and rmcrr added. *p*-values < 0.05 were considered as statistically significant.

3. Results

3.1. Preoperative Characteristic of the Obese Patients and the Control Group

Preoperative characteristic of the obese patients and the control group are presented in Table 1. Among the 106 patients studied, 83 were women and the mean age was 47.5 ± 0.9 years (Table 1). The surgical procedures performed were RYGB and SG. Among the 38 controls studied, 24 were women and the mean age was 45.0 ± 1.5 years (Table 1). The two groups had similar sex and age as designed by the matching criteria.

Table 1. Preoperative characteristic of the obese patients and the control subjects, (Mean ± SE; median, interquartile ranges).

	Control Subjects (n = 38)		Obese Subjects (n = 106)		<i>p</i>
	Mean ± SE	Median (IR)	Mean ± SE	Median (IR)	
Age (years)	45.0 ± 1.5	42.0 (37.3;53.0)	47.5 ± 0.9	46.9 (40.8;55.9)	0.149
Sex (n, %)					0.067
Female	24	63.2%	83	78.3%	
Male	14	36.8%	23	21.7%	
BMI (Kg/m ²)	24.2 ± 0.6	23.7 (22.2;25.5)	49.7 ± 0.9	47.6 (43.6;53.3)	<0.001
Body fat (%)	26.5 ± 1.3	24.9 (20.5;32.2)	49.8 ± 0.7	50.8 (46.9;54.7)	<0.001
Diabetes (%)	0	0%	40	37.7	<0.001
HTA (%)	0	0%	52	49.1	<0.001
DL (%)	0	0%	35	33.0	<0.001
Type of surgery (%)					
Roux-en-Y gastric bypass			53	50.0	
Sleeve gastrectomy			53	50.0	

BMI, body mass index; HTA, hypertension; DL, dyslipidemia; IR, interquartile range.

3.2. Fasting Serum Levels

Fasting glucose, lipids, CRP, and hormones (mean ± SE, Median (interquartile ranges)) are presented in Table 2. TSHRI levels were higher in the obese group than in controls; 3.5 ± 0.1 vs. 2.5 ± 0.1 for the obese and control groups, respectively. TT4RI levels were higher in the obese group than in the controls; 66.0 ± 5.5 vs. 28.9 ± 2.2 for the obese and control groups, respectively. Fasting C-reactive protein levels were higher in the obese group than in the healthy controls; 0.9 ± 0.1 vs. 0.2 ± 0.1 for the obese and control groups, respectively.

Table 2. Biochemical and Hormonal data in control subjects and obese patients (Mean ± SE; median, interquartile ranges).

	Control Subjects (n = 38)		Obese Subjects (n = 106)		p
	Mean ± SE	Median (IR)	Mean ± SE	Median (IR)	
TSH (μU/mL)	2.0 ± 0.2	1.9 (1.3;2.4)	3.5 ± 0.3	2.7 (1.6;4.3)	0.001
Free T4 (ng/dL)	1.2 ± 0.1	1.1 (1.1;1.2)	1.5 ± 0.1	1.4 (1.3;1.6)	<0.001
TSHRI	2.5 ± 0.1	2.6 (2.2;2.9)	3.5 ± 0.1	3.6 (2.9;4.3)	<0.001
TT4RI	28.9 ± 2.2	27.4 (20.3;37.5)	66.0 ± 5.5	50.2 (33.0;81.4)	<0.001
Fasting Glucose (mg/dL)	88.9 ± 1.3	87.5 (84.0;93.0)	102.4 ± 2.8	97.0 (83.0;117.0)	0.014
HbA1c (%)	5.2 ± 0.1	5.2 (5.0;5.3)	7.2 ± 1.5	5.6 (5.2;6.0)	0.001
Fasting Insulin (μIU/mL)	5.2 ± 0.7	3.5 (2.8;6.2)	8.4 ± 1.0	5.7 (2.8;10.4)	0.032
HOMA-IR	1.2 ± 0.2	0.8 (0.6;1.3)	2.5 ± 0.4	1.4 (0.6;2.7)	0.017
GH (μg/L)	1.2 ± 0.3	0.5 (0.1;1.7)	1.1 ± 0.2	0.4 (0.1;1.1)	0.489
IGF-1 (μg/L)	140.5 ± 7.3	133.0 (104.0;178.0)	83.2 ± 4.2	77.3 (56.0;93.0)	<0.001
C-Peptide (ng/mL)	1.6 ± 0.1	1.4 (1.1;1.7)	2.5 ± 0.2	2.1 (1.4;3.2)	<0.001
Cortisol (μg/dL)	15.1 ± 0.8	15.2 (12.2;18.7)	19.7 ± 2.1	13.9 (9.1;21.0)	0.761
C-Reactive Protein (mg/dL)	0.2 ± 0.1	0.1 (0.02;0.2)	0.9 ± 0.1	0.7 (0.4;1.2)	<0.001

TSHRI, TSH index; TSH, thyroid stimulating hormone; TSHRI, TSH index; TT4RI, Thyrotroph T4 Resistance Index.

3.3. Evolution over Time of the Clinical and Analytical Parameters

The mean EBMIL as a percentage 12 months after bariatric surgery was 71.6 ± 2.4%. The biochemical and hormonal parameters in obese patients before and 12 months after BS are presented in Table 3. TSHRI levels significantly decreased in the obese patients after BS weight loss; 3.5 ± 0.1 vs. 2.5 ± 0.1 for the obese patients before and 12 months after surgery, respectively. TT4RI levels significantly decreased in the obese patients after BS weight loss; 66.0 ± 5.5 vs. 30.9 ± 2.3 for the obese patients before and 12 months after surgery, respectively.

Table 3. Anthropometric, Biochemical, and Hormonal data (Mean ± SE, median, interquartile ranges) in obese patient before and 12 months after bariatric surgery.

	Obese Patients Before Surgery (n = 106)		Obese Patients 12 Months After Surgery (n = 106)		p
	Mean ± SE	Median (IR)	Mean ± SE	Median (IR)	
Weight (Kg)	133.6 ± 25.8	126 (113.2;151.6)	88.0 ± 19.0	84.3 (73.9;100.4)	<0.001
BMI (Kg/m ²)	49.8 ± 8.9	47.9 (43.6;53.3)	32.7 ± 6.9	31.2 (27.6;36.9)	<0.001
Body fat (%)	49.7 ± 6.0	50.7 (46.8;54.0)	33.8 ± 10.1	34.1 (27.9;36.9)	<0.001
TSH (μU/mL)	3.5 ± 0.3	2.7 (1.6;4.3)	2.2 ± 0.2	2.1 (1.3;2.8)	<0.001
Free T4 (ng/dL)	1.5 ± 0.1	1.4 (1.3;1.6)	1.1 ± 0.1	1.1 (1.0;1.2)	<0.001
TSHRI	3.5 ± 0.1	3.6 (2.9;4.3)	2.5 ± 0.1	2.6 (2.2;2.9)	<0.001
FT4RI	66.0 ± 5.5	50.2 (33.0;81.4)	30.9 ± 2.3	28.6 (19.3;39.2)	<0.001
Fasting Glucose (mg/dL)	102.4 ± 2.8	97.0 (83.0;117.0)	91.6 ± 2.2	86.5 (78.0;94.0)	<0.001
HbA1c (%)	7.2 ± 1.5	5.6 (5.2;6.0)	5.6 ± 0.1	5.3 (5.1;6.0)	<0.001

Table 3. Cont.

	Obese Patients Before Surgery (n = 106)		Obese Patients 12 Months After Surgery (n = 106)		p
	Mean ± SE	Median (IR)	Mean ± SE	Median (IR)	
Fasting Insulin (μIU/mL)	8.4 ± 1.0	5.7 (2.8;10.4)	6.8 ± 0.6	5.4 (3.6;9.5)	0.888
HOMA-IR	2.5 ± 0.4	1.4 (0.6;2.7)	1.5 ± 0.1	1.2 (0.7;2.2)	0.747
GH (μg/L)	1.1 ± 0.2	0.4 (0.1;1.1)	3.3 ± 0.5	2.3 (0.3;5.2)	<0.001
IGF-1 (μg/L)	83.2 ± 4.2	77.3 (56.0;93.0)	112.5 ± 4.2	111.0 (88.0;128.0)	<0.001
C-Peptide (ng/mL)	2.5 ± 0.2	2.1 (1.4;3.2)	2.0 ± 0.1	1.9 (1.5;2.4)	0.921
Cortisol (μg/dL)	19.7 ± 2.1	13.9 (9.1;21.0)	16.0 ± 0.8	15.8 (12.0;18.4)	0.747
C-reactive protein (mg/dL)	0.9 ± 0.1	0.7 (0.4;1.2)	0.1 ± 0.03	0.1 (0.01;0.2)	<0.001

TSHRI, TSH Index; TT4RI, Thyrotroph T4 Resistance Index.

Figure 1 shows the TT4RI and TSHRI values (Median (IR)) in the control subjects and obese patients before and 12 months after surgery. TT4RI and TSHRI levels were higher in the obese group than in the healthy controls. TT4RI and TSHRI levels significantly decreased in the obese patients 12 months after surgery-induced weight loss.

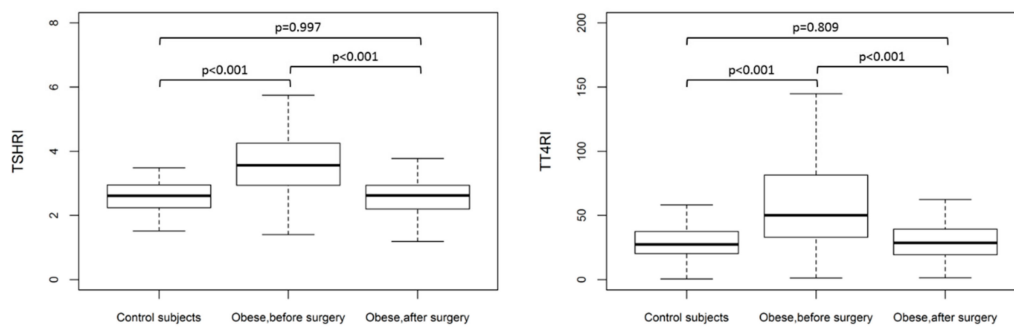


Figure 1. Thyrotroph T4 resistance index (TT4RI) and TSH index (TSHRI) values (Median (IR)) in control subjects (n = 38) and obese patients (n = 106) before and 12 months after surgery.

Figure 2 shows the evolution over time of TT4RI and TSHRI (Median (IR)) before and after surgery (0, 1, 3, 6, and 12 months) in obese patients. The results show a decrease of TT4RI and TSHRI. The indices of central resistance to TH (TT4RI and TSHRI) significantly decreased in the obese patients at 3, 6, or 12 months after BS, when compared with presurgical values. TT4RI and TSHRI values were similar when compared with 3, 6, and 12 months after BS.

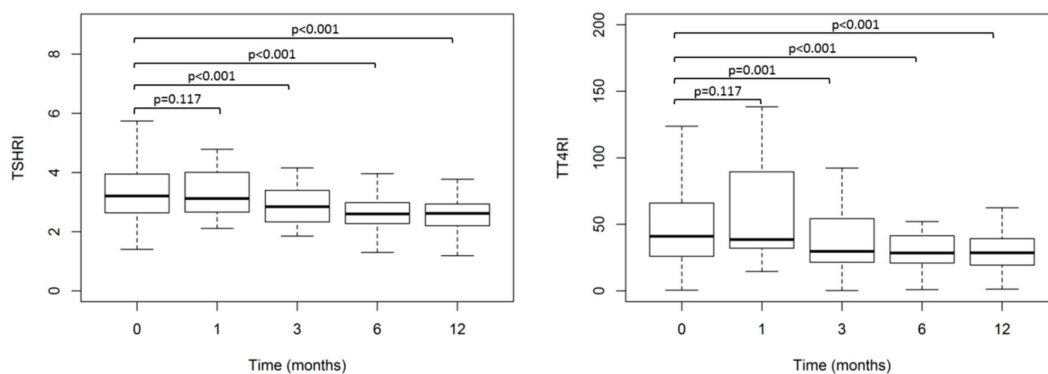


Figure 2. Evolution over time of Thyrotroph T4 resistance index (TT4RI) and TSH index (TSHRI) values (Median (IR)) before and after surgery (0, 1, 3, 6, and 12 months) in obese patients (n = 106).

Post-surgery changes in TSHRI and TT4RI values in relation to changes in selected anthropometric, biochemical, and hormonal data are presented in Figures 3 and 4. Changes in both indices were significantly negatively correlated with EB MIL (within-subjects repeated measures correlation $rm = -0.64$ and $rm = -0.52$, respectively) and significantly positively correlated with changes in CRP values ($rm = 0.34$ and $rm = 0.48$, respectively), but not correlated with changes in GH, IGF-1, fasting glucose, and HOMA-IR. Similar results were obtained from bivariate GEE models.

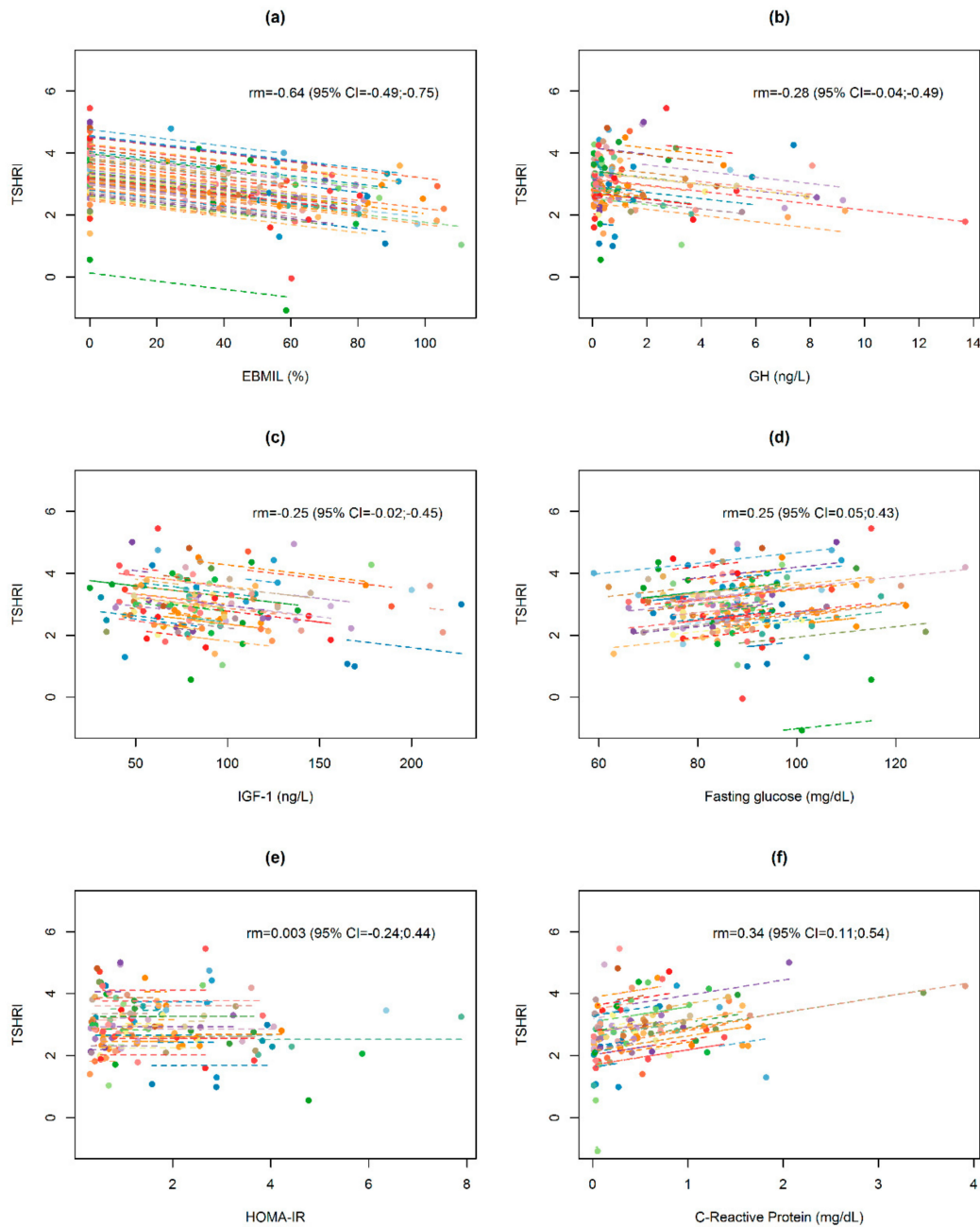


Figure 3. Repeated measures correlation for the overall relationship between changes in TSH resistance index (TSHRI) and (a) excessive BMI loss in percentage (EBMIL), (b) GH, (c) IGF-1, (d) Fasting glucose, (e) HOMA-IR and (f) C-reactive protein. Obese subjects ($n = 106$) are represented by dots that correspond to basal and postoperative TSHRI values and the respective anthropometric, biochemical, and hormonal data. Each line represents the repeated measures correlation fit for each participant.

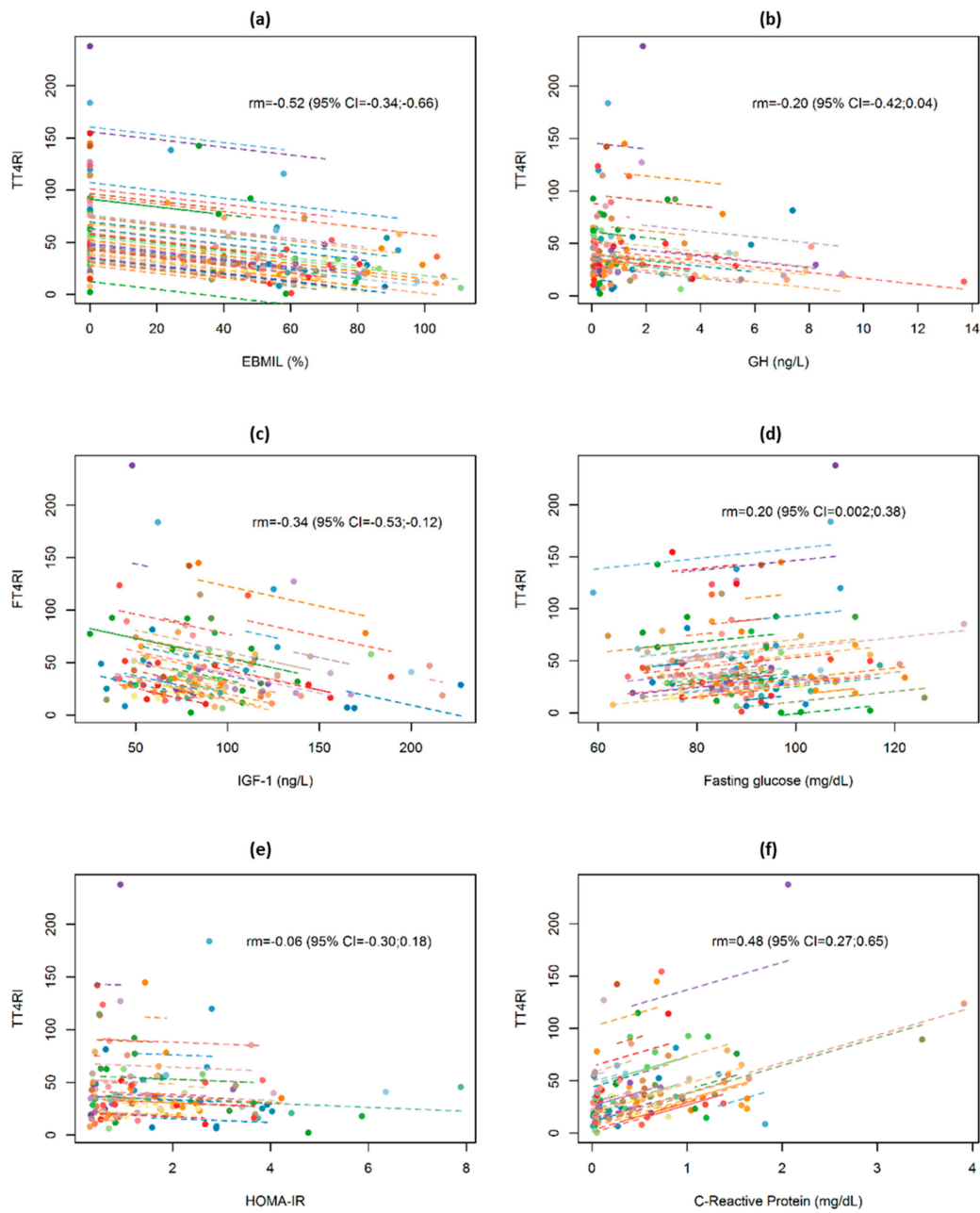


Figure 4. Repeated measures correlation for the overall relationship between changes in thyrotroph T4 resistance index (TT4RI) and (a) excessive BMI loss in percentage (EBMIL), (b) GH, (c) IGF-1, (d) Fasting glucose, (e) HOMA-IR, and (f) C-reactive protein. Obese subjects ($n = 106$) are represented by dots that correspond to basal and postoperative TT4RI values and the respective anthropometric, biochemical, and hormonal data. Each line represents the repeated measures correlation fit for each participant.

After adjusting for EBMIL and CRP in a multivariate model, both variables were significantly and independently associated with TSHRI and TT4RI values in the follow-up, with a higher excess weight loss associated with lower thyroid resistance indices, whilst higher C-reactive protein values were associated with higher values in both indices (Table 4).

Table 4. Generalized estimating equation model examining change of Thyrotroph T4 resistance index (TT4RI) and TSH resistance index (TSHRI) values after bariatric surgery, adjusting for excessive BMI loss in percentage (EBMIL) and C-reactive protein.

	TT4RI			TSHRI		
	B	SE	<i>p</i>	B	SE	<i>p</i>
Intercept	47.237	5.427	<0.001	3.153	0.160	<0.001
Linear time (months after surgery)	0.113	0.546	0.835	0.004	0.016	0.807
EBMIL	−0.325	0.087	<0.001	−0.011	0.003	<0.001
C-reactive protein (mg/dL)	14.716	5.232	0.005	0.267	0.104	0.011

4. Discussion

The main result of this study is that we have found that the indices of central resistance to TH are increased in patients with extreme obesity, and that weight loss after BS leads to a decrease in these indices through direct or indirect mechanisms. The decrease in the indices of central resistance to thyroid hormones is significantly and independently associated with excess BMI lost and CRP. The present study strongly suggests that obesity is a situation of mildly increased pituitary resistance to TH that is reversed with BS. As far as we are aware, this is the first time that indices of resistance to thyroid hormone have been evaluated in morbidly obese subjects before and after lifestyle intervention, pharmacotherapy, or surgery-induced weight loss.

Different circulating TH levels have been found in obesity [12], although the majority of the studies have only been carried out on TSH levels. In agreement with our results, most studies have found increased TSH levels in patients with morbid obesity. Rotondi et al. [13] reported increased TSH levels in morbidly obese patients. Reinehr et al. [14] have found elevated TSH levels in obese children. Increased FT4 in obesity has been found in some studies [14]. Several studies have reported different results regarding the variation of TSH after BS and the relation of TSH decrease with weight loss [15–18]. Most [15,17], but not all [18] studies have found a decrease in circulating TSH after the operation. In agreement with our results, Guan et al. [15] found that bariatric surgery was associated with a decrease in circulating TSH levels. Neves et al. [17] found that BS promotes a significant decrease of circulating TSH. In obese children, weight loss was associated with a decrease in TSH, thyroid volume, and structure, while FT4 remained unchanged. These data suggest that the alterations of thyroid function and structure in patients with obesity are common and reversible [29]. Elsewhere, Dall'Asta et al. [18] evaluated obese subjects with normal thyroid function before and after weight loss through BS and found that TSH levels did not change. In the meta-analysis of Guan et al., although bariatric surgery was associated with a significant decrease in TSH, FT4 was not significantly changed postoperatively [15]. In accordance with these data, a recent study has found that TSH levels decreased in parallel with decreased BMI after bariatric surgery. However, no significant change was observed in FT4 or FT3 levels [30]. The differences between studies may be due to the type of bariatric surgery performed, the characteristics of the control group and the studied patients, or to the statistical power of the studies. As far as we are aware the indices of central resistance to thyroid hormones have not been studied before and after bariatric surgery.

The mechanism and the clinical implications of TSH and FT4 elevation in obese patients is still not fully understood. Our results are in agreement with the findings of Laclaustra et al. that found evidence of the association between indices measuring resistance to TH and the prevalence of obesity and diabetes in the US population [27]. TH signaling is unique for each cell (tissue or organ), depending on circulating thyroid hormone levels and on the exclusive blend of membrane transporters, deiodinases, and thyroid receptors present in each cell [31]. The resistance to thyroid hormone indices measures central sensitivity and the degree of pituitary gland inhibition by thyroxine. Peripheral resistance could also be present because, despite having a higher thyroxine, the studied group has morbid obesity, a phenotype that is physiopathologically associated with hypothyroidism [27]. Moreover, there are several animal models of reduced TH signaling in the presence of obesity [31,32]. TH receptors are less

expressed on adipocytes of obese vs. lean individuals [33]. In addition, the TH receptor β has been found to be inversely correlated with disease severity in liver biopsies from patients that underwent bariatric surgery with different stages of obesity-induced nonalcoholic steatohepatitis [34]. Moreover, reduced sensitivity to TH could be epigenetically modified [35]. The reduced TH receptor expression may induce a decrease in hormone action, thereby increasing plasma TSH and constituting a condition of peripheral thyroid hormone resistance [33]. In the present study, we found increased indices of central resistance to TH in obese subjects which decreased after weight loss in accordance with the hypothesis that the increase of TSH and FT4 may represent a compensatory activation of the thyroid axis [12].

The mechanisms underlying the reason why the indices of central resistance to TH decrease after bariatric surgery remain unknown. We have found that the decrease in the indices of central resistance to TH is significantly associated with excess BMI lost after BS. This decrease is not due to an intrinsic effect of BS. A decrease in TSH has been found in obese patients after non-surgical induced weight loss [36] and the decrease in circulating TSH has been found to be associated with excess body weight loss after BS [17,19]. The present results show a decrease in the indices of central resistance to TH that is statistically significant 3 months after BS, and there was no further significant decrement, maybe due in part to the faster excess BMI loss in the first months after BS. In agreement with these data, the reduced TH receptor is reversed by weight loss, improving the thyroid hormone sensitivity [33]. One of the plausible explanations is the decrease of leptin levels following bariatric surgery [37]. With a decreasing amount of fat, the decreasing leptin [37] could promote a decrease of circulating TSH levels. However, leptin treatment was not associated with changes in thyroid size or nodularity or function [38]. Another potential mechanism may be insulin resistance: patients with extreme insulin resistance have a high prevalence of thyroid nodules, and patients with a homozygous insulin receptor mutation have significantly enlarged thyroid glands [38]. In the present study we could not find a significant influence of the insulin resistance indices on the central resistance to TH indices. Another potential mechanism may be HbA1c [39], however in the present article we could not find a significant influence of the HbA1c value on the resistance to TH indices. There is an important relationship between the GH-IGF-1 axis and obesity [8–10,40], and circulating GH modulates the thyroid axis. Circulating GH levels increased serum FT3 and decreased serum FT4 in humans [41]. Treatment with GH in adults with GH deficiency causes variable changes in thyroid function, the most consistent effect being decreased circulating thyroxine levels [42]. GH replacement therapy in a large group of adult GH-deficient patients has been shown to induce a significant reduction in FT4 [43]. The decreased GH secretion of obesity could be a contributory factor to the increased circulating FT4 levels. We explored the correlation between the GH-IGF-1 axis and the indices of central resistance to thyroid hormones, and were unable to find any important correlation. By contrast, we found that the variation of the increased indices of inflammation such as CRP highly correlate with the thyroid hormone resistance index in obese subjects. In agreement with these data, laparoscopic sleeve gastrectomy promotes TSH reduction in patients with morbid obesity, which correlates with an improved inflammatory state after surgery [44]. In any event, our results show that the decrease of the indices of central resistance to TH are associated with body weight loss after BS and CRP, suggesting that the decrease in the indices of central resistance to TH is mainly weight-mediated and probably due in part to the improved inflammatory state after surgery. Our results also suggest that the modification of thyroid function could be a potential therapeutic aim in patients undergoing BS [45].

We must acknowledge a number of limitations of our study. First, the relatively small sample size of our control subjects or obese patients, which did not allow for the stratification of different subgroups in the analysis. Secondly, we did not consider certain variables that could influence the study, such as the concomitant use of other medications. Thirdly, the heterogeneous nature of our patient group, with different obesity-associated comorbidities, secondary hormonal changes, and treatments, which could interfere with the thyroid hormone axis. However, there are several strengths to our study. We included sex- and age-matched controls in order to reduce the chances of misclassifying individuals

due to variability in these variables. We evaluated TT4RI and TSHRI at different time points after BS, as most studies evaluated the variation of TSH alone using only two moments (before and after surgery). Moreover, this is the first study to evaluate the indices of central resistance to TH before and after BS. Nevertheless, more studies are required in order to better understand the complex relation between thyroid dysfunction and obesity [46].

5. Conclusions

In conclusion, this study shows that in patients with extreme obesity, weight loss induced with BS through direct or indirect mechanisms brings about a decline in the increased indices of central resistance to thyroid hormones. This decrease in central resistance to thyroid hormones is progressive over time after BS, and significantly and independently associated with BMI loss and CRP. Extreme obesity is characterized by a mild reversible central resistance to thyroid hormones.

Author Contributions: Conceptualization: S.S.-A., F.C.; Methodology, P.J.-V., E.O.-B., S.P., B.M.V.-R., M.J.G.-B., E.M., L.P.-B.; Formal Analysis, P.J.-V., E.O.-B., S.P., S.S.-A., F.C.; Investigation, P.J.-V., M.C., E.O.-B., B.M.V.-R., M.J.G.-B., E.M., L.P.-B., S.S.-A., F.C.; Writing—Original Draft Preparation, P.J.-V., F.C.; Writing—Review and Editing, P.J.-V., M.C., E.O.-B., S.P., B.M.V.-R., M.J.G.-B., E.M., L.P.-B., S.S.-A., F.C.; Supervision, S.S.-A., F.C.; Funding Acquisition, SSA, F.C. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research was funded by: FIS del Instituto de Salud Carlos III PI13/00322 and PI16/00884 (FEDER from E.U.), Spain.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

Abbreviations

BMI	body mass index
BS	bariatric surgery
CRP	C-reactive protein
CV	coefficient of variation
DL	dyslipidemia
EBMIL	excessive BMI loss in percentage
FT4	free thyroxine
GEE	generalized estimating equations
HTA	hypertension
RYGB	Roux-en-Y gastric bypass
SG	sleeve gastrectomy
TH	thyroid hormone
TSH	thyroid stimulating hormone
TSHRI	TSH index
T4	thyroxine
TT4RI	thyrotroph thyroxine resistance index

References

1. GBD 2015 Obesity Collaborators; Afshin, A.; Forouzanfar, M.H.; Reitsma, M.B.; Sur, P.; Estep, K.; Lee, A.; Marczak, L.; Mokdad, A.H.; Moradi-Lakeh, M.; et al. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N. Engl. J. Med.* **2017**, *377*, 13–27. [[CrossRef](#)]
2. Flegal, K.M.; Kruszon-Moran, D.; Carroll, M.D.; Fryar, C.D.; Ogden, C.L. Trends in Obesity Among Adults in the United States, 2005 to 2014. *JAMA* **2016**, *315*, 2284–2291. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Ward, Z.J.; Bleich, S.N.; Craddock, A.L.; Barrett, J.L.; Giles, C.M.; Flax, C.; Long, M.W.; Gortmaker, S.L. Projected U.S. State-Level Prevalence of Adult Obesity and Severe Obesity. *N. Engl. J. Med.* **2019**, *381*, 2440–2450. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Gutierrez-Fisac, J.L.; Guallar-Castillon, P.; Leon-Munoz, L.M.; Graciani, A.; Banegas, J.R.; Rodriguez-Artalejo, F. Prevalence of general and abdominal obesity in the adult population of Spain, 2008–2010: The ENRICA study. *Obes. Rev.* **2012**, *13*, 388–392. [[CrossRef](#)]

5. Ng, M.; Fleming, T.; Robinson, M.; Thomson, B.; Graetz, N.; Margono, C.; Mullany, E.C.; Biryukov, S.; Abbafati, C.; Abera, S.F.; et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* **2014**, *384*, 766–781. [[CrossRef](#)]
6. Magkos, F.; Fraterrigo, G.; Yoshino, J.; Luecking, C.; Kirbach, K.; Kelly, S.C.; de Las Fuentes, L.; He, S.; Okunade, A.L.; Patterson, B.W.; et al. Effects of Moderate and Subsequent Progressive Weight Loss on Metabolic Function and Adipose Tissue Biology in Humans with Obesity. *Cell Metab.* **2016**, *23*, 591–601. [[CrossRef](#)]
7. Reges, O.; Greenland, P.; Dicker, D.; Leibowitz, M.; Hoshen, M.; Gofer, I.; Rasmussen-Torvik, L.J.; Balicer, R.D. Association of Bariatric Surgery Using Laparoscopic Banding, Roux-en-Y Gastric Bypass, or Laparoscopic Sleeve Gastrectomy vs Usual Care Obesity Management With All-Cause Mortality. *JAMA* **2018**, *319*, 279–290. [[CrossRef](#)]
8. Pena-Bello, L.; Seoane-Pillado, T.; Sangiao-Alvarellos, S.; Outeirino-Blanco, E.; Varela-Rodriguez, B.; Juiz-Valina, P.; Cordido, M.; Cordido, F. Oral glucose-stimulated growth hormone (GH) test in adult GH deficiency patients and controls: Potential utility of a novel test. *Eur. J. Intern. Med.* **2017**, *44*, 55–61. [[CrossRef](#)]
9. Pena-Bello, L.; Pertega-Diaz, S.; Outeirino-Blanco, E.; Garcia-Buela, J.; Tovar, S.; Sangiao-Alvarellos, S.; Dieguez, C.; Cordido, F. Effect of oral glucose administration on rebound growth hormone release in normal and obese women: The role of adiposity, insulin sensitivity and ghrelin. *PLoS ONE* **2015**, *10*, e0121087. [[CrossRef](#)]
10. Alvarez-Castro, P.; Sangiao-Alvarellos, S.; Brandon-Sanda, I.; Cordido, F. Endocrine function in obesity. *Endocrinol. Nutr.* **2011**, *58*, 422–432. [[CrossRef](#)]
11. Biondi, B. Thyroid and obesity: An intriguing relationship. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2010**, *95*, 3614–3617. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Reinehr, T. Obesity and thyroid function. *Mol. Cell. Endocrinol.* **2010**, *316*, 165–171. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Rotondi, M.; Leporati, P.; La Manna, A.; Pirali, B.; Mondello, T.; Fonte, R.; Magri, F.; Chiovato, L. Raised serum TSH levels in patients with morbid obesity: Is it enough to diagnose subclinical hypothyroidism? *Eur. J. Endocrinol.* **2009**, *160*, 403–408. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Reinehr, T.; Andler, W. Thyroid hormones before and after weight loss in obesity. *Arch. Dis. Child.* **2002**, *87*, 320–323. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Guan, B.; Chen, Y.; Yang, J.; Yang, W.; Wang, C. Effect of Bariatric Surgery on Thyroid Function in Obese Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Obes. Surg.* **2017**, *27*, 3292–3305. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Liu, G.; Liang, L.; Bray, G.A.; Qi, L.; Hu, F.B.; Rood, J.; Sacks, F.M.; Sun, Q. Thyroid hormones and changes in body weight and metabolic parameters in response to weight loss diets: The POUNDS LOST trial. *Int. J. Obes.* **2017**, *41*, 878–886. [[CrossRef](#)]
17. Neves, J.S.; Castro Oliveira, S.; Souteiro, P.; Pedro, J.; Magalhaes, D.; Guerreiro, V.; Bettencourt-Silva, R.; Costa, M.M.; Cristina Santos, A.; Queiros, J.; et al. Effect of Weight Loss after Bariatric Surgery on Thyroid-Stimulating Hormone Levels in Patients with Morbid Obesity and Normal Thyroid Function. *Obes. Surg.* **2018**, *28*, 97–103. [[CrossRef](#)]
18. Dall’Asta, C.; Paganelli, M.; Morabito, A.; Vedani, P.; Barbieri, M.; Paolisso, G.; Folli, F.; Pontiroli, A.E. Weight loss through gastric banding: Effects on TSH and thyroid hormones in obese subjects with normal thyroid function. *Obesity* **2010**, *18*, 854–857. [[CrossRef](#)]
19. Juiz-Valina, P.; Outeirino-Blanco, E.; Pertega, S.; Varela-Rodriguez, B.M.; Garcia-Brao, M.J.; Mena, E.; Pena-Bello, L.; Cordido, M.; Sangiao-Alvarellos, S.; Cordido, F. Effect of Weight Loss after Bariatric Surgery on Thyroid-Stimulating Hormone Levels in Euthyroid Patients with Morbid Obesity. *Nutrients* **2019**, *11*, 1121. [[CrossRef](#)]
20. Mullur, R.; Liu, Y.Y.; Brent, G.A. Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiol. Rev.* **2014**, *94*, 355–382. [[CrossRef](#)]
21. Dumitrescu, A.M.; Refetoff, S. The syndromes of reduced sensitivity to thyroid hormone. *Biochim. Biophys. Acta* **2013**, *1830*, 3987–4003. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Ortega-Carvalho, T.M.; Sidhaye, A.R.; Wondisford, F.E. Thyroid hormone receptors and resistance to thyroid hormone disorders. *Nat. Rev. Endocrinol.* **2014**, *10*, 582–591. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

23. Yagi, H.; Pohlenz, J.; Hayashi, Y.; Sakurai, A.; Refetoff, S. Resistance to thyroid hormone caused by two mutant thyroid hormone receptors beta, R243Q and R243W, with marked impairment of function that cannot be explained by altered in vitro 3,5,3'-triiodothyronine binding affinity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **1997**, *82*, 1608–1614. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Jostel, A.; Ryder, W.D.; Shalet, S.M. The use of thyroid function tests in the diagnosis of hypopituitarism: Definition and evaluation of the TSH Index. *Clin. Endocrinol.* **2009**, *71*, 529–534. [[CrossRef](#)]
25. Laurberg, P.; Knudsen, N.; Andersen, S.; Carle, A.; Pedersen, I.B.; Karmisholt, J. Thyroid function and obesity. *Eur. Thyroid J.* **2012**, *1*, 159–167. [[CrossRef](#)]
26. Tjorve, E.; Tjorve, K.M.; Olsen, J.O.; Senum, R.; Oftebro, H. On commonness and rarity of thyroid hormone resistance: A discussion based on mechanisms of reduced sensitivity in peripheral tissues. *Med. Hypotheses* **2007**, *69*, 913–921. [[CrossRef](#)]
27. Laclaustra, M.; Moreno-Franco, B.; Lou-Bonafonte, J.M.; Mateo-Gallego, R.; Casanovas, J.A.; Guallar-Castillon, P.; Cenarro, A.; Civeira, F. Impaired Sensitivity to Thyroid Hormones Is Associated With Diabetes and Metabolic Syndrome. *Diabetes Care* **2019**, *42*, 303–310. [[CrossRef](#)]
28. Bakdash, J.Z.; Marusich, L.R. Repeated Measures Correlation. *Front. Psychol.* **2017**, *8*, 456. [[CrossRef](#)]
29. Licenziati, M.R.; Valerio, G.; Vetrani, I.; De Maria, G.; Liotta, F.; Radetti, G. Altered Thyroid Function and Structure in Children and Adolescents Who Are Overweight and Obese: Reversal After Weight Loss. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2019**, *104*, 2757–2765. [[CrossRef](#)]
30. Gokosmanoglu, F.; Aksoy, E.; Onmez, A.; Ergenc, H.; Topkaya, S. Thyroid Homeostasis After Bariatric Surgery in Obese Cases. *Obes. Surg.* **2019**. [[CrossRef](#)]
31. Bianco, A.C.; Dumitrescu, A.; Gereben, B.; Ribeiro, M.O.; Fonseca, T.L.; Fernandes, G.W.; Bocco, B. Paradigms of Dynamic Control of Thyroid Hormone Signaling. *Endocr. Rev.* **2019**, *40*, 1000–1047. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Castillo, M.; Freitas, B.C.; Rosene, M.L.; Drigo, R.A.; Grozovsky, R.; Maciel, R.M.; Patti, M.E.; Ribeiro, M.O.; Bianco, A.C. Impaired metabolic effects of a thyroid hormone receptor beta-selective agonist in a mouse model of diet-induced obesity. *Thyroid* **2010**, *20*, 545–553. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Nannipieri, M.; Cecchetti, F.; Anselmino, M.; Camastra, S.; Niccolini, P.; Lamacchia, M.; Rossi, M.; Iervasi, G.; Ferrannini, E. Expression of thyrotropin and thyroid hormone receptors in adipose tissue of patients with morbid obesity and/or type 2 diabetes: Effects of weight loss. *Int. J. Obes.* **2009**, *33*, 1001–1006. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Krause, C.; Grohs, M.; El Gammal, A.; Wolter, S.; Lehnert, H.; Mann, O.; Mittag, J.; Kirchner, H. Reduced expression of thyroid hormone receptor beta in human nonalcoholic steatohepatitis. *Endocr. Connect.* **2018**. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Anselmo, J.D.; Scherberg, N.; Dumitrescu, A.M.; Refetoff, S. Reduced Sensitivity to Thyroid Hormone as a Transgenerational Epigenetic Marker Transmitted Along Human Male Line. *Thyroid* **2019**. [[CrossRef](#)]
36. Reinehr, T.; de Sousa, G.; Andler, W. Hyperthyrotropinemia in obese children is reversible after weight loss and is not related to lipids. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2006**, *91*, 3088–3091. [[CrossRef](#)]
37. Crujeiras, A.B.; Goyenechea, E.; Abete, I.; Lage, M.; Carreira, M.C.; Martinez, J.A.; Casanueva, F.F. Weight regain after a diet-induced loss is predicted by higher baseline leptin and lower ghrelin plasma levels. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2010**, *95*, 5037–5044. [[CrossRef](#)]
38. Kushchayeva, Y.S.; Kushchayev, S.V.; Startzell, M.; Cochran, E.; Auh, S.; Dai, Y.; Lightbourne, M.; Skarulis, M.; Brown, R.J. Thyroid Abnormalities in Patients With Extreme Insulin Resistance Syndromes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2019**, *104*, 2216–2228. [[CrossRef](#)]
39. Wysocki, M.; Waledziak, M.; Hady, H.R.; Czerniawski, M.; Proczko-Stepaniak, M.; Szymanski, M.; Dowgiallo-Wnukiewicz, N.; Kozera, P.; Szeliga, J.; Orłowski, M.; et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Preoperative HbA1c Level Have no Consequence on Outcomes after Laparoscopic Sleeve Gastrectomy-a Cohort Study. *Obes. Surg.* **2019**, *29*, 2957–2962. [[CrossRef](#)]
40. Glad, C.A.M.; Svensson, P.A.; Nystrom, F.H.; Jacobson, P.; Carlsson, L.M.S.; Johannsson, G.; Andersson-Assarsson, J.C. Expression of GHR and Downstream Signaling Genes in Human Adipose Tissue-Relation to Obesity and Weight Change. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2019**, *104*, 1459–1470. [[CrossRef](#)]
41. Yamauchi, I.; Sakane, Y.; Yamashita, T.; Hirota, K.; Ueda, Y.; Kanai, Y.; Yamashita, Y.; Kondo, E.; Fujii, T.; Taura, D.; et al. Effects of growth hormone on thyroid function are mediated by type 2 iodothyronine deiodinase in humans. *Endocrine* **2018**, *59*, 353–363. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

42. Fleseriu, M.; Hashim, I.A.; Karavitaki, N.; Melmed, S.; Murad, M.H.; Salvatori, R.; Samuels, M.H. Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2016**, *101*, 3888–3921. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
43. Porretti, S.; Giavoli, C.; Ronchi, C.; Lombardi, G.; Zaccaria, M.; Valle, D.; Arosio, M.; Beck-Peccoz, P. Recombinant human GH replacement therapy and thyroid function in a large group of adult GH-deficient patients: When does L-T(4) therapy become mandatory? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2002**, *87*, 2042–2045. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
44. Zhu, C.; Gao, J.; Mei, F.; Lu, L.; Zhou, D.; Qu, S. Reduction in Thyroid-Stimulating Hormone Correlated with Improved Inflammation Markers in Chinese Patients with Morbid Obesity Undergoing Laparoscopic Sleeve Gastrectomy. *Obes. Surg.* **2019**. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
45. Neves, J.S.; Souteiro, P.; Oliveira, S.C.; Pedro, J.; Magalhaes, D.; Guerreiro, V.; Costa, M.M.; Bettencourt-Silva, R.; Santos, A.C.; Queiros, J.; et al. Preoperative thyroid function and weight loss after bariatric surgery. *Int. J. Obes.* **2019**, *43*, 432–436. [[CrossRef](#)]
46. Biondi, B.; Kahaly, G.J.; Robertson, R.P. Thyroid Dysfunction and Diabetes Mellitus: Two Closely Associated Disorders. *Endocr. Rev.* **2019**, *40*, 789–824. [[CrossRef](#)]



© 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).



Article

Evaluation of Thyroid Hormone Replacement Dosing in Morbidly Obese Hypothyroid Patients after Bariatric Surgery-Induced Weight Loss

Paula Juiz-Valiña ^{1,2} , María Cordido ^{1,2}, Elena Outeiriño-Blanco ³, Sonia Pértega ⁴, Paula Urones ^{1,2},
María Jesús García-Brao ⁵, Enrique Mena ⁵, Lara Pena-Bello ^{1,2}, Susana Sangiao-Alvarellos ^{1,2,*}
and Fernando Cordido ^{1,2,3,*}

- ¹ Grupo Fisiopatología Endocrina, Nutricional e Médica (FENM), Facultad de Ciencias de la Salud, Universidade da Coruña, 15006 A Coruña, Spain; Paula.Juiz.Valina@sergas.es (P.J.-V.); Maria.Cordido.Carro@sergas.es (M.C.); Paula.Urones.Cuesta@sergas.es (P.U.); Maria.Lara.Pena.Bello@sergas.es (L.P.-B.)
 - ² Instituto de Investigación Biomedica (INIBIC) and Centro de Investigaciones Científicas Avanzadas (CICA), Universidade da Coruña, 15006 A Coruña, Spain
 - ³ Servicio Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario A Coruña, 15006 A Coruña, Spain; Elena.Outeirino.Blanco@sergas.es
 - ⁴ Unidad Epidemiología Clínica y Bioestadística, Hospital Universitario A Coruña, 15006 A Coruña, Spain; Sonia.Pertega.Diaz@sergas.es
 - ⁵ Servicio Cirugía General y Digestiva, Hospital Universitario A Coruña, 15006 A Coruña, Spain; MA.Jesus.Garcia.Brao@sergas.es (M.J.G.-B.); Enrique.Mena.del.Rio@sergas.es (E.M.)
- * Correspondence: Susana.Sangiao@udc.gal (S.S.-A.); Fernando.Cordido.Carballido@sergas.es (F.C.); Tel.: +34-981-178-127 (S.S.-A. & F.C.); Fax: +34-981-178-204 (S.S.-A. & F.C.)
- † Authors contributed equally to this article and share senior authorship.



Citation: Juiz-Valiña, P.; Cordido, M.; Outeiriño-Blanco, E.; Pértega, S.; Urones, P.; García-Brao, M.J.; Mena, E.; Pena-Bello, L.; Sangiao-Alvarellos, S.; Cordido, F. Evaluation of Thyroid Hormone Replacement Dosing in Morbidly Obese Hypothyroid Patients after Bariatric Surgery-Induced Weight Loss. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 3685. <https://doi.org/10.3390/jcm10163685>

Academic Editor: Roberta Lupoli

Received: 15 July 2021

Accepted: 15 August 2021

Published: 19 August 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Abstract: The most frequent endocrine disease in obese patients is hypothyroidism. To date, there are no clear data regarding what happens to the dose of levothyroxine (LT4) after bariatric surgery (BS). The objective of the present study was to evaluate thyroid hormone replacement dose in morbidly obese hypothyroid patients after BS-induced weight loss. We explore the best type of measured or estimated body weight for LT4 dosing. We performed an observational study evaluating patients with morbid obesity and hypothyroidism who underwent BS. We included 48 patients (three men). In morbidly obese hypothyroid patients 12 months after BS-induced weight loss, the total LT4 dose or the LT4 dose/kg ideal body weight did not change, while there was a significant increase in LT4 dose/body surface area, LT4 dose/kg weight, LT4 dose/kg adjusted body weight, LT4 dose/kg body fat, and LT4 dose/kg lean body weight. There were no differences in LT4 dose and its variation between sleeve gastrectomy (SG) and Roux-en-Y gastric bypass (RYGB). The present study strongly suggests that LT4 dosing in obese hypothyroid patients can be individually adapted more precisely if it is based on ideal body weight.

Keywords: obesity; bariatric surgery; hypothyroidism; thyroid hormone replacement



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

The number of obese patients has continuously increased all over the world since 1980. Obesity is now considered as an emerging condition. The disease burden related to high body mass index (BMI) and obesity has increased since 1990 mainly due to cardiovascular disorders [1]. The prevalence of obesity in Spain in 2010 was 22.9% (24.4% among men and 21.4% among women) [2] and more than 20% in most European countries [3]. Moreover, the prevalence of obesity and serious obesity will continue to increase [4]. A weight loss of 5% improves metabolic performance in numerous organs concurrently, and progressive weight loss causes dose-dependent changes in key adipose tissue metabolic pathways [5,6]. Bariatric surgery (BS) compared with non-surgical obesity treatment has

been shown to produce marked improvements in comorbidities and a higher decrease in mortality [7]. In obese patients, BS was associated with longer life expectancy than usual obesity management, although mortality remained higher in the obese groups than in the general population [8]. Apart from weight loss, a significant improvement in obesity-related comorbidities has also been reported after BS. These changes in patients occur in the early postoperative period, before weight loss appears, so the improvement may be mostly due to the hormonal changes induced with BS [9]. In contrast, in obese and type 2 diabetes patients treated with BS or diet, the metabolic benefits of BS and diet were similar and were apparently related to weight loss itself, with no obvious clinically important effects independent of weight loss [10].

The European Society of Endocrinology clinical practice guideline on the endocrine study in obesity recognizes the increased prevalence of many endocrine conditions in obese patients. The most frequent endocrine disease in obese patients is hypothyroidism. It is recommended to test all obese patients for thyroid function, due to the high prevalence of hypothyroidism in obesity [3]. Hypothyroidism, characterized by an elevated serum thyrotropin (thyroid-stimulating hormone, or TSH) level affects up to 10% of the adult people [11]. Excess body fat is associated with hormonal alterations, including diminished GH secretion [12–15] and thyroid alteration [14,16]. Body weight is routinely used to calculate the dose of levothyroxine (LT4) to administer to a patient with hypothyroidism [17]. Different reasons for increased requirements in obese subjects can be suggested: increased lean and fat mass [18], increased volume of distribution, or delayed gastrointestinal absorption [19]. Accordingly, it has been suggested that BS-induced weight loss may reduce the amount of LT4 needs [20,21].

By altering the normal anatomy and physiology of the gastrointestinal tract, the surgical procedure may lead to a decline in the absorption of LT4 and thus increase the needs of the drug [22]. At the present time, there are no clear data regarding what happens to the dose of LT4 after BS. Therefore, as Gadiraju et al. [23] suggest, studies are needed before making definitive conclusions. Moreover, the effect of different BS types on LT4 needs is unknown [24], and in particular, the different effect of malabsorptive or restrictive types of BS is unclear.

Ojomo et al. [17] studied optimal thyroid dosing after thyroidectomy and concluded that the current weight-based thyroid replacement standard fails to appropriately dose underweight and overweight subjects [17]. A common formula to determine the initial dose of levothyroxine (LT4) for thyroid hormone replacement (THR) is to start the patient on 1.6 mcg/kg body weight in the postoperative period after total thyroidectomy without correction for the patient's BMI [25]. This dose is subsequently titrated based on TSH values and symptomatology. Replacement dosage recommendations are often ambiguous in regard to whether the dose is based on measured body weight or estimated ideal body weight or estimated lean body weight (LBW). This distinction relates to the effect of obesity on dosage requirements. It has been shown that obese patients can develop thyrotoxicosis if dosing is based on the same calculations that were developed for the non-obese population [26], but no corrected dosing regimen has been uniformly recommended. The weight-based dosing of THR inappropriately overdoses overweight subjects. A more appropriate formula for THR adjustment should consider both the weight and BMI of the patient [25].

The objective of the present study was to evaluate THR dose in morbidly obese hypothyroid patients after BS-induced weight loss, in order to investigate the mechanism responsible for THR dosing in hypothyroid patients with morbid obesity. We studied predictors of LT4 variation after BS and also evaluate the effect of BS type. In addition, we explore the best type of measured or estimated body weight for THR dosing. This evaluation of the best type of measured or estimated body weight for THR dosing has not been studied before and after BS-induced weight loss. We hypothesized that THR dosing in patients with severe obesity and hypothyroidism is altered during BS-induced weight loss,

and that weight loss induced by BS modifies the dose of LT4 in relation to their measured or estimated body weight.

2. Patients and Methods

2.1. Patients

We performed a retrospective observational study assessing patients with morbid obesity and hypothyroidism who underwent BS at the University Hospital of A Coruña, between January 2016 and December 2020. From our group of patients who underwent BS, we selected the patients diagnosed with hypothyroidism and being treated with LT4 (tablet formulation). We included 48 patients (3 men) in our study, with a median age of 47.2 years (39.2–52.3) (interquartile ranges). The inclusion criteria for BS were to be between 18 and 65 years old, have a BMI > 40 kg/m² (or > 35 kg/m² and at least one serious obesity-related health problem, such as high blood pressure, diabetes, or sleep apnea), failure of previous nonsurgical attempts at weight loss, and expectation that the patient would adhere to postoperative care and follow-up visits. Exclusion criteria were severe psychiatric illness, drug or alcohol abuse, lack of comprehension of benefits, risks, alternatives, expected outcomes, and lifestyle changes required with BS. A multidisciplinary team that includes a bariatric surgeon, an endocrinologist, and a psychiatrist evaluate all patients considered for BS, and based on the clinical characteristics (BMI, age, health problems) allocate the patient to sleeve gastrectomy (SG) or Roux-en-Y gastric bypass (RYGB). A total of 21 of the patients from our study (44%) were allocated to SG and 27 (56%) were allocated to RYGB. The study protocol was approved by our center's ethics committee (Xunta de Galicia), approval code number: 2014/135, and written informed consent was obtained from all patients and controls. All of the studies were conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

2.2. Parameters Analyzed

The following data were analyzed: sex, age, BMI, body fat percentage, excessive weight loss in percentage, excessive BMI loss in percentage, TSH, free T4 (FT4), fasting glucose, fasting insulin, absolute LT4 dose, LT4 dose by patient actual weight, LT4 dose by patient ideal weight, LT4 dose by patient adjusted weight, LT4 dose by patient lean weight, LT4 dose by patient fat weight, LT4 dose by body surface area, and the type of BS performed (RYGB or SG). The data were assessed before BS and then at intervals of three, six and twelve months. All blood samples were collected after an overnight fast between 8:00 a.m. and 9:00 a.m. and immediately centrifuged, separated, and frozen at –80 °C. The primary endpoint was LT4 dose and LT4 dose in relation to their measured or estimated body weight. The secondary endpoint was the influence of the BS type.

2.3. Analytical Procedures

Serum TSH (mIU/L) and FT4 (ng/dL) levels were measured in serum from blood samples, by chemiluminescent immunoassay (ADVIA Centaur, Siemens, Erlangen, Germany) as previously published [27,28]. Serum insulin (μU/mL) was measured with a chemiluminescent immunometric assay (Immulin 2000 Insulin, DPC, Los Angeles, CA, USA) as previously published [27,28]. Glucose (mg/dL) was determined with an automatic glucose oxidase method (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). Total fat mass and lean body weight was calculated through bioelectrical impedance analysis (BIA). The BIA measurements were taken using a tetrapolar bioimpedantometer BC-418 Segmental Body Composition Analyser (TANITA, Amsterdam, The Netherlands). The participants were examined while lightly dressed and barefoot, placing the feet on the metal footprints, grasping the hand grips with both hands, without moving and in a standing position. The measurement process was standard and was strictly supervised.

2.4. Calculations

Actual weight (AW) was the current weight of the patient. Ideal body weight (IBW) was determined as the predicted weight of a patient based on the patient's height as derived by the Devine formula [29]. Lean body weight (LBW) was determined using BIA with a tetrapolar bioimpedance meter BC-418 Segmental Body Composition Analyser (TANITA).

Adjusted body weight (ABW) was expressed as predicted body weight, which takes into account the IBW and AW to correct for the shortcomings of IBW, and it is considered more appropriate for use with patients with an actual body weight 30% greater than the predicted IBW. ABW is calculated based as $IBW + 0.4(AW - IBW)$. Body surface area (BSA) was calculated as the common formula used for medication dose titrations [30].

Excessive BMI loss as a percentage was calculated using the formula: $[(\text{preoperative BMI} - \text{current BMI}) / (\text{preoperative BMI} - 25)] \times 100$.

2.5. Statistical Analysis

Descriptive analysis was used to determine the baseline characteristics of the patients included in the study. Continuous data are expressed as median and interquartile range (IR). Non-numerical variables are expressed as frequencies and percentages.

The Wilcoxon signed-rank test was used to compare the preoperative and 12-months post-surgery LT4 dose in the obese patients. Generalized estimating equations (GEE) models, with the autoregressive correlation structure, were used to evaluate the evolution over time of the LT4 dose and LT4 dose in relation to the measured or estimated body weight, adjusting for the type of BS. To assess the overall association between LT4 dosing and the variation in anthropometric parameters after BS, the repeated measures correlation was calculated [31].

For the statistical analyses, SPSS v24.0 and R v3.5.1 (IBM, Armonk, NY, USA) (with the *geepack* and *rmcorr* packages added) were used. Bilateral *p*-values of <0.05 were considered as statistically significant.

3. Results

3.1. Preoperative Characteristics

The preoperative characteristics of the morbidly obese hypothyroid patients (48 patients, 45 women and 3 men) are shown in Table 1.

Table 1. Preoperative characteristic of the morbidly obese hypothyroid patients (median, interquartile ranges).

	Median	25th Percentile	75th Percentile
BMI (kg/m ²) t0	47.1	42.5	49.4
Body Fat (%) t0	51.2	49.1	53.3
Lean Body Weight (kg) t0	57.4	53.5	62.4
Body Surface Area (m ²) t0	2.3	2.2	2.4
Fasting Glucose (mg/dL) t0	92.0	78.0	115.0
Fasting Insulin (μIU/mL) t0	6.4	3.6	11.5
Free T4 (ng/dL) t0	1.6	1.4	1.7
TSH (μU/mL) t0	2.6	1.2	6.9

BMI, body mass index; t0, time 0; TSH, thyroid stimulating hormone.

The preoperative BMI (kg/m²; median, interquartile ranges) values were similar in the SG group and the RYGB group; 46.1 (40.6–51.0) vs. 47.6 (41.3–49.3) for the SG and RYGB group, respectively.

3.2. Evolution over Time of the Clinical and Analytical Parameters

The evolution over 3, 6, and 12 months after BS of the clinical and analytical parameters are shown in Table 2. No statistically significant differences were observed in TSH or free T4 values before and after BS, although there was a tendency to decrease in free T4 values after surgery.

Table 2. Clinical and analytical parameters of the morbidly obese hypothyroid patients (median, interquartile ranges) three, six, and twelve months after surgery.

	3 Months after Surgery			6 Months after Surgery			12 Month safter Surgery		
	Median	P25	P75	Median	P25	P75	Median	P25	P75
BMI	38.0	33.6	40.2	32.8	29.6	36.5	31.6	29.1	34.0
EWL (%)	43.3	34.7	47.4	58.1	49.8	63.6	65.6	60.1	75.2
EBMIL (%)	48.2	37.0	52.8	64.8	53.4	76.2	71.5	65.6	80.1
Body Fat (%)	43.4	38.2	48.9	36.8	35.2	41.0	36.7	30.3	41.2
Body Surface Area (m ²)	2.0	1.9	2.1	1.9	1.8	2.0	1.8	1.8	1.9
Fasting Glucose (mg/dL)	84.0	78.0	89.0	81.0	74.0	88.0	82.0	78.0	88.0
Fasting Insulin (μIU/mL)	5.7	3.6	6.0	5.2	3.4	9.2	7.8	3.1	10.0
Free T4 (ng/dL)	1.2	1.1	1.5	1.1	1.0	1.2	1.1	1.0	1.2
TSH (μU/mL)	2.1	1.1	3.2	3.1	2.0	3.7	3.3	1.7	5.0

P25, 25th percentile; P75, 75th percentile; BMI, body mass index; EWL, excessive weight loss in percentage; EBMIL, excessive BMI loss in percentage. TSH, thyroid stimulating hormone.

In Figure 1 and Table 3, we show the evolution of the LT4 dose in hypothyroid patients before and after BS. Results from bivariate GEE models showed that the absolute LT4 dose did not vary significantly after BS nor did the LT4 dose/kg ideal body weight. On the contrary, there was a significant increase in LT4 dose/BSA (m²), LT4 dose/kg actual weight, LT4 dose/kg adjusted body weight, LT4 dose/kg body fat, or LT4 dose/kg lean body weight, as is also shown in Figure 1. The same results were obtained when comparing LT4 dose before and twelve months after BS (Table 4). In more than 75% of the patients, both the LT4 dose and the LT4 dose/kg ideal body weight they were receiving before BS were maintained 12 months after surgery. However, 12 months after BS, the LT4 dose/BSA (m²) the patients were receiving was on average 30.3% higher than before surgery. This average increase was 69.8% for LT4 dose/kg actual weight, 33.4% for LT4 dose/kg adjusted body weight, 178.7% for LT4 dose/kg body fat and 18.9% for LT4 dose/kg lean body weight.

Table 3. Levothyroxine (LT4) dose (median, interquartile ranges) in hypothyroid patients before and after bariatric surgery.

	Before Surgery			3 Months after Surgery			6 Months after Surgery			12 Months after Surgery			p *
	Median	P25	P75	Median	P25	P75	Median	P25	P75	Median	P25	P75	
LT4 dose	100.0	75.0	112.0	100.0	75.0	122.0	88.0	75.0	114.0	100.0	75.0	119.5	0.058
LT4 dose/BSA (m ²)	41.7	30.6	49.5	48.2	35.8	59.0	46.3	37.0	57.5	53.8	39.2	63.8	<0.001
LT4 dose/kg actual weight	0.8	0.6	0.9	1.1	0.8	1.3	1.1	0.8	1.3	1.3	0.9	1.6	<0.001
LT4 dose/kg ideal body weight	1.72	1.24	1.94	1.81	1.13	2.16	1.65	1.13	2.10	1.82	1.33	2.15	0.058
LT4 dose/kg adjusted body weight	1.2	0.8	1.4	1.4	1.0	1.7	1.4	1.0	1.7	1.6	1.1	1.9	<0.001
LT4 dose/kg body fat	1.5	1.3	1.9	2.8	1.7	3.3	2.5	1.8	4.8	3.6	2.4	5.4	<0.001
LT4 dose/kg lean body weight	1.7	1.0	1.9	2.0	1.1	2.2	1.6	1.2	2.4	2.0	1.5	2.3	<0.001

P25, 25th percentile; P75, 75th percentile; BSA, body surface area; * p-value from the generalized estimating equations (GEE) model.

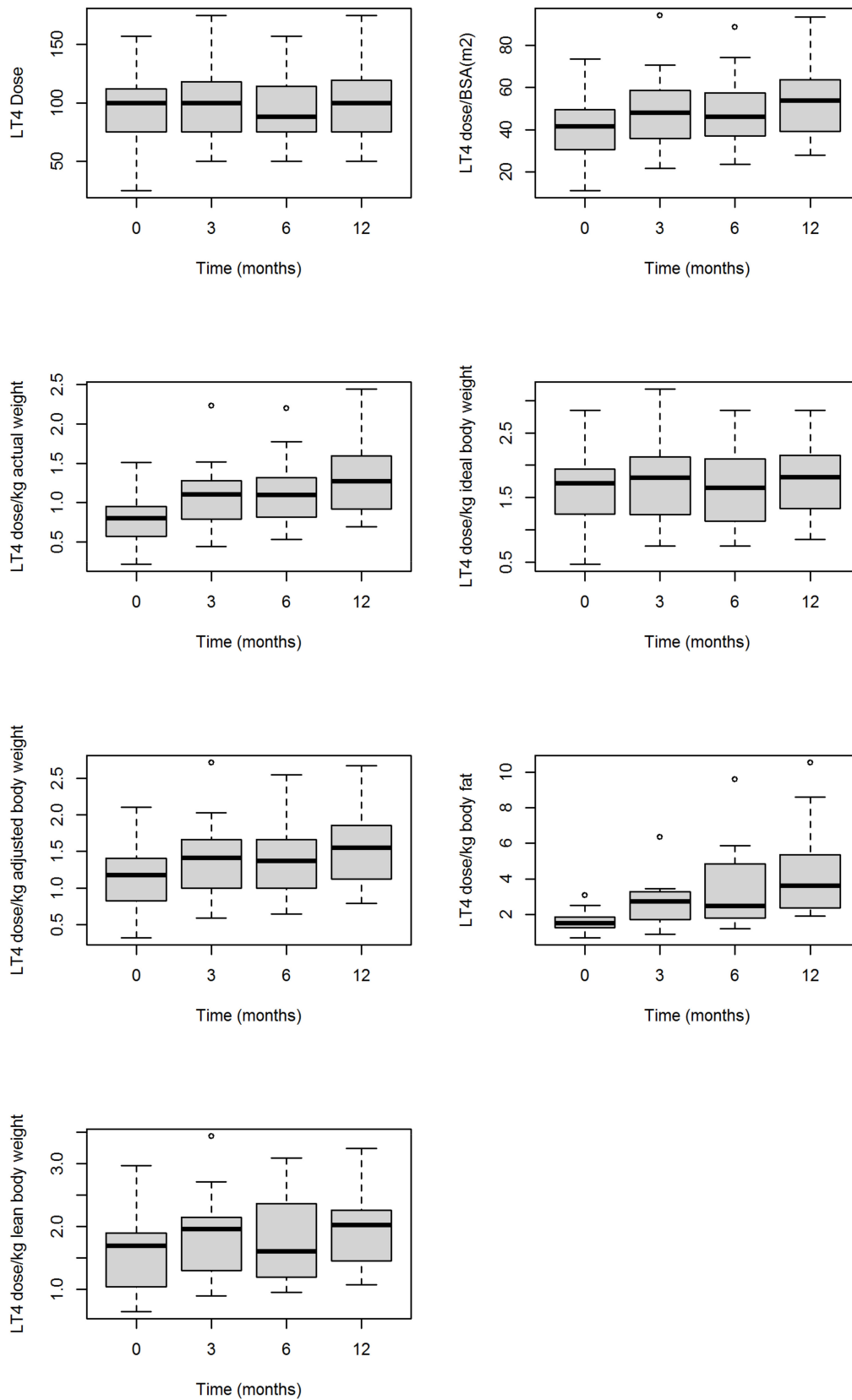


Figure 1. Levothyroxine (LT4) dose (median, interquartile ranges) change in hypothyroid patients before and 3, 6, and 12 months after bariatric surgery total and adjusted to different weights. BSA, body surface area. ○, are outliers.

No differences were observed in the LT4 dose and its variation after surgery between restrictive (SG) and malabsorptive (RYGB) techniques (Figure 2).

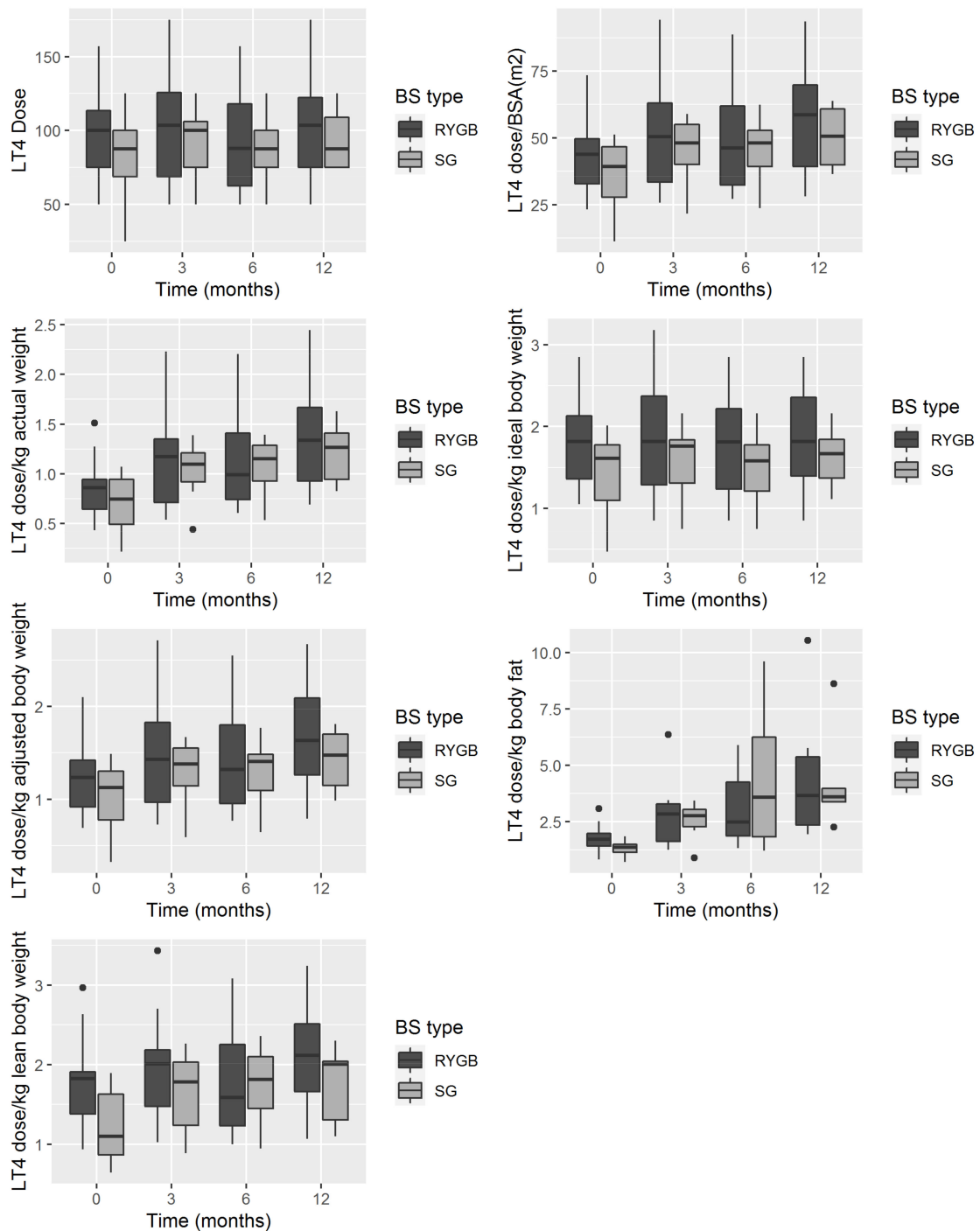


Figure 2. Levothyroxine (LT4) dose (median, interquartile ranges) change in hypothyroid patients after bariatric surgery (BS), according to BS type, sleeve gastrectomy (SG) or Roux-en-Y gastric bypass (RYGB). •, are outliers.

Table 4. Absolute and relative levothyroxine (LT4) dose change in hypothyroid patients before and twelve months after bariatric surgery.

	Absolute Change at 12 Months			Relative Change at 12 Months (%)			<i>p</i> *
	Median	P25	P75	Median	P25	P75	
LT4 dose	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.083
LT4 dose/BSA (m ²)	12.05	6.61	14.85	25.94	20.23	30.32	<0.001
LT4 dose/kg actual weight	0.53	0.29	0.63	58.62	44.56	69.84	<0.001
LT4 dose/kg ideal body weight	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.109
LT4 dose/kg adjusted body weight	0.33	0.22	0.51	26.35	21.43	33.38	<0.001
LT4 dose/kg body fat	2.02	1.59	3.23	134.86	113.13	178.67	0.001
LT4 dose/kg lean body weight	0.22	0.16	0.38	17.35	11.83	18.91	0.001

P25, 25th percentile; P75, 75th percentile; BSA, body surface area; * *p*-value from a paired Wilcoxon signed-rank test comparing Levothyroxine (LT4) dose before and 12 months after surge.

After adjusting for time and type of BS in bivariate GEE models, a significant trend for increase in LT4 dose/BSA values was determined ($p < 0.001$), estimating a mean increase around $B = 0.88$ units per month of follow-up. The same statistically significant trend was identified for LT4 dose/kg actual weight ($B = 0.03$; $p < 0.001$), LT4 dose/kg adjusted body weight ($B = 0.03$; $p < 0.001$), LT4 dose/kg body fat ($B = 0.18$; $p < 0.001$), and LT4 dose/kg lean body weight ($B = 0.02$; $p < 0.001$). No significant changes in the follow-up was confirmed for LT4 dose ($p = 0.142$) nor for LT4 dose/kg ideal body weight ($p = 0.095$). Furthermore, the BS type was not significantly associated with LT4 dose changes except for LT4 dose/kg lean body weight, which was borderline statistically significant (Table 5).

Table 5. Generalized estimating equation models examining change in levothyroxine (LT4) dose after bariatric surgery (BS), adjusting for BS type, sleeve gastrectomy (SG), or Roux-en-Y gastric bypass (RYGB).

	LT4 Dose			LT4 Dose/BSA (m ²)		
	B	SE	<i>p</i>	B	SE	<i>p</i>
Intercept	100.16	9.06	<0.001	45.41	4.17	<0.001
Linear time (months after surgery)	0.65	0.20	0.142	0.88	5.13	<0.001
BS type (SG vs. RYGB)	−17.74	12.09	0.142	−9.07	5.74	0.110
	LT4 dose/kg Ideal Body Weight			LT4 dose/kg Actual Weight		
	B	SE	<i>p</i>	B	SE	<i>p</i>
Intercept	1.82	0.15	<0.001	0.90	0.09	<0.001
Linear time (months after surgery)	0.01	0.004	0.095	0.03	0.01	<0.001
BS type (SG vs. RYGB)	−0.40	0.20	0.051	−0.18	0.13	0.160
	LT4 dose/kg Adjusted Body Weight			LT4 dose/kg Body Fat		
	B	SE	<i>p</i>	B	SE	<i>p</i>
Intercept	1.29	0.12	<0.001	1.87	0.24	<0.001
Linear time (months after surgery)	0.03	0.004	<0.001	0.18	0.04	<0.001
BS type (SG vs. RYGB)	−0.27	0.16	0.092	0.03	0.58	0.950
	LT4 dose/kg Lean Body Weight					
	B	SE	<i>p</i>			
Intercept	1.82	0.17	<0.001			
Linear time (months after surgery)	0.02	0.004	<0.001			
BS type (SG vs. RYGB)	−0.47	0.23	0.041			

In general, during the follow-up after BS, a greater BMI loss was significantly associated with an increase both in total LT4 dose and in LT4 dose adjusted to different weights, as it is deduced from the significant ($p < 0.05$) and negative correlation coefficients from Table 6. Variation in absolute LT4 dose and LT4 dose/kg ideal body weight was not significantly associated with the decrease in the percentage of body fat, in the kilograms of lean body weight lost, or with EWL and excessive BMI loss in percentage. However, a

decrease in these anthropometric parameters was significantly correlated with an increase in LT4 dose/BSA, LT4 dose/kg actual weight, LT4 dose/kg adjusted body weight, and LT4 dose/kg body fat (Table 6).

Table 6. Correlation between levothyroxine (LT4) dose change in hypothyroid patients and variation in anthropometric parameters after bariatric surgery. Values shown are repeated measures correlation coefficients together with their 95% confidence intervals.

	BMI	Body Fat (%)	Lean Body Weight (kg)	EWL (%)	EBMIL (%)
LT4 dose	−0.309 (−0.537; −0.040) *	−0.189 (−0.470; 0.125)	−0.232 (−0.500; 0.077)	−0.068 (−0.412; 0.294)	−0.087 (−0.428; 0.276)
LT4 dose/BSA (m ²)	−0.855 (−0.915; −0.759) *	−0.817 (−0.899; −0.680) *	−0.784 (−0.879; −0.630) *	0.631 (0.356; 0.805) *	0.615 (0.333; 0.796) *
LT4 dose/kg actual Weight	−0.904 (−0.944; −0.838) *	−0.895 (−0.943; −0.811) *	−0.839 (−0.910; −0.718) *	0.851 (0.712; 0.926) *	0.841 (0.693; 0.921) *
LT4 dose/kg ideal body weight	−0.310 (−0.537; −0.040) *	−0.187 (−0.468; 0.128)	−0.226 (−0.496; 0.084)	−0.045 (−0.393; 0.314)	−0.062 (−0.408; 0.299)
LT4 dose/kg adjusted body weight	−0.863 (−0.920; −0.770) *	−0.814 (−0.897; −0.675) *	−0.783 (−0.878; −0.628) *	0.605 (0.313; 0.792) *	0.588 (0.289; 0.783) *
LT4 dose/kg body fat	−0.673 (−0.812; −0.461) *	−0.700 (−0.829; −0.500) *	−0.667 (−0.808; −0.452) *	0.496 (0.106; 0.754) *	0.495 (0.104; 0.753) *
LT4 dose/kg lean body weight	−0.730 (−0.849; −0.542) *	−0.590 (−0.762; −0.342) *	−0.647 (−0.798; −0.420) *	0.240 (−0.191; 0.594)	0.231 (−0.200; 0.588)

* *p*-value < 0.05 obtained from a repeated measures correlation analysis. A positive correlation coefficient indicates a positive relationship, with a decrease in a specific anthropometric parameter associated with a decrease in LT4 dose. Alternatively, a negative correlation coefficient indicates an inverse relationship, with a decrease in a specific anthropometric parameter associated with an increase in LT4 dose. BMI, body mass index; EWL, excessive weight loss in percentage; EBMIL, excessive BMI loss in percentage.

4. Discussion

The principal result of the present study is that we have found that in morbidly obese hypothyroid patients 12 months after BS-induced weight loss, the total LT4 dose or the LT4 dose/kg ideal body weight did not change; nevertheless, there was a significant increase in LT4 dose/BSA, LT4 dose/kg weight, LT4 dose/kg adjusted body weight, LT4 dose/kg body fat, and LT4 dose/kg lean body weight. Variation in absolute LT4 dose and LT4 dose/kg ideal body weight was not significantly associated with the decrease in the percentage of body fat, in the kilograms of lean body weight lost, or with EWL and EBMIL. On the contrary, a decrease in these anthropometric parameters was significantly correlated with an increase in LT4 dose/BSA, LT4 dose/kg adjusted body weight, LT4 dose/kg actual weight, and LT4 dose/kg body fat. No differences were observed in LT4 dose and its variation after BS between SG and RYGB. For all we know, this is the first time that the best type of measured or estimated body weight for the THR dosing has been studied before and after BS-induced weight loss in morbidly obese hypothyroid patients.

The interference on LT4 absorption exerted by BS has been extensively studied, although with unclear results. With the advent of BS, especially with malabsorptive techniques, doubts about reduced drug and hormone absorption have been raised [32,33]. Hypothyroid patient treatment requires oral administration of LT4, and so there are concerns about its viability after BS [18]. After oral administration, approximately 60–80% of LT4 crosses the intestinal barrier. The LT4 absorption place is the jejunum and the upper part of the ileum [19]. Several factors may interfere with bowel LT4 absorption. Dietary components such as a fiber-enriched diet, malabsorption disorders, drugs that disrupt intestinal transport, and LT4 formulation (liquid vs. tablet formulation) are concurrent factors [34]. Whether or not BS should be included in this list remains controversial [23].

With regard to BS techniques involving gastric restriction such as SG, these are considered techniques that disturb drug absorption less than techniques involving intestinal diversion such as RYGB [35]. Despite an expected increased need for LT4 after BS, the data are controversial. A study comparing LT4 uptake before and after BS found no decrease in the absorption of the hormone, but only a retarded absorption of LT4 [18]. Various articles have reported an increased need for LT4 following jejunioileal bypass [36–38], suggesting the importance of a reduced absorptive surface [36–38]. These results are consistent with the increased TSH values observed in subjects treated with the same dose of T4 before and after BS [39,40]. On the contrary, other studies have described a reduction in LT4 requirements after RYGBP or SG [20,41]. In the study of Rudnicki et al. [42], BS improved thyroid function in hypothyroid obese patients. Zendel et al. [43] and Aggarwal et al. [41] have found that BS has a favorable impact on hypothyroid patients as seen by a reduction in LT4 dose. The study of Almunif et al. [44] has shown hypothyroidism improvement after SG [44]. In a recent meta-analysis, Azran et al. [45] have found that BS is associated with a decrease in total LT4 dose but with high heterogeneity between studies. In the article of Pedro et al. [24], there was no difference in the total LT4 dose twelve months after BS, although there was a significant increase in LT4 dose/kg actual weight. Fierabracci et al. [46] have found a decrease or no change in total LT4 dose but an increase of weight-based LT4 needs in patients after BS. Our results partially agree with the findings of the previous studies, as we have found that in morbidly obese hypothyroid patients, after BS-induced weight loss, the total LT4 or the LT4 dose/kg ideal body did not change, although the LT4 dose/BSA, LT4 dose/kg actual weight, LT4 dose/kg adjusted body weight, LT4 dose/kg body fat, and LT4 dose/kg lean body weight increased.

Julia et al. [47] found that weight-based LT4 dose increased in the RYGB group with no changes in the SG group two years after surgery. The authors conclude that RYGB and SG showed different changes in LT4 requirements. Conversely, and in agreement with Pedro et al. [24], we did not find BS type to be a predictor of either LT4 dose changes or its variation. Similarly, Rudnicki et al. [42] have found that SG and RYGB both improved thyroid function in hypothyroid obese patients and no procedure was superior [42]. This suggests that both procedures appear to have very similar effects on the hormone absorption. The mechanism by which these techniques interfere with the hormone absorption may be different although with very similar results. In RYGB, nutrient malabsorption and loss of gastric acidification may affect LT4 absorption. In restrictive techniques such as SG, the induced gastric alterations may be the main mechanism altering the hormone pharmacokinetics. Modified gastric emptying has been shown to interfere with LT4 absorption [48]. Since modified gastric emptying has been reported in all these techniques [49], this factor may at least partly explain the similar results between groups.

There are different potential mechanisms underlying why after BS-induced weight loss, the total LT4 dose did not change, although the relative LT4 dose ($\mu\text{g}/\text{kg}$) significantly increased. Two pharmacokinetic studies have been conducted to investigate T4 absorption [18,22]. Despite an improvement of absorption, Rubio et al. [18] perceived a significant retardation of LT4 absorption after BS. In the study of Gkotsina et al. [22], the pharmacokinetic parameters were similar before and after RYGB. However, Fallahi et al. [40], by using the same dose of LT4 before and after BS, observed that serum TSH increased after BS. Although the results in patients exclusively treated with malabsorptive techniques coincided in identifying an increase in the LT4 needs, results about LT4 requirements in patients treated with techniques combining restrictive and malabsorptive procedures are contradictory. This may depend on the different timing of LT4 ingestion and on the various effects that surgery may have on a patient's gastrointestinal anatomy and physiology (modified gastric juice, dumping syndrome, modified gastric emptying, different microbial gut flora, variations of the lean and fat body mass ratio) [49,50]. A clear example of the drug effects is that in obese patients with diabetes and primary hypothyroidism on THR, metformin administration induces a fall in TSH that is probably due in part to metformin-induced weight loss [51]. In addition, the assessment of LT4 needs not always

normalized by body weight does not allow for a proper and complete comparison of the results. Most of the studies with procedures combining restrictive and malabsorptive surgical techniques have found that BS is associated with a decrease in LT4 dosing [45]. However, the heterogeneity of these studies in patients who underwent BS with mixed restrictive and malabsorptive procedures does not make it possible to establish completely definitive conclusions about the net effect on LT4 need [52]. The decrease in lean body mass following BS could also potentially contribute to a decrease in LT4 dose [26]. After SG, despite a decrease in daily LT4 needs, correlating with weight loss, the absence of correlation with weight-adjusted dose suggests the involvement of confounding factors such as decreased LT4 absorption or altered thyroid function [21]. Rudnicki [42] found that BS improves thyroid function in hypothyroid obese patients, and no correlation was found between the percentage of weight loss and TSH decrease. This would suggest that the effect of BS on the improvement of thyroid function is due to mechanisms other than weight loss, probably hormonal changes [42]. In addition, altered LT4 pharmacokinetics in obese subjects have been described and attributed to altered plasma volume and delayed gastrointestinal absorption [46]. Based on these assumptions, a significant BS-induced weight loss would be expected to produce a reduction in LT4 needs. Another aspect to be considered is that hypothyroid treated patients could have metabolic differences with euthyroid subjects. Muraca et al. have found that obese hypothyroid patients in LT4 therapy, with a normal serum TSH level when compared with euthyroid subjects, are characterized by reduced resting energy expenditure, which is in accordance with the hypothesis that THR may not completely correct metabolic disturbances due to hypothyroidism [53]. Mele et al. [54] have found that compared with euthyroid obese patients, LT4 users presented higher adiposity. We have found that in morbidly obese hypothyroid patients after bariatric surgery-induced weight loss, the total LT4 dose did not change, but the relative LT4 dose ($\mu\text{g}/\text{kg}$ actual weight) significantly increased. These data suggest that both the decreased LT4 absorption due to BS and decreased LTA need due to weight loss could contribute to THR change after BS.

In order to shorten the titration period, which can be long [25], different studies have considered the best way of dosing LT4 for patients with hypothyroidism and obesity. In the article of Papoian et al. [25], the weight-based dosing of THR overdoses overweight and obese subjects. Papoian et al. considered that a more appropriate formula for THR titration should include other aspects such as both the body weight and BMI of the subject, and they recommend using either the actual weight of the patients with adjustment of dosing based on the BMI or the adjusted BW without regard to the patient's BMI [25]. Santini et al. have found that the THR dose to be administered to patients with hypothyroidism can be individually adapted more precisely if it is based on lean body mass [26]; these data may explain part of the results of the present study. LT4 needs depend on lean body mass, and an estimate of lean body mass could be helpful in shortening the time required to reach a stable LT4 dose, particularly in obese patients. In obese patients with hypothyroidism, the needs of LT4 are increased, due to an increase not only in fat body mass but also in lean body mass [30]. Moreover, Mele et al. have found that the LT4 dose was predicted by fat-free mass, hypothyroidism cause, and sex [54]. In the present study, we have found that in morbidly obese hypothyroid patients, after BS-induced weight loss, the LT4 dose/kg ideal body weight did not change, although there was a significant increase in LT4 dose/BSA, LT4 dose/kg weight, LT4 dose/kg adjusted body weight, LT4 dose/kg body fat, or LT4 dose/kg lean body weight. These data strongly suggest that THR dosing in obese hypothyroid patients can be individually adapted more precisely if it is based on ideal body weight.

We must recognize a number of limitations of the present study. A major limitation is the small sample size, so the study is unpowered to analyze the influence of different variables on the change in LT4 dose after BS. In particular, it cannot be ruled out that the fact that no statistically significant differences were detected between SG and RYGB may be due to a lack of statistical power. We did not consider certain variables that could influence

the study, such as the concomitant use of other drugs, the heterogeneous nature of our obese patient group, with different comorbidities and treatments, and the fact that most of the patients were female. Furthermore, due to the retrospective nature of the study and its conduct in the usual clinical context, the follow-up of patients is not as exhaustive as in prospective studies. However, there are several strengths to our study. We evaluated THR dosing in morbidly obese hypothyroid patients at different time points after surgery, as most studies evaluated the change of TSH alone using only two moments (before and after surgery). Moreover, this is the first study to compare the LT4 dose per different types of body weight (AW, IBW, ABW, LBW, BSA) before and after BS.

5. Conclusions

In conclusion, the present study shows that in hypothyroid patients with morbid obesity, after BS-induced weight loss, the total LT4 dose or the LT4 dose/kg ideal body weight did not change, although there was a significant increase in LT4 dose/BSA, LT4 dose/kg actual weight, LT4 dose/kg adjusted body weight, LT4 dose/kg body fat, and LT4 dose/kg lean body weight. Variation in the absolute LT4 dose and the LT4 dose/kg ideal body weight was not significantly associated with the decrease in the percentage of weight lost. On the contrary, a decrease in these anthropometric parameters was significantly correlated with an increase in LT4 dose/BSA, LT4 dose/kg actual body weight, LT4 dose/kg adjusted body weight, and LT4 dose/kg body fat. No differences were observed in the LT4 dose and its variation after BS between SG and RYGB. The present study strongly suggests that THR dosing in obese hypothyroid patients can be individually adapted more precisely if it is based on ideal body weight.

Author Contributions: Conceptualization: S.S.-A., F.C.; Methodology, P.J.-V., E.O.-B., S.P., P.U., M.J.G.-B., E.M., L.P.-B.; Formal Analysis, P.J.-V., E.O.-B., S.P., S.S.-A., F.C.; Investigation, P.J.-V., M.C., E.O.-B., P.U., M.J.G.-B., E.M., L.P.-B., S.S.-A., F.C.; Writing—Original Draft Preparation, P.J.-V., F.C.; Writing—Review and Editing, P.J.-V., M.C., E.O.-B., S.P., P.U., M.J.G.-B., E.M., L.P.-B., S.S.-A., F.C.; Supervision, S.S.-A., F.C.; Funding Acquisition, S.S.-A., F.C. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: The results of this work have been funded by the Project N° PI16/00884 to F.C. and S.S.-A.; integrated in the National Plan for Scientific Research, Development and Technological Innovation 2013–2016, Spain and funded by the ISCIII (Instituto de Salud Carlos III)-General Subdirection of Assessment and Promotion of the Research–European Regional Development Fund (FEDER) “A way of making Europe”.

Institutional Review Board Statement: The study protocol was approved by our center’s ethics committee (Xunta de Galicia), approval code number: 2014/135, and written informed consent was obtained from all patients. All of the studies were conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

Informed Consent Statement: Written informed consent was obtained from all patients to publish this paper.

Data Availability Statement: All data analyzed during this study are included in this manuscript as well as in previously published articles cited in the references. If any information is needed, please contact the corresponding author.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N. Engl. J. Med.* **2017**, *377*, 13–27. [[CrossRef](#)]
2. Gutiérrez-Fisac, J.L.; Guallar-Castillon, P.; León-Muñoz, L.M.; Graciani, A.; Banegas, J.R.; Rodríguez-Artalejo, F. Prevalence of general and abdominal obesity in the adult population of Spain, 2008–2010: The ENRICA study. *Obes. Rev.* **2011**, *13*, 388–392. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Pasquali, R.; Casanueva, F.; Haluzik, M.; Van Hulsteijn, L.; LeDoux, S.; Monteiro, M.; Salvador, J.; Santini, F.; Toplak, H.; Dekkers, O.M. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline: Endocrine work-up in obesity. *Eur. J. Endocrinol.* **2020**, *182*, G1–G32. [[CrossRef](#)]

4. Ward, Z.J.; Bleich, S.N.; Craddock, A.L.; Barrett, J.L.; Giles, C.M.; Flax, C.; Long, M.W.; Gortmaker, S.L. Projected U.S. State-Level Prevalence of Adult Obesity and Severe Obesity. *N. Engl. J. Med.* **2019**, *381*, 2440–2450. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Magkos, F.; Fraterrigo, G.; Yoshino, J.; Luecking, C.; Kirbach, K.; Kelly, S.C.; Fuentes, L.D.L.; He, S.; Okunade, A.L.; Patterson, B.W.; et al. Effects of Moderate and Subsequent Progressive Weight Loss on Metabolic Function and Adipose Tissue Biology in Humans with Obesity. *Cell Metab.* **2016**, *23*, 591–601. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Varela-Rodríguez, B.M.; Juiz-Valiña, P.; Varela, L.; Outeiriño-Blanco, E.; Bravo, S.B.; García-Brao, M.J.; Mena, E.; Noguera, J.F.; Valero-Gasalla, J.; Cordido, F.; et al. Beneficial Effects of Bariatric Surgery-Induced by Weight Loss on the Proteome of Abdominal Subcutaneous Adipose Tissue. *J. Clin. Med.* **2020**, *9*, 213. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Reges, O.; Greenland, P.; Dicker, D.; Leibowitz, M.; Hoshen, M.; Gofer, I.; Rasmussen-Torvik, L.; Balicer, R. Association of Bariatric Surgery Using Laparoscopic Banding, Roux-en-Y Gastric Bypass, or Laparoscopic Sleeve Gastrectomy vs Usual Care Obesity Management With All-Cause Mortality. *JAMA* **2018**, *319*, 279–290. [[CrossRef](#)]
8. Carlsson, L.M.; Sjöholm, K.; Jacobson, P.; Andersson-Assarsson, J.C.; Svensson, P.-A.; Taube, M.; Carlsson, B.; Peltonen, M. Life Expectancy after Bariatric Surgery in the Swedish Obese Subjects Study. *N. Engl. J. Med.* **2020**, *383*, 1535–1543. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
9. Tuero, C.; Valenti, V.; Rotellar, F.; Landecho, M.F.; Cienfuegos, J.A.; Frühbeck, G. Revisiting the Ghrelin Changes Following Bariatric and Metabolic Surgery. *Obes. Surg.* **2020**, *30*, 2763–2780. [[CrossRef](#)]
10. Yoshino, M.; Kayser, B.D.; Yoshino, J.; Stein, R.I.; Reeds, D.; Eagon, J.C.; Eckhouse, S.R.; Watrous, J.D.; Jain, M.; Knight, R.; et al. Effects of Diet versus Gastric Bypass on Metabolic Function in Diabetes. *N. Engl. J. Med.* **2020**, *383*, 721–732. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
11. Biondi, B.; Cappola, A.R.; Cooper, D.S. Subclinical Hypothyroidism. *JAMA* **2019**, *322*, 153–160. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Pena-Bello, L.; Seoane-Pillado, T.; Sangiao-Alvarellos, S.; Outeiriño-Blanco, E.; Varela-Rodríguez, B.; Juiz-Valiña, P.; Cordido, M.; Cordido, F. Oral glucose-stimulated growth hormone (GH) test in adult GH deficiency patients and controls: Potential utility of a novel test. *Eur. J. Intern. Med.* **2017**, *44*, 55–61. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Pena-Bello, L.; Pérttega-Díaz, S.; Outeiriño-Blanco, E.; Garcia-Buela, J.; Tovar, S.; Sangiao-Alvarellos, S.; Diéguez, C.; Cordido, F. Effect of Oral Glucose Administration on Rebound Growth Hormone Release in Normal and Obese Women: The Role of Adiposity, Insulin Sensitivity and Ghrelin. *PLoS ONE* **2015**, *10*, e0121087. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Álvarez-Castro, P.; Sangiao-Alvarellos, S.; Brandón-Sandá, I.; Cordido, F. Función endocrina en la obesidad. *Endocrinol. Nutr.* **2011**, *58*, 422–432. [[CrossRef](#)]
15. Juiz-Valiña, P.; Pena-Bello, L.; Cordido, M.; Outeiriño-Blanco, E.; Pérttega, S.; Varela-Rodríguez, B.; Garcia-Brao, M.J.; Mena, E.; Sangiao-Alvarellos, S.; Cordido, F. Altered GH-IGF-1 Axis in Severe Obese Subjects is Reversed after Bariatric Surgery-Induced Weight Loss and Related with Low-Grade Chronic Inflammation. *J. Clin. Med.* **2020**, *9*, 2614. [[CrossRef](#)]
16. Biondi, B. Thyroid and Obesity: An Intriguing Relationship. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2010**, *95*, 3614–3617. [[CrossRef](#)]
17. Ojomo, K.A.; Schneider, D.F.; Reiher, A.E.; Lai, N.; Schaefer, S.; Chen, H.; Sippel, R.S. Using Body Mass Index to Predict Optimal Thyroid Dosing after Thyroidectomy. *J. Am. Coll. Surg.* **2013**, *216*, 454–460. [[CrossRef](#)]
18. Rubio, I.G.; Galrao, A.L.; Santo, M.A.; Zanini, A.C.; Medeiros-Neto, G. Levothyroxine Absorption in Morbidly Obese Patients Before and After Roux-En-Y Gastric Bypass (RYGB) Surgery. *Obes. Surg.* **2012**, *22*, 253–258. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
19. Michalaki, M.A.; Gkotsina, M.I.; Mamali, I.; Markantes, G.; Faltaka, A.; Kalfarentzos, F.; Vagenakis, A.G.; Markou, K.B. Impaired Pharmacokinetics of Levothyroxine in Severely Obese Volunteers. *Thyroid* **2011**, *21*, 477–481. [[CrossRef](#)]
20. Khan, W.F.; Singla, V.; Aggarwal, S.; Gupta, Y. Outcome of bariatric surgery on hypothyroidism: Experience from a tertiary care center in India. *Surg. Obes. Relat. Dis.* **2020**, *16*, 1297–1301. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
21. Richou, M.; Gilly, O.; Taillard, V.; De Brauwere, D.P.; Donici, I.; Guedj, A.M. Levothyroxine dose adjustment in hypothyroid patients following gastric sleeve surgery. *Ann. d'Endocrinol.* **2020**, *81*, 500–506. [[CrossRef](#)]
22. Gkotsina, M.; Michalaki, M.; Mamali, I.; Markantes, G.; Sakellaropoulos, G.C.; Kalfarentzos, F.; Vagenakis, A.G.; Markou, K.B. Improved Levothyroxine Pharmacokinetics After Bariatric Surgery. *Thyroid* **2013**, *23*, 414–419. [[CrossRef](#)]
23. Gadiraju, S.; Lee, C.J.; Cooper, D.S. Levothyroxine Dosing Following Bariatric Surgery. *Obes. Surg.* **2016**, *26*, 2538–2542. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Pedro, J.; Cunha, F.; Souteiro, P.; Neves, J.S.; Guerreiro, V.; Magalhães, D.; Bettencourt-Silva, R.; Oliveira, S.C.; Costa, M.M.; Queirós, J.; et al. The Effect of the Bariatric Surgery Type on the Levothyroxine Dose of Morbidly Obese Hypothyroid Patients. *Obes. Surg.* **2018**, *28*, 3538–3543. [[CrossRef](#)]
25. Papoian, V.; Ylli, D.; Felger, E.A.; Wartofsky, L.; Rosen, J.E. Evaluation of Thyroid Hormone Replacement Dosing in Overweight and Obese Patients After a Thyroidectomy. *Thyroid* **2019**, *29*, 1558–1562. [[CrossRef](#)]
26. Santini, F.; Pinchera, A.; Marsili, A.; Ceccarini, G.; Castagna, M.G.; Valeriano, R.; Giannetti, M.; Taddei, D.; Centoni, R.; Scartabelli, G.; et al. Lean Body Mass Is a Major Determinant of Levothyroxine Dosage in the Treatment of Thyroid Diseases. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2005**, *90*, 124–127. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Juiz-Valiña, P.; Cordido, M.; Outeiriño-Blanco, E.; Pérttega, S.; Varela-Rodríguez, B.M.; García-Brao, M.J.; Mena, E.; Pena-Bello, L.; Sangiao-Alvarellos, S.; Cordido, F.; et al. Central Resistance to Thyroid Hormones in Morbidly Obese Subjects Is Reversed after Bariatric Surgery-Induced Weight Loss. *J. Clin. Med.* **2020**, *9*, 359. [[CrossRef](#)]
28. Juiz-Valiña, P.; Outeiriño-Blanco, E.; Pérttega, S.; Varela-Rodríguez, B.M.; García-Brao, M.J.; Mena, E.; Pena-Bello, L.; Cordido, M.; Sangiao-Alvarellos, S.; Cordido, F. Effect of Weight Loss after Bariatric Surgery on Thyroid-Stimulating Hormone Levels in Euthyroid Patients with Morbid Obesity. *Nutrients* **2019**, *11*, 1121. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

29. Devine, B. Gentamicin therapy. *Drug Intell. Clin. Pharm.* **1974**, *8*, 650–655.
30. Mosteller, R.D. Simplified Calculation of Body-Surface Area. *N. Engl. J. Med.* **1987**, *317*, 1098. [[CrossRef](#)]
31. Bakdash, J.Z.; Marusich, L. Repeated Measures Correlation. *Front. Psychol.* **2017**, *8*, 456. [[CrossRef](#)]
32. Sawaya, R.A.; Jaffe, J.; Friedenber, L.; Friedenber, F.K. Vitamin, Mineral, and Drug Absorption Following Bariatric Surgery. *Curr. Drug Metab.* **2012**, *13*, 1345–1355. [[CrossRef](#)]
33. Smith, A.; Henriksen, B.; Cohen, A. Pharmacokinetic considerations in Roux-en-Y gastric bypass patients. *Am. J. Heal. Pharm.* **2011**, *68*, 2241–2247. [[CrossRef](#)]
34. Liwanpo, L.; Hershman, J.M. Conditions and drugs interfering with thyroxine absorption. *Best Pr. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* **2009**, *23*, 781–792. [[CrossRef](#)]
35. Padwal, R.; Brocks, D.; Sharma, A.M. A systematic review of drug absorption following bariatric surgery and its theoretical implications. *Obes. Rev.* **2010**, *11*, 41–50. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Azizi, F.; Belur, R.; Albano, J. Malabsorption of Thyroid Hormones After Jejunioleal Bypass for Obesity. *Ann. Intern. Med.* **1979**, *90*, 941–942. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. Bevan, J.S.; Munro, J.F. Thyroxine malabsorption following intestinal bypass surgery. *Int. J. Obes.* **1986**, *10*, 245–246. [[PubMed](#)]
38. Topliss, D.; A Wright, J.; Volpé, R. Increased requirement for thyroid hormone after a jejunioleal bypass operation. *Can. Med Assoc. J.* **1980**, *123*, 765–766. [[PubMed](#)]
39. Stone, E.; Leiter, L.A.; Lambert, J.R.; Silverberg, J.D.H.; Jeejeebhoy, K.N.; Burrow, G.N. L-Thyroxine Absorption in Patients with Short Bowel. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **1984**, *59*, 139–141. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
40. Fallahi, P.; Ferrari, S.M.; Camastra, S.; Politti, U.; Ruffilli, I.; Vita, R.; Navarra, G.; Benvenga, S.; Antonelli, A. TSH Normalization in Bariatric Surgery Patients After the Switch from l-Thyroxine in Tablet to an Oral Liquid Formulation. *Obes. Surg.* **2017**, *27*, 78–82. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
41. Aggarwal, S.; Modi, S.; Jose, T. Laparoscopic Sleeve Gastrectomy Leads to Reduction in Thyroxine Requirement in Morbidly Obese Patients With Hypothyroidism. *World J. Surg.* **2014**, *38*, 2628–2631. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
42. Rudnicki, Y.; Slavin, M.; Keidar, A.; Kent, I.; Berkovich, L.; Tiomkin, V.; Inbar, R.; Avital, S. The effect of bariatric surgery on hypothyroidism: Sleeve gastrectomy versus gastric bypass. *Surg. Obes. Relat. Dis.* **2018**, *14*, 1297–1303. [[CrossRef](#)]
43. Zendel, A.; Abu-Ghanem, Y.; Dux, J.; Mor, E.; Zippel, D.; Goitein, D. The Impact of Bariatric Surgery on Thyroid Function and Medication Use in Patients with Hypothyroidism. *Obes. Surg.* **2017**, *27*, 2000–2004. [[CrossRef](#)]
44. Almunif, D.S.; Bamehriz, F.; Althuwaini, S.; Almigbal, T.H.; Batais, M.A. The Effect of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy on Serum Thyroid-Stimulating Hormone Levels in Obese Patients with Overt and Subclinical Hypothyroidism: A 7-Year Retrospective Study. *Obes. Surg.* **2019**, *30*, 1491–1497. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
45. Azran, C.; Hanhan-Shamshoum, N.; Irshied, T.; Ben-Shushan, T.; Dicker, D.; Dahan, A.; Matok, I. Hypothyroidism and levothyroxine therapy following bariatric surgery: A systematic review, meta-analysis, network meta-analysis, and meta-regression. *Surg. Obes. Relat. Dis.* **2021**, *17*, 1206–1217. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
46. Fierabracci, P.; Martinelli, S.; Tamberi, A.; Piaggi, P.; Basolo, A.; Pelosini, C.; Ricco, I.; Magno, S.; Querci, G.; Ceccarini, G.; et al. Weight Loss and Variation of Levothyroxine Requirements in Hypothyroid Obese Patients After Bariatric Surgery. *Thyroid* **2016**, *26*, 499–503. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
47. Julià, H.; Benaiges, D.; Mollà, P.; Pedro-Botet, J.; Villatoro, M.; Fontané, L.; Ramon, J.M.; Climent, E.; Le Roux, J.A.F.; Goday, A. Changes in Thyroid Replacement Therapy after Bariatric Surgery: Differences between Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass and Laparoscopic Sleeve Gastrectomy. *Obes. Surg.* **2019**, *29*, 2593–2599. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
48. Skelin, M.; Lucijanić, T.; Klarić, D.A.; Rešić, A.; Bakula, M.; Liberati-Čizmek, A.-M.; Gharib, H.; Rahelić, D. Factors Affecting Gastrointestinal Absorption of Levothyroxine: A Review. *Clin. Ther.* **2017**, *39*, 378–403. [[CrossRef](#)]
49. Quercia, I.; Dutia, R.; Kotler, D.; Belsley, S.; Laferrère, B. Gastrointestinal changes after bariatric surgery. *Diabetes Metab.* **2014**, *40*, 87–94. [[CrossRef](#)]
50. Smith, C.D.; Herkes, S.B.; Behrns, K.E.; Fairbanks, V.F.; Kelly, K.A.; Sarr, M.G. Gastric Acid Secretion and Vitamin B12 Absorption After Vertical Roux-en-Y Gastric Bypass for Morbid Obesity. *Ann. Surg.* **1993**, *218*, 91–96. [[CrossRef](#)]
51. Isidro, M.L.; Penín, M.A.; Nemiña, R.; Cordido, F. Metformin reduces thyrotropin levels in obese, diabetic women with primary hypothyroidism on thyroxine replacement therapy. *Endocrine* **2007**, *32*, 79–82. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
52. Virili, C.; Antonelli, A.; Santaguada, M.G.; Benvenga, S.; Centanni, M. Gastrointestinal Malabsorption of Thyroxine. *Endocr. Rev.* **2019**, *40*, 118–136. [[CrossRef](#)]
53. Muraca, E.; Ciardullo, S.; Oltolini, A.; Zerbini, F.; Bianconi, E.; Perra, S.; Villa, M.; Cannistraci, R.; Castoldi, G.; Pizzi, P.; et al. Resting Energy Expenditure in Obese Women with Primary Hypothyroidism and Appropriate Levothyroxine Replacement Therapy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2020**, *105*, e1741–e1748. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
54. Mele, C.; Tagliaferri, M.A.; Pagano, L.; Soranna, D.; Scacchi, M.; Aimaretti, G.; Biondi, B.; Marzullo, P. Levothyroxine Replacement in Obese Adults: The Role of Metabolic Variables and Aging on Thyroid Testing Abnormalities. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2019**, *104*, 6265–6274. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

4. DISCUSIÓN

Entre los principales hallazgos de esta tesis podemos destacar que, en los pacientes con obesidad mórbida, sin antecedentes de enfermedad tiroidea, los niveles circulantes de TSH aumentan. También destacamos que la pérdida progresiva de peso que se observa tras la CB coincide con una disminución en los niveles circulantes de TSH. Esta disminución se asocia significativamente con el exceso de IMC perdido (EBMIL). Los datos obtenidos, sugieren que el aumento de TSH que se encuentra en la obesidad es secundario al estado obeso. Además, desde una perspectiva clínica, en esta tesis queda reflejada la dificultad de diagnosticar una deficiencia leve de hormonas tiroideas en la obesidad. También demostramos que los índices de resistencia central a las hormonas tiroideas están aumentados en pacientes con obesidad extrema, y que la pérdida de peso después de la CB conduce a una disminución de estos índices a través de mecanismos que pueden ser tanto directos como indirectos. La disminución en los índices de resistencia central a las hormonas tiroideas se asocia de manera significativa e independiente con el EBMIL y la proteína C reactiva (PCR). Los datos aportados en esta tesis sugieren fuertemente que la obesidad es una situación de leve aumento de la resistencia hipofisaria a las hormonas tiroideas (TH), resistencia que se revierte tras la CB. Hasta donde sabemos, esta es la primera vez que se evaluaron y publicaron los índices de resistencia a las hormonas tiroideas en sujetos con obesidad mórbida antes y después de la pérdida de peso inducida por la cirugía bariátrica. Otro hallazgo importante es que en pacientes hipotiroideos y con obesidad mórbida 12 meses después de la pérdida de peso inducida por la CB, la dosis total de LT4 o la dosis de LT4/kg de peso corporal ideal no cambian; sin embargo, sí hay un aumento significativo en la dosis de LT4/superficie corporal (BSA), la dosis de LT4/kg de peso, la dosis de LT4/kg de peso corporal ajustado, la dosis de LT4/kg de grasa corporal y la dosis de LT4/kg de peso corporal magro. La variación en la dosis absoluta de LT4 y la dosis de LT4/kg de peso corporal ideal no se asociaron significativamente con la disminución en el porcentaje de grasa corporal, con los kilogramos de peso corporal magro perdido, o con el exceso de peso perdido (EWL) y EBMIL. Por el contrario, encontramos que una disminución en estos parámetros antropométricos se correlaciona significativamente con un aumento en la dosis de LT4/BSA, la dosis de LT4/kg de peso corporal ajustado, la dosis de LT4/kg de peso real y la dosis de LT4/kg de grasa corporal. Tampoco se observan diferencias en la dosis de LT4 y su variación después de la CB entre SG y RYGB. Los resultados de esta tesis sugieren firmemente que la dosificación de LT4 en pacientes hipotiroideos obesos se puede adaptar individualmente con mayor precisión si se basa en el peso corporal ideal.

La CB, tanto por banda laparoscópica, SG o RYGB, en comparación con el tratamiento médico convencional, produce mejoras más marcadas en las comorbilidades asociadas con la obesidad y una disminución más marcada en la mortalidad por todas las causas (187). En la obesidad, la cirugía bariátrica se asocia con una mayor esperanza de vida que el tratamiento médico no quirúrgico, a pesar de que la mortalidad se mantiene elevada en ambos grupos de obesos en comparación con la población general (188). Sin embargo, los factores que median esta mejoría tras la CB siguen sin estar completamente esclarecidos. Diversos trabajos constatan que estos beneficios ocurren temprano, antes de que se produzcan pérdidas de peso significativas, por lo que los beneficios asociados a la CB podrían deberse, entre otras cosas, a modificaciones en la secreción de las hormonas gastrointestinales debido a la reordenación del tracto gastrointestinal (189). En contraste con esta teoría, Yoshino *et al.* observaron que pacientes con obesidad y DM2 tratados con cirugía RYGB o dieta, presentaban mejoras clínicas muy similares y aparentemente relacionadas con la pérdida de peso, sugiriendo que los beneficios de la CB se deben exclusivamente al efecto de la pérdida de peso (190).

Puesto que la enfermedad endocrina más prevalente en la obesidad es el hipotiroidismo primario subclínico, se recomienda evaluar en todos los pacientes con obesidad la función tiroidea para detectar posibles alteraciones (6). El hipotiroidismo, definido como un aumento del valor circulante de TSH, afecta hasta al 10 % de los adultos, afectando a más mujeres que hombres (191). La obesidad se acompaña de alteraciones endocrinas, incluida una disminución de la respuesta de la GH a diferentes estímulos, por lo que hay una secreción reducida de GH (125, 192-195) y una función tiroidea alterada (125, 185). Si observamos la bibliografía existente, diversos trabajos describen valores de tiroxina normales, aumentados y disminuidos en la obesidad. Estos resultados discrepantes probablemente se deban al hecho de que los pacientes se examinaron en varios períodos de tiempo, tienen diferentes sexos, edades, y difieren en la gravedad y el tipo de obesidad, así como en la presencia de comorbilidades vinculadas a la misma (183, 185, 196-199). La alteración de la función tiroidea en pacientes obesos y el papel del tratamiento con CB no está claro en la actualidad. Hay diferentes estudios que muestran varios resultados en relación con el cambio de tirotropina después de la CB y la influencia de la disminución de peso (199-205). Los niveles circulantes de tiroxina libre (FT4) en pacientes obesos y la influencia sobre ellos de la CB son aún más controvertidos (200).

En la actualidad, no está claro si la ligera elevación de los valores de TSH presentes en la obesidad causa aumento de peso o si se debe a la activación inducida por la obesidad del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides (HPT), causando un aumento de la TSH sérica. En apoyo de esta última teoría, hay estudios que han encontrado que los valores de tirotropina disminuyen después de la cirugía (205, 206).

En esta tesis se puede ver un aumento de los valores de TSH en pacientes con obesidad mórbida. Estos resultados coinciden con los observados por Rotondi *et al.* (197) que informaron de un aumento en los niveles de TSH en un grupo de pacientes obesos mórbidos en comparación con un grupo de sujetos sanos normopeso. Reinehr *et al.* (183) también informaron de un aumento de los niveles de tirotropina en niños obesos en comparación con niños de peso normal. Por su parte, Valdés *et al.* también observaron valores de TSH circulantes aumentados en la obesidad mórbida, y sugirieron que los valores de referencia para la tirotropina pueden ser inadecuados para definir el hipotiroidismo en personas con obesidad mórbida (196).

Las consecuencias y los mecanismos del aumento de la TSH circulante en pacientes obesos no están claros. Diferentes mecanismos podrían explicar la relación de la disminución de la función tiroidea con el aumento del tejido adiposo (207). Entre ellos, podríamos destacar el papel directo de los niveles circulantes de tirotropina en la regulación fisiológica de la termogénesis (208). De acuerdo con esa hipótesis, en la obesidad mórbida después de la pérdida de peso, se ha encontrado una relación positiva entre el gasto de energía en reposo y la FT4 (209) y se ha encontrado una FT4 elevada en pacientes obesos (198). Esta activación podría estar mediada por acciones centrales de la leptina (210). En contraste, Marzullo (184) *et al.* propusieron que el aumento de la adiposidad podría desencadenar la autoinmunidad contra la tiroides, sugiriendo que el aumento de la adiposidad podría ser un mecanismo causal para la enfermedad tiroidea establecida. También se ha observado que, tanto en la grasa subcutánea como en la visceral, la expresión génica de los receptores de las hormonas tiroideas (especialmente el receptor de la TSH (TSHR)) se reducen en la obesidad (211). Por ello, la elevación de los niveles circulantes de tirotropina podría deberse a una activación compensatoria del eje HPT en respuesta al aumento de la adiposidad (183).

El efecto de la CB sobre la evolución postoperatoria de la actividad tiroidea sigue sin comprenderse completamente. Varios estudios han encontrado resultados diferentes con respecto a la variación en los valores circulantes de tirotrópina después de la CB y su relación con la disminución de peso (199, 200, 203, 204, 212). La mayoría de los estudios (200, 201, 203), pero no todos (199, 204), observaron una disminución de los valores circulantes de tirotrópina después de la intervención. Los datos presentados en esta tesis en pacientes eutiroideos con obesidad mórbida antes y después de someterse a CB muestran que la tirotrópina presenta un descenso significativo con el tiempo tras la cirugía, descenso que se asocia con la pérdida del exceso de IMC. Resultados similares se muestran en la revisión sistemática y el metanálisis de Guan *et al.* (200). Por su parte, Neves *et al.* (203) también evaluaron sujetos obesos eutiroideos y obtuvieron resultados similares a los presentados en la presente tesis, hallaron que la cirugía bariátrica induce una disminución de los niveles de tirotrópina y que dicha disminución está vinculada con la pérdida de peso después de la CB. En contraste, Dall'Asta *et al.* (204) realizaron un estudio observacional evaluando sujetos sanos y pacientes obesos tras la pérdida de peso inducida por banda gástrica y encontraron que los valores de tirotrópina no cambiaban. Por su parte, Zhang *et al.* (199) siguieron y evaluaron sujetos obesos tras someterse a RYGB y encontraron que los valores de tirotrópina se mantenían estables. En el estudio de Guan *et al.*, la tiroxina libre no cambió después de CB (200). Resultados similares son mostrados por Gokosmanoglu *et al.* (212) en pacientes obesos tras someterse a CB, ya que no observaron cambios en los valores de tiroxina libre o triyodotironina libre. Las diferencias entre los resultados mostrados esta tesis y los publicados por otros estudios podrían deberse al tipo de CB realizado, a las características del grupo control y de los pacientes estudiados, o a la diferente estadística empleada.

Al igual que ya se ha mencionado que no están completamente clarificados los mecanismos que provocan un aumento de los niveles de TSH circulantes durante la obesidad, los mecanismos subyacentes tras la disminución de tirotrópina después de la cirugía bariátrica tampoco están totalmente esclarecidos, pero probablemente estemos hablando de los mismos factores. Estudios previos observaron una disminución de los niveles de TSH en pacientes obesos después del ejercicio, la terapia conductual y la pérdida de peso inducida por la nutrición (213, 214), y se ha encontrado que la disminución de la TSH circulante se asocia de forma independiente con la pérdida del exceso de peso corporal después de la cirugía bariátrica (203). Por todo ello, se cree que la disminución de los valores de tirotrópina tras la CB se debe principalmente a la pérdida de peso y no a la CB en sí misma. La disminución en los valores de leptina circulante después de la CB podría ser el mecanismo responsable de la disminución de la estimulación del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides (210) y de la disminución de los valores de tirotrópina circulante. Al reducirse la cantidad grasa corporal, se provoca la disminución de los niveles circulantes de leptina (215) lo que se traduce en una reducción de la estimulación central del eje tiroideo (210) promoviendo una disminución de la TSH. Además, la expresión reducida del receptor de TSH se revierte mediante la pérdida de peso, mejorando la resistencia a la TSH (211). En cualquier caso, en esta tesis se demuestra que la disminución de la TSH circulante se asocia de forma independiente con la pérdida del exceso de peso corporal después de la cirugía, lo que sugiere que la disminución en la TSH está mediada principalmente por el peso.

Un punto a tener en cuenta para interpretar nuestros resultados, especialmente al compararlos con los obtenidos por otros autores, es que los valores de la TSH siguen un patrón estacional, disminuyendo durante el verano y aumentando durante el invierno. Por lo tanto, estas variaciones anuales en la secreción de TSH deberían considerarse para la interpretación de los resultados (216, 217), sin embargo, es algo que no hemos contemplado en la presente tesis y

que la mayoría de los autores tampoco mencionan. Además del patrón estacional, también existe una variación circadiana robusta en la secreción de TSH (218, 219), en este caso sí que todas las muestras para llevar a cabo los análisis fueron recogidas en el mismo horario.

Desde una perspectiva clínica, en la presente tesis destacamos que cualquiera que sea el mecanismo subyacente del aumento de la TSH en la obesidad, es difícil identificar a los pacientes obesos que se ven afectados por un hipotiroidismo leve. Se ha sugerido que la deficiencia de hormonas tiroideas podría sospecharse en pacientes obesos con niveles ligeramente elevados de TSH solo después de medir los niveles circulantes de hormonas tiroideas y autoanticuerpos tiroideos y después de haber detectado evidencia de actividad alterada de las hormonas tiroideas a nivel tisular (185). Los valores que se acercan al límite superior del rango de referencia de TSH pueden no representar hipotiroidismo subclínico, pero si una respuesta compensatoria a la obesidad extrema y personas con obesidad extrema, podrían clasificarse de manera inadecuada si se les aplican los rangos de referencia de normalidad de TSH para la población de peso normal (196). Además, los resultados de esta tesis no apoyan la disminución en el límite superior de los niveles circulantes de TSH, como proponen varios autores (220, 221), para el diagnóstico de enfermedades tiroideas en obesidad mórbida.

Las hormonas tiroideas (TH) desempeñan un papel central en el metabolismo energético, correlacionándose con el gasto de energía, y por lo tanto ejerciendo un papel importante en el equilibrio del peso corporal (222). El hipotiroidismo se asocia con hipometabolismo, reducción de la lipólisis y aumento de peso. Por el contrario, el hipertiroidismo es una situación hipermetabólica caracterizada por un aumento de la lipólisis y la pérdida de peso (222). Las TH y la TSH están inversamente correlacionadas debido a un circuito de retroalimentación negativa. Sin embargo, la tiroxina alta coexiste con TSH alta en pacientes con resistencia a las hormonas tiroideas, un trastorno autosómico recesivo hereditario (223, 224). La resistencia a las acciones de las TH se pueden clasificar en resistencia central, que afecta al punto de ajuste de retroalimentación en la hipófisis, y resistencia periférica, que disminuye los efectos metabólicos de las hormonas tiroideas. La resistencia central se puede evaluar midiendo las hormonas tiroideas y la TSH, o más exactamente con los índices derivados de ellas, índice de resistencia tiroxina tirotrofo (TT4RI) e índice de resistencia a la hormona estimulante de tiroides (TSHRI) (225, 226). En individuos con obesidad mórbida hay una tendencia a tener niveles más altos de tiroxina y TSH (227). Por lo tanto, debido al circuito de retroalimentación tiroidea, los resultados mencionados anteriormente que muestran una asociación entre las TH altas o TSH alta con la obesidad proporcionan resultados aparentemente contradictorios. Estos resultados contradictorios pueden conciliarse si el aumento de tiroxina y TSH en la obesidad reflejan una resistencia central a las hormonas tiroideas. Esta resistencia central nos permite sugerir que pudiera haber una resistencia periférica en otros órganos. Recientemente se han encontrado evidencias de la asociación entre los índices que miden la resistencia a las TH y la prevalencia de la obesidad, la diabetes y el síndrome metabólico (228).

El mecanismo y las implicaciones clínicas de la elevación de TSH y FT4 en pacientes obesos aún no se comprenden completamente. Nuestros resultados están de acuerdo con los hallazgos de Laclaustra *et al.* que encontraron evidencias de la asociación entre los índices que miden la resistencia a las TH y la prevalencia de obesidad y diabetes en la población estadounidense (228).

En esta tesis demostramos que los índices de resistencia central a las TH están aumentados en pacientes con obesidad extrema, y la pérdida de peso después de la CB conduce a una disminución de estos índices a través de mecanismos directos o indirectos. La disminución en

los índices de resistencia central a las hormonas tiroideas se asocia de manera significativa e independiente con el exceso de IMC perdido. Sugerimos fuertemente que la obesidad es una situación de leve aumento de la resistencia hipofisaria a las TH que se revierte con la CB. Hasta donde sabemos, esta es la primera vez que se evalúan los índices de resistencia a las hormonas tiroideas en sujetos con obesidad mórbida antes y después de la intervención en el estilo de vida, la farmacoterapia o la pérdida de peso inducida por la cirugía.

La señalización de las TH es única para cada célula (tejido u órgano), dependiendo de los niveles circulantes de hormonas tiroideas y de la mezcla exclusiva de transportadores de membrana, deiodinasas y receptores tiroideos presentes en cada célula (229). Los índices de resistencia a las hormonas tiroideas miden la sensibilidad central y el grado de inhibición de la hipófisis por la tiroxina. Pero la resistencia periférica también podría estar presente porque, a pesar de tener una tiroxina más alta, el grupo estudiado tiene obesidad mórbida, un fenotipo que se asocia fisiopatológicamente con hipotiroidismo (228). Además, existen varios modelos animales de señalización reducida de TH en presencia de obesidad (229, 230). Como ya se ha mencionado previamente, los receptores de las TH se expresan menos en los adipocitos de individuos obesos frente a los delgados (211). Además, se ha encontrado que el receptor TH β está inversamente correlacionado con la gravedad de la enfermedad en biopsias hepáticas de pacientes que se sometieron a cirugía bariátrica con diferentes etapas de esteatohepatitis no alcohólica inducida por la obesidad (231). La sensibilidad reducida a las TH podría modificarse epigenéticamente (232). Las expresiones reducidas de los receptores de TH pueden inducir una disminución de la acción hormonal, aumentando así la TSH plasmática y constituyendo una condición de resistencia periférica a las hormonas tiroideas (211). En la presente tesis, encontramos un aumento de los índices de resistencia central a las TH en sujetos obesos que disminuyeron después de la pérdida de peso, de acuerdo con la hipótesis de que el aumento de TSH y FT4 puede representar una activación compensatoria del eje tiroideo (183).

Los mecanismos subyacentes por los cuales los índices de la resistencia central a las TH disminuyen después de la cirugía bariátrica siguen siendo desconocidos. Hemos encontrado que la disminución en los índices de resistencia central a las TH se asocia significativamente con el exceso de IMC perdido después de la CB. Los resultados aquí presentados muestran una disminución en los índices de resistencia central a las TH que es estadísticamente significativa 3 meses después de la CB, manteniéndose estables al cabo de 6 y 12 meses, tal vez debido en parte a que la pérdida del exceso de IMC es más rápida en los primeros meses después de la CB. De acuerdo con estos datos, trabajos previos han demostrado que en el tejido adiposo de pacientes obesos los valores de expresión de los receptores de TH reducidos se revierten mediante la pérdida de peso, mejorando la sensibilidad de las hormonas tiroideas (211). Una de las explicaciones plausibles, además de la disminución de los niveles de leptina después de la cirugía bariátrica (215), y ya explicada previamente, es la resistencia a la insulina: los pacientes con resistencia extrema a la insulina tienen una alta prevalencia de nódulos tiroideos, y los pacientes con una mutación homocigota del receptor de insulina tienen glándulas tiroideas significativamente agrandadas (233). En la presente tesis, no pudimos encontrar una influencia significativa de los índices de resistencia a la insulina o los valores de HbA1c en la resistencia central a los índices de TH. Por otra parte, se sabe que existe una relación importante entre el eje GH-IGF-1 y la obesidad (125, 192, 193, 234, 235) y también es conocido que la GH circulante modula el eje tiroideo. Por ello, exploramos la correlación entre el eje GH-IGF-1 y los índices de resistencia central a las hormonas tiroideas, sin embargo, no pudimos encontrar ninguna correlación importante. Por el contrario, encontramos que la variación en marcadores inflamatorios como los valores de PCR se correlaciona positivamente con los índices de

resistencia a las hormonas tiroideas en sujetos obesos. De acuerdo con estos datos, estudios previos demostraron que la gastrectomía laparoscópica en manga promueve la reducción de la TSH en pacientes con obesidad mórbida, lo que se correlaciona con un mejor estado inflamatorio después de la cirugía (236). En cualquier caso, en esta tesis se muestra que la disminución de los índices de resistencia central a las TH se asocia con la pérdida de peso corporal después de la CB, lo que sugiere que la disminución de los índices de resistencia central a las TH está principalmente mediada por el peso y probablemente se deba en parte a la mejora del estado inflamatorio después de la cirugía. Al igual que previamente sugirieron otros autores (237), los resultados de la presente tesis, ponen de manifiesto que la modificación de la función tiroidea podría ser un objetivo terapéutico potencial en pacientes sometidos a la CB.

El manejo del hipotiroidismo es complejo en el paciente que se ha sometido a CB, ya que los requerimientos de levotiroxina dependen principalmente de la masa corporal magra, y no de la masa grasa (238); además, la dosis de levotiroxina podría modificarse debido a la malabsorción después de la CB y a la disminución del IMC y de la masa corporal magra (239, 240). En realidad, no está claro qué sucede con la dosis de tiroxina en pacientes con hipotiroidismo después de la cirugía bariátrica (241). Además, tampoco está claro el efecto de las distintas técnicas de cirugía bariátrica sobre la absorción de levotiroxina (240). Por lo tanto, existe una clara necesidad de estudios adicionales. Ojomo *et al.* (242) estudiaron el reemplazo de hormonas tiroideas después de la tiroidectomía en 122 pacientes concluyendo que el estándar actual de reemplazo de hormona tiroidea (THR) basado en el peso no dosifica adecuadamente a los pacientes con bajo peso y sobrepeso (242). La dosis inicial más común de levotiroxina después de una tiroidectomía total es de 1,6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (243). Esta dosis se ajusta en función de los niveles circulantes de tirotrópica y los datos clínicos. Las recomendaciones de dosificación son a menudo ambiguas, con respecto a si la dosis se basa en el peso corporal total actual o en el peso corporal ideal estimado (IBW). Los sujetos obesos pueden desarrollar hipertiroidismo si la dosificación se basa en los mismos datos utilizados para sujetos no obesos (238). Un reemplazo de hormona tiroidea más adecuado debe incluir el peso corporal y el IMC del paciente obeso, y no únicamente el peso del paciente (243).

Desde la introducción de la cirugía de obesidad en la práctica clínica, se han presentado dudas sobre la existencia de absorción alterada de fármacos (244, 245), y aunque se ha analizado si la absorción de tiroxina se encuentra modificada por la CB, los resultados siguen siendo cuestionables. La disminución de la función tiroidea exige THR oral, y existen preocupaciones sobre su adecuación después de la CB (246). El sitio primario de absorción de tiroxina es el intestino delgado, concretamente en el yeyuno y el íleon (247). Varios factores endógenos y exógenos pueden alterar la absorción intestinal de levotiroxina (248). La CB probablemente podría incluirse en la lista de factores que alteran la absorción intestinal de levotiroxina (241). Los procedimientos quirúrgicos con restricción gástrica (banda gástrica y gastrectomía en manga), son procedimientos que modifican la absorción de fármacos en menor medida que los procedimientos que implican derivación intestinal (249).

Hasta dónde llega nuestro conocimiento, en esta tesis se estudia por primera vez el mejor tipo de peso corporal (medido o estimado) para la dosificación de THR antes y después de la pérdida de peso inducida por la CB en pacientes hipotiroideos con obesidad mórbida. Demostramos que en pacientes hipotiroideos con obesidad mórbida 12 meses después de la pérdida de peso inducida por la CB la dosis total de LT4 o la dosis de LT4/kg de peso corporal ideal no cambió; sin embargo, hubo un aumento significativo en la dosis de LT4/BSA, la dosis de LT4/kg de peso, la dosis de LT4/kg de peso corporal ajustado, la dosis de LT4/kg de grasa corporal y la dosis de

LT4/kg de masa magra. La variación en la dosis absoluta de LT4 y la dosis de LT4/kg de peso corporal ideal no se asoció significativamente con la disminución en el porcentaje de grasa corporal, en los kilogramos de peso corporal magro perdido, o con EWL y EBMIL. Por el contrario, una disminución de estos parámetros antropométricos se correlacionó significativamente con un aumento de la dosis de LT4/BSA, la dosis de LT4/kg de peso corporal ajustado, la dosis de LT4/kg de peso real y la dosis de LT4/kg de grasa corporal. Otro punto a destacar de los resultados aquí mostrados es que no se observaron diferencias en la dosis de LT4 (y su variación) tras la CB independientemente de la técnica quirúrgica empleada, SG o RYGB. Con respecto a la necesidad de levotiroxina tras la CB hay resultados discrepantes en la literatura. Un estudio previo demostró que los valores de absorción de levotiroxina son similares antes y después del RYGB (246). Sin embargo, diferentes estudios han encontrado una mayor necesidad de levotiroxina después de las técnicas de derivación yeyunoileal (250-252). Estos datos están en consonancia con el aumento de los niveles de tiroxina encontrados en pacientes tratados con la misma dosis de levotiroxina después de la cirugía bariátrica (239, 253). Otros estudios muestran una disminución en las necesidades de tiroxina tras la CB (128, 254). Rudnicki *et al.* (255) han descrito que la cirugía bariátrica mejora la función tiroidea en el hipotiroidismo. Otros autores han encontrado mejoras similares en las dosis de levotiroxina después de la cirugía bariátrica (256-258). Un metaanálisis reciente (206) encontró que la cirugía bariátrica promueve una disminución en el requerimiento total de levotiroxina. En el estudio de Pedro *et al.* (240), la dosis total de levotiroxina antes y 12 meses después de la cirugía bariátrica fue similar, sin embargo, la dosis de tiroxina/kg de peso real aumentó, coincidiendo con los resultados mostrados en esta tesis. Otros autores han encontrado resultados similares con una disminución o ningún cambio en el requerimiento total de levotiroxina, pero un aumento del requerimiento de levotiroxina basado en el peso después de la cirugía bariátrica (259).

Gkotsina *et al.* (260) encontraron que los datos farmacocinéticos son similares después de un *baipás gástrico en Y de Roux*, y que la farmacocinética de levotiroxina mejora después de una derivación biliopancreática (260). Por el contrario, se ha descrito que al emplear la misma dosis de levotiroxina antes y después de la CB, la TSH sérica aumenta tras la cirugía (239). Las necesidades de levotiroxina aumentan con los procedimientos de malabsorción, y los resultados sobre las necesidades de tiroxina con procedimientos que combinan técnicas restrictivas y de malabsorción son contradictorios. Esto podría deberse al diferente esquema de ingestión de levotiroxina, los diversos efectos de la CB y otros factores endógenos y exógenos, como la administración de otros medicamentos (261, 262). En pacientes obesos diabéticos con hipotiroidismo primario y tratados con levotiroxina, el tratamiento con metformina provoca una disminución de la TSH circulante (263). La mayoría de los estudios han encontrado que la CB induce una disminución en la dosis total de levotiroxina (206). Sin embargo, las diferentes características de los estudios no permiten sacar conclusiones definitivas sobre el efecto neto en las necesidades de levotiroxina (264). Además, la evaluación de la dosificación de levotiroxina no siempre se ajusta por peso y, por lo tanto, no permite una comparación correcta de los datos. La modificación de la masa corporal magra después de la cirugía bariátrica también podría contribuir al cambio en las dosis de levotiroxina (238). Rudnicki *et al.* (255) han encontrado una disminución de la dosis de levotiroxina después de la cirugía bariátrica en pacientes con hipotiroidismo. Además, se ha indicado una farmacocinética de levotiroxina alterada en pacientes obesos (259). En resumen, en la mayoría de los estudios, la pérdida de peso después de la CB provoca una disminución en las necesidades totales de levotiroxina. En los datos presentados en esta tesis mostramos que en pacientes obesos con hipotiroidismo tratados con CB, la dosis absoluta de levotiroxina no cambia, ni tampoco la dosis de levotiroxina/kg de IBW,

pero la dosis de levotiroxina/área de superficie corporal, la dosis de levotiroxina/kg de peso corporal real o la dosis de levotiroxina/kg de peso corporal magro estimado aumentan significativamente. También demostramos que un cambio en la dosis absoluta de levotiroxina y la dosis de levotiroxina/kg de IBW no se relaciona con la pérdida del exceso peso. Por el contrario, la pérdida de peso excesiva se relaciona con un aumento en la dosis de levotiroxina/área de superficie corporal y la dosis de levotiroxina/kg de peso corporal actual. Estos datos sugieren que el cambio de las necesidades de hormonas tiroideas después de la cirugía bariátrica se debe a un mecanismo mixto, una disminución en las necesidades de levotiroxina debido a la pérdida de peso y una disminución en la absorción de levotiroxina debido al procedimiento quirúrgico. También se debe considerar que los pacientes hipotiroideos tratados podrían ser metabólicamente diferentes a los sujetos normales. En consecuencia, se ha encontrado que las mujeres hipotiroideas obesas en terapia con levotiroxina, con valores normales de tirotrópica circulante, tienen un gasto de energía disminuido, lo que sugiere que el reemplazo estándar de levotiroxina no corrige completamente las alteraciones metabólicas relacionadas con el hipotiroidismo (265). Además, otros estudios han encontrado que los pacientes con hipotiroidismo tratados con levotiroxina mostraron una mayor adiposidad y una resistencia similar a la insulina, pero niveles de lípidos más saludables en comparación con los pacientes obesos eutiroideos (266).

En resumen, la mejor manera de ajustar la dosis de levotiroxina para pacientes con disminución de la función tiroidea y aumento de la adiposidad no está clara (243). Una dosificación basada en el peso individual sobredosificaría inapropiadamente a pacientes obesos (243). Una mejor manera de dosificar la hormona tiroidea podría considerar otros aspectos, como el peso y el IMC del paciente obeso, y recomendar usar el peso actual del sujeto obeso con ajuste de la dosis, considerando el IMC o el peso corporal ajustado (243). Otros autores han considerado que la mejor manera de valorar la dosis de levotiroxina es teniendo en cuenta la masa corporal magra (238). En pacientes obesos con una función tiroidea disminuida, la demanda de levotiroxina aumenta debido al aumento de la masa grasa y la masa corporal magra (201). Además, en un estudio de análisis multivariable, la dosis de levotiroxina se predijo por la cantidad de masa libre de grasa, la etiología del hipotiroidismo y el sexo de los pacientes (266). En resumen, teniendo en cuenta nuestros datos y la literatura, consideramos que la titulación del reemplazo de hormona tiroidea en pacientes hipotiroideos con adiposidad excesiva se puede ajustar más correctamente en función del IBW.

Debemos reconocer algunas limitaciones de la presente tesis. En primer lugar, el tamaño de la muestra es relativamente pequeño y no permitió la estratificación de diferentes subgrupos en el análisis. En segundo lugar, la ausencia de valores de T3 libre dificulta la interpretación de nuestros hallazgos. En tercer lugar, no se consideraron algunas variables que pudieran influir en el estudio, como el uso concomitante de otros fármacos. En cuarto lugar, no se encontró ninguna diferencia significativa entre hombres y mujeres en los datos presentados, probablemente debido en parte al tamaño de la muestra relativamente pequeño del grupo de hombres. En quinto lugar, la naturaleza heterogénea de nuestro grupo de pacientes, con diferentes comorbilidades asociadas a la obesidad, cambios hormonales secundarios y tratamientos, podrían interferir con el eje de las hormonas tiroideas. Además, los valores de TSH no se normalizaron para las variaciones estacionales. Sin embargo, hay varias fortalezas en nuestro estudio. Se incluyeron controles emparejados por sexo y edad para disminuir las posibilidades de clasificar erróneamente a los individuos debido a la variabilidad en estos factores. También se determinaron los valores de TSH, TT4RI y la TSHRI en diferentes puntos temporales después de la CB, a diferencia de la mayoría de los estudios publicados que solo

evaluaron la variación de la TSH, TT4RI y la TSHRI en dos momentos temporales (antes y después de la cirugía). Además, este es el primer estudio que evalúa los índices de resistencia central a TH antes y después de la CB. Sin embargo, se requieren más estudios para comprender mejor la compleja relación entre la disfunción tiroidea y la obesidad.

5. CONCLUSIONES

1. Los pacientes eutiroideos con obesidad grave, presentan valores de TSH y tiroxina ligeramente elevados cuando se comparan con el grupo control normopeso.
2. En pacientes eutiroideos con obesidad grave la pérdida de peso mediante cirugía bariátrica provoca una disminución progresiva con el tiempo de los valores elevados de TSH que se asocia con el exceso de IMC perdido.
3. El aumento de TSH que se encuentra en la obesidad es secundario al estado obeso y no está correlacionado con la disfunción del eje GH-IGF-I o la inflamación.
4. La obesidad grave se caracteriza por una resistencia central leve a las hormonas tiroideas que se corrige tras la pérdida de peso inducida por la CB. La disminución de los índices de resistencia central a las TH está principalmente mediada por el peso y probablemente se deba en parte a la mejora del estado inflamatorio después de la cirugía.
5. En los pacientes hipotiroideos con obesidad grave la pérdida de peso inducida por cirugía bariátrica provoca un aumento de la dosis de levotiroxina/kg de peso actual y una ausencia de cambio de la dosis de tiroxina/kg de peso ideal. La dosis total de levotiroxina se mantiene estable. La dosis de levotiroxina y sus cambios tras cirugía bariátrica fueron similares para los dos tipos de cirugía estudiados (SG and RYGB).
6. La dosificación de LT4 en pacientes hipotiroideos obesos tras someterse a cirugía bariátrica se puede adaptar individualmente con mayor precisión si se basa en el peso corporal ideal.

6. BIBLIOGRAFIA

1. Heymsfield SB, Wadden TA. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. *The New England journal of medicine*. 2017;376(15):1492.
2. Mozaffarian D. Perspective: Obesity-an unexplained epidemic. *The American journal of clinical nutrition*. 2022;115(6):1445-50.
3. Jones DS, Podolsky SH, Greene JA. The burden of disease and the changing task of medicine. *The New England journal of medicine*. 2012;366(25):2333-8.
4. Stecker T, Sparks S. Prevalence of obese patients in a primary care setting. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2006;14(3):373-6.
5. 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. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2012;13(4):388-92.
6. Pasquali R, Casanueva F, Haluzik M, van Hulsteijn L, Ledoux S, Monteiro MP, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline: Endocrine work-up in obesity. *European journal of endocrinology*. 2020;182(1):G1-g32.
7. Flegal KM, Kruszon-Moran D, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Trends in Obesity Among Adults in the United States, 2005 to 2014. *Jama*. 2016;315(21):2284-91.
8. Ward ZJ, Bleich SN, Cradock AL, Barrett JL, Giles CM, Flax C, et al. Projected U.S. State-Level Prevalence of Adult Obesity and Severe Obesity. *The New England journal of medicine*. 2019;381(25):2440-50.
9. Popkin BM, Hawkes C. Sweetening of the global diet, particularly beverages: patterns, trends, and policy responses. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2016;4(2):174-86.
10. Popkin BM, Barquera S, Corvalan C, Hofman KJ, Monteiro C, Ng SW, et al. Towards unified and impactful policies to reduce ultra-processed food consumption and promote healthier eating. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2021;9(7):462-70.
11. Ruiz S, Vázquez F, Pellitero S, Puig-Domingo M. ENDOCRINE OBESITY: Pituitary dysfunction in obesity. *European journal of endocrinology*. 2022;186(6):R79-r92.
12. Mehran L, Delbari N, Amouzegar A, Hasheminia M, Tohidi M, Azizi F. Reduced Sensitivity to Thyroid Hormone Is Associated with Diabetes and Hypertension. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2022;107(1):167-76.
13. Popkin BM, Corvalan C, Grummer-Strawn LM. Dynamics of the double burden of malnutrition and the changing nutrition reality. *Lancet (London, England)*. 2020;395(10217):65-74.
14. Hall KD, Sacks G, Chandramohan D, Chow CC, Wang YC, Gortmaker SL, et al. Quantification of the effect of energy imbalance on bodyweight. *Lancet (London, England)*. 2011;378(9793):826-37.
15. Swift DL, Johannsen NM, Lavie CJ, Earnest CP, Church TS. The role of exercise and physical activity in weight loss and maintenance. *Progress in cardiovascular diseases*. 2014;56(4):441-7.
16. Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH, McDonnell ME, Murad MH, Pagotto U, et al. Pharmacological management of obesity: an endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2015;100(2):342-62.
17. McAllister EJ, Dhurandhar NV, Keith SW, Aronne LJ, Barger J, Baskin M, et al. Ten putative contributors to the obesity epidemic. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2009;49(10):868-913.
18. Bray GA, Heisel WE, Afshin A, Jensen MD, Dietz WH, Long M, et al. The Science of Obesity Management: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocrine reviews*. 2018;39(2):79-132.
19. Bray MS, Loos RJ, McCaffery JM, Ling C, Franks PW, Weinstock GM, et al. NIH working group report-using genomic information to guide weight management: From universal to precision treatment. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2016;24(1):14-22.

20. Pigeyre M, Yazdi FT, Kaur Y, Meyre D. Recent progress in genetics, epigenetics and metagenomics unveils the pathophysiology of human obesity. *Clinical science (London, England : 1979)*. 2016;130(12):943-86.
21. van der Klaauw AA, Farooqi IS. The hunger genes: pathways to obesity. *Cell*. 2015;161(1):119-32.
22. Su L, Pan Y, Chen H. The Harm of Metabolically Healthy Obese and the Effect of Exercise on Their Health Promotion. *Frontiers in physiology*. 2022;13:924649.
23. Hinney A, Körner A, Fischer-Posovszky P. The promise of new anti-obesity therapies arising from knowledge of genetic obesity traits. *Nature reviews Endocrinology*. 2022;1-15.
24. van Dijk SJ, Tellam RL, Morrison JL, Muhlhausler BS, Molloy PL. Recent developments on the role of epigenetics in obesity and metabolic disease. *Clinical epigenetics*. 2015;7:66.
25. van der Klaauw AA. Neuropeptides in Obesity and Metabolic Disease. *Clinical chemistry*. 2018;64(1):173-82.
26. Arora S, Anubhuti. Role of neuropeptides in appetite regulation and obesity--a review. *Neuropeptides*. 2006;40(6):375-401.
27. MacLean PS, Higgins JA, Giles ED, Sherk VD, Jackman MR. The role for adipose tissue in weight regain after weight loss. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2015;16 Suppl 1(Suppl 1):45-54.
28. Leibel RL, Seeley RJ, Darsow T, Berg EG, Smith SR, Ratner R. Biologic Responses to Weight Loss and Weight Regain: Report From an American Diabetes Association Research Symposium. *Diabetes*. 2015;64(7):2299-309.
29. Thomas DM, Bouchard C, Church T, Slentz C, Kraus WE, Redman LM, et al. Why do individuals not lose more weight from an exercise intervention at a defined dose? An energy balance analysis. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2012;13(10):835-47.
30. Heymsfield SB, Gonzalez MC, Shen W, Redman L, Thomas D. Weight loss composition is one-fourth fat-free mass: a critical review and critique of this widely cited rule. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2014;15(4):310-21.
31. Hall JE, da Silva AA, do Carmo JM, Dubinion J, Hamza S, Munusamy S, et al. Obesity-induced hypertension: role of sympathetic nervous system, leptin, and melanocortins. *The Journal of biological chemistry*. 2010;285(23):17271-6.
32. Natali A, Ferrannini E. Hypertension, insulin resistance, and the metabolic syndrome. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2004;33(2):417-29.
33. Tchkonina T, Thomou T, Zhu Y, Karagiannides I, Pothoulakis C, Jensen MD, et al. Mechanisms and metabolic implications of regional differences among fat depots. *Cell metabolism*. 2013;17(5):644-56.
34. Ashrafian H, Toma T, Rowland SP, Harling L, Tan A, Efthimiou E, et al. Bariatric Surgery or Non-Surgical Weight Loss for Obstructive Sleep Apnoea? A Systematic Review and Comparison of Meta-analyses. *Obesity surgery*. 2015;25(7):1239-50.
35. Goldring MB, Otero M. Inflammation in osteoarthritis. *Current opinion in rheumatology*. 2011;23(5):471-8.
36. Hampel H, Abraham NS, El-Serag HB. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. *Annals of internal medicine*. 2005;143(3):199-211.
37. Faith MS, Butryn M, Wadden TA, Fabricatore A, Nguyen AM, Heymsfield SB. Evidence for prospective associations among depression and obesity in population-based studies. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2011;12(5):e438-53.
38. Wadden TA, Sarwer DB. Behavioral assessment of candidates for bariatric surgery: a patient-oriented approach. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2006;14 Suppl 2:53s-62s.
39. Hall KD, Kahan S. Maintenance of Lost Weight and Long-Term Management of Obesity. *The Medical clinics of North America*. 2018;102(1):183-97.

40. Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, Garber AJ, Hurley DL, Jastreboff AM, et al. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY COMPREHENSIVE CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR MEDICAL CARE OF PATIENTS WITH OBESITY EXECUTIVE SUMMARY Complete Guidelines available at <https://www.aace.com/publications/guidelines>. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2016;22(7):842-84.
41. Magkos F, Fraterrigo G, Yoshino J, Luecking C, Kirbach K, Kelly SC, et al. Effects of Moderate and Subsequent Progressive Weight Loss on Metabolic Function and Adipose Tissue Biology in Humans with Obesity. *Cell metabolism*. 2016;23(4):591-601.
42. Pi-Sunyer X, Blackburn G, Brancati FL, Bray GA, Bright R, Clark JM, et al. Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes: one-year results of the look AHEAD trial. *Diabetes care*. 2007;30(6):1374-83.
43. Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, Coday M, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*. 2013;369(2):145-54.
44. The Diabetes Prevention Program (DPP): description of lifestyle intervention. *Diabetes care*. 2002;25(12):2165-71.
45. Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, Christophi CA, Hoffman HJ, Brenneman AT, et al. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet (London, England)*. 2009;374(9702):1677-86.
46. Rives-Lange C, Rassy N, Carette C, Phan A, Barsamian C, Thereaux J, et al. Seventy years of bariatric surgery: A systematic mapping review of randomized controlled trials. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2022;23(5):e13420.
47. Akalestou E, Miras AD, Rutter GA, le Roux CW. Mechanisms of Weight Loss After Obesity Surgery. *Endocrine reviews*. 2022;43(1):19-34.
48. Ikramuddin S, Billington CJ, Lee WJ, Bantle JP, Thomas AJ, Connett JE, et al. Roux-en-Y gastric bypass for diabetes (the Diabetes Surgery Study): 2-year outcomes of a 5-year, randomised, controlled trial. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2015;3(6):413-22.
49. Unick JL, Beavers D, Bond DS, Clark JM, Jakicic JM, Kitabchi AE, et al. The long-term effectiveness of a lifestyle intervention in severely obese individuals. *The American journal of medicine*. 2013;126(3):236-42, 42.e1-2.
50. Kalarchian MA, De Zwaan M. Editorial: Psychosomatic Aspects of Obesity. *Frontiers in psychiatry*. 2020;11:614903.
51. Eden Friedman Y, Steinberg DM, Canetti M, Cohen I, Segev S, Salomon O. An impact of lipid profile and lipid lowering drugs on ≥ 70 year olds of an upper socioeconomic class: a retrospective cohort study. *Lipids in health and disease*. 2021;20(1):120.
52. Steinberg DM, Bennett GG, Askew S, Tate DF. Weighing every day matters: daily weighing improves weight loss and adoption of weight control behaviors. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. 2015;115(4):511-8.
53. Enright C, Thomas E, Saxon DR. An Updated Approach to Antiobesity Pharmacotherapy: Moving Beyond the 5% Weight Loss Goal. *Journal of the Endocrine Society*. 2023;7(3):bvac195.
54. Yanovski SZ, Yanovski JA. Progress in Pharmacotherapy for Obesity. *Jama*. 2021;326(2):129-30.
55. Yanovski SZ, Yanovski JA. Long-term drug treatment for obesity: a systematic and clinical review. *Jama*. 2014;311(1):74-86.
56. Müller TD, Blüher M, Tschöp MH, DiMarchi RD. Anti-obesity drug discovery: advances and challenges. *Nature reviews Drug discovery*. 2021:1-23.
57. Andermann ML, Lowell BB. Toward a Wiring Diagram Understanding of Appetite Control. *Neuron*. 2017;95(4):757-78.

58. Siemian JN, Arenivar MA, Sarsfield S, Aponte Y. Hypothalamic control of interoceptive hunger. *Current biology : CB*. 2021;31(17):3797-809.e5.
59. Lutter M, Nestler EJ. Homeostatic and hedonic signals interact in the regulation of food intake. *The Journal of nutrition*. 2009;139(3):629-32.
60. Morales I. Brain regulation of hunger and motivation: The case for integrating homeostatic and hedonic concepts and its implications for obesity and addiction. *Appetite*. 2022;177:106146.
61. Müller TD, Blüher M, Tschöp MH, DiMarchi RD. Anti-obesity drug discovery: advances and challenges. *Nature reviews Drug discovery*. 2022;21(3):201-23.
62. Müller TD, Nogueiras R, Andermann ML, Andrews ZB, Anker SD, Argente J, et al. Ghrelin. *Molecular metabolism*. 2015;4(6):437-60.
63. Plassmann H, Schelski DS, Simon MC, Koban L. How we decide what to eat: Toward an interdisciplinary model of gut-brain interactions. *Wiley interdisciplinary reviews Cognitive science*. 2022;13(1):e1562.
64. Bagdade JD, Bierman EL, Porte D, Jr. The significance of basal insulin levels in the evaluation of the insulin response to glucose in diabetic and nondiabetic subjects. *The Journal of clinical investigation*. 1967;46(10):1549-57.
65. Ludwig DS, Apovian CM, Aronne LJ, Astrup A, Cantley LC, Ebbeling CB, et al. Competing paradigms of obesity pathogenesis: energy balance versus carbohydrate-insulin models. *European journal of clinical nutrition*. 2022.
66. Mack CM, Soares CJ, Wilson JK, Athanacio JR, Turek VF, Trevaskis JL, et al. Davalintide (AC2307), a novel amylin-mimetic peptide: enhanced pharmacological properties over native amylin to reduce food intake and body weight. *International journal of obesity (2005)*. 2010;34(2):385-95.
67. Becskei C, Grabler V, Edwards GL, Riediger T, Lutz TA. Lesion of the lateral parabrachial nucleus attenuates the anorectic effect of peripheral amylin and CCK. *Brain research*. 2007;1162:76-84.
68. Chau MD, Gao J, Yang Q, Wu Z, Gromada J. Fibroblast growth factor 21 regulates energy metabolism by activating the AMPK-SIRT1-PGC-1alpha pathway. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2010;107(28):12553-8.
69. Wachsmuth HR, Weninger SN, Duca FA. Role of the gut-brain axis in energy and glucose metabolism. *Experimental & molecular medicine*. 2022;54(4):377-92.
70. Szalanczy AM, Key CC, Solberg Woods LC. Genetic variation in satiety signaling and hypothalamic inflammation: merging fields for the study of obesity. *The Journal of nutritional biochemistry*. 2022;101:108928.
71. Batterham RL, Cowley MA, Small CJ, Herzog H, Cohen MA, Dakin CL, et al. Gut hormone PYY(3-36) physiologically inhibits food intake. *Nature*. 2002;418(6898):650-4.
72. Müller TD, Finan B, Bloom SR, D'Alessio D, Drucker DJ, Flatt PR, et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Molecular metabolism*. 2019;30:72-130.
73. Dossat AM, Lilly N, Kay K, Williams DL. Glucagon-like peptide 1 receptors in nucleus accumbens affect food intake. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2011;31(41):14453-7.
74. Müller TD, Finan B, Clemmensen C, DiMarchi RD, Tschöp MH. The New Biology and Pharmacology of Glucagon. *Physiological reviews*. 2017;97(2):721-66.
75. Adriaenssens AE, Gribble FM, Reimann F. The glucose-dependent insulinotropic polypeptide signaling axis in the central nervous system. *Peptides*. 2020;125:170194.
76. Zhang Q, Delessa CT, Augustin R, Bakhti M, Colldén G, Drucker DJ, et al. The glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) regulates body weight and food intake via CNS-GIPR signaling. *Cell metabolism*. 2021;33(4):833-44.e5.
77. Bray GA, Frühbeck G, Ryan DH, Wilding JP. Management of obesity. *Lancet (London, England)*. 2016;387(10031):1947-56.

78. Chakhtoura M, Haber R, Ghezzawi M, Rhayem C, Tcheroyan R, Mantzoros CS. Pharmacotherapy of obesity: an update on the available medications and drugs under investigation. *EClinicalMedicine*. 2023;58:101882.
79. Müller TD, Clemmensen C, Finan B, DiMarchi RD, Tschöp MH. Anti-Obesity Therapy: from Rainbow Pills to Polyagonists. *Pharmacological reviews*. 2018;70(4):712-46.
80. Antel J, Hebebrand J. Weight-reducing side effects of the antiepileptic agents topiramate and zonisamide. *Handbook of experimental pharmacology*. 2012(209):433-66.
81. Son JW, Kim S. Comprehensive Review of Current and Upcoming Anti-Obesity Drugs. *Diabetes & metabolism journal*. 2020;44(6):802-18.
82. Apovian CM, Aronne L, Rubino D, Still C, Wyatt H, Burns C, et al. A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2013;21(5):935-43.
83. le Roux CW, Fils-Aimé N, Camacho F, Gould E, Barakat M. The relationship between early weight loss and weight loss maintenance with naltrexone-bupropion therapy. *EClinicalMedicine*. 2022;49:101436.
84. Nissen SE, Wolski KE, Prcela L, Wadden T, Buse JB, Bakris G, et al. Effect of Naltrexone-Bupropion on Major Adverse Cardiovascular Events in Overweight and Obese Patients With Cardiovascular Risk Factors: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2016;315(10):990-1004.
85. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*. 2016;375(4):311-22.
86. Astrup A, Carraro R, Finer N, Harper A, Kunesova M, Lean ME, et al. Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. *International journal of obesity (2005)*. 2012;36(6):843-54.
87. Konwar M, Bose D, Jaiswal SK, Maurya MK, Ravi R. Efficacy and Safety of Liraglutide 3.0 mg in Patients with Overweight and Obese with or without Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International journal of clinical practice*. 2022;2022:1201977.
88. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *The New England journal of medicine*. 2015;373(1):11-22.
89. Srivastava G, Apovian C. Future Pharmacotherapy for Obesity: New Anti-obesity Drugs on the Horizon. *Current obesity reports*. 2018;7(2):147-61.
90. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *The New England journal of medicine*. 2021;384(11):989-1002.
91. Phillips A, Clements JN. Clinical review of subcutaneous semaglutide for obesity. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2022;47(2):184-93.
92. Bradley CL, McMillin SM, Hwang AY, Sherrill CH. High-Dose Once-Weekly Semaglutide: A New Option for Obesity Management. *The Annals of pharmacotherapy*. 2022;56(8):941-50.
93. O'Neil PM, Birkenfeld AL, McGowan B, Mosenzon O, Pedersen SD, Wharton S, et al. Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: a randomised, double-blind, placebo and active controlled, dose-ranging, phase 2 trial. *Lancet (London, England)*. 2018;392(10148):637-49.
94. Deng Y, Park A, Zhu L, Xie W, Pan CQ. Effect of semaglutide and liraglutide in individuals with obesity or overweight without diabetes: a systematic review. *Therapeutic advances in chronic disease*. 2022;13:20406223221108064.
95. Coskun T, Sloop KW, Loghin C, Alsina-Fernandez J, Urva S, Bokvist KB, et al. LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes mellitus: From discovery to clinical proof of concept. *Molecular metabolism*. 2018;18:3-14.
96. Chavda VP, Ajabiya J, Teli D, Bojarska J, Apostolopoulos V. Tirzepatide, a New Era of Dual-Targeted Treatment for Diabetes and Obesity: A Mini-Review. *Molecules (Basel, Switzerland)*. 2022;27(13).

97. Wang L. Designing a Dual GLP-1R/GIPR Agonist from Tirzepatide: Comparing Residues Between Tirzepatide, GLP-1, and GIP. *Drug design, development and therapy*. 2022;16:1547-59.
98. Taha MB, Yahya T, Satish P, Laird R, Agatston AS, Cainzos-Achirica M, et al. Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists: A Medication for Obesity Management. *Current atherosclerosis reports*. 2022;24(8):643-54.
99. Nguyen NT, Varela JE. Bariatric surgery for obesity and metabolic disorders: state of the art. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2017;14(3):160-9.
100. Nguyen NT, Varela JE. Bariatric surgery for obesity and metabolic disorders: state of the art. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2017;14(3):160-9.
101. Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, Karason K, Larsson B, Wedel H, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *The New England journal of medicine*. 2007;357(8):741-52.
102. Kwok CS, Pradhan A, Khan MA, Anderson SG, Keavney BD, Myint PK, et al. Bariatric surgery and its impact on cardiovascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *International journal of cardiology*. 2014;173(1):20-8.
103. Mechanick JI, Apovian C, Brethauer S, Garvey WT, Joffe AM, Kim J, et al. CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR THE PERIOPERATIVE NUTRITION, METABOLIC, AND NONSURGICAL SUPPORT OF PATIENTS UNDERGOING BARIATRIC PROCEDURES - 2019 UPDATE: COSPONSORED BY AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS/AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY, THE OBESITY SOCIETY, AMERICAN SOCIETY FOR METABOLIC & BARIATRIC SURGERY, OBESITY MEDICINE ASSOCIATION, AND AMERICAN SOCIETY OF ANESTHESIOLOGISTS - EXECUTIVE SUMMARY. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2019;25(12):1346-59.
104. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, Guidone C, Iaiconelli A, Nanni G, et al. Bariatric-metabolic surgery versus conventional medical treatment in obese patients with type 2 diabetes: 5 year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2015;386(9997):964-73.
105. Kalinowski P, Paluszkiwicz R, Ziarkiewicz-Wróblewska B, Wróblewski T, Remiszewski P, Grodzicki M, et al. Liver Function in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease Randomized to Roux-en-Y Gastric Bypass Versus Sleeve Gastrectomy: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *Annals of surgery*. 2017;266(5):738-45.
106. Wilhelm SM, Young J, Kale-Pradhan PB. Effect of bariatric surgery on hypertension: a meta-analysis. *The Annals of pharmacotherapy*. 2014;48(6):674-82.
107. Owen JG, Yazdi F, Reisin E. Bariatric Surgery and Hypertension. *American journal of hypertension*. 2017;31(1):11-7.
108. Ikramuddin S, Korner J, Lee WJ, Thomas AJ, Connett JE, Bantle JP, et al. Lifestyle Intervention and Medical Management With vs Without Roux-en-Y Gastric Bypass and Control of Hemoglobin A1c, LDL Cholesterol, and Systolic Blood Pressure at 5 Years in the Diabetes Surgery Study. *Jama*. 2018;319(3):266-78.
109. Colquitt JL, Pickett K, Loveman E, Frampton GK. Surgery for weight loss in adults. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014;2014(8):Cd003641.
110. Müller-Stich BP, Senft JD, Warschkow R, Kenngott HG, Billeter AT, Vit G, et al. Surgical versus medical treatment of type 2 diabetes mellitus in nonseverely obese patients: a systematic review and meta-analysis. *Annals of surgery*. 2015;261(3):421-9.
111. Suliga E, Kozieł D, Cieśla E, Rębak D, Głuszek S. Factors Associated with Adiposity, Lipid Profile Disorders and the Metabolic Syndrome Occurrence in Premenopausal and Postmenopausal Women. *PloS one*. 2016;11(4):e0154511.
112. Suliga E, Kozieł D, Głuszek S. Prevalence of metabolic syndrome in normal weight individuals. *Annals of agricultural and environmental medicine : AAEM*. 2016;23(4):631-5.
113. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nature reviews Endocrinology*. 2019;15(5):288-98.

114. Haines KL, Nelson LG, Gonzalez R, Torrella T, Martin T, Kandil A, et al. Objective evidence that bariatric surgery improves obesity-related obstructive sleep apnea. *Surgery*. 2007;141(3):354-8.
115. Groen VA, van de Graaf VA, Scholtes VA, Sprague S, van Wagenveld BA, Poolman RW. Effects of bariatric surgery for knee complaints in (morbidly) obese adult patients: a systematic review. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2015;16(2):161-70.
116. Hunskaar S. A systematic review of overweight and obesity as risk factors and targets for clinical intervention for urinary incontinence in women. *Neurourology and urodynamics*. 2008;27(8):749-57.
117. Aminian A, Chang J, Brethauer SA, Kim JJ. ASMBS updated position statement on bariatric surgery in class I obesity (BMI 30-35 kg/m²). *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery*. 2018;14(8):1071-87.
118. Marczuk P, Kubisa MJ, Święch M, Walędziak M, Kowalewski P, Major P, et al. Effectiveness and Safety of Roux-en-Y Gastric Bypass in Elderly Patients-Systematic Review and Meta-analysis. *Obesity surgery*. 2019;29(2):361-8.
119. Salminen P, Grönroos S, Helmiö M, Hurme S, Juuti A, Juusela R, et al. Effect of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy vs Roux-en-Y Gastric Bypass on Weight Loss, Comorbidities, and Reflux at 10 Years in Adult Patients With Obesity: The SLEEVEPASS Randomized Clinical Trial. *JAMA surgery*. 2022;157(8):656-66.
120. Hofsø D, Fatima F, Borgeraas H, Birkeland KI, Gulseth HL, Hertel JK, et al. Gastric bypass versus sleeve gastrectomy in patients with type 2 diabetes (Oseberg): a single-centre, triple-blind, randomised controlled trial. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2019;7(12):912-24.
121. Borgeraas H, Hofsø D, Svanevik M, Hjelmæsæth J. Comment on "Effectiveness of Roux-en-Y Gastric Bypass vs Sleeve Gastrectomy on Lipid Levels in Type 2 Diabetes: a Meta-analysis". *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2022.
122. Höskuldottir G, Engström M, Rawshani A, Lenér F, Wallenius V, Fändriks L, et al. Comparing effects of obesity treatment with very low energy diet and bariatric surgery after 2 years: a prospective cohort study. *BMJ open*. 2022;12(4):e053242.
123. Han Y, Jia Y, Wang H, Cao L, Zhao Y. Comparative analysis of weight loss and resolution of comorbidities between laparoscopic sleeve gastrectomy and Roux-en-Y gastric bypass: A systematic review and meta-analysis based on 18 studies. *International journal of surgery (London, England)*. 2020;76:101-10.
124. Tsai AG, Bessesen DH. Obesity. *Annals of internal medicine*. 2019;170(5):itc33-itc48.
125. Álvarez-Castro P, Sangiao-Alvarellos S, Brandón-Sandá I, Cordido F. [Endocrine function in obesity]. *Endocrinología y nutrición : organo de la Sociedad Espanola de Endocrinología y Nutrición*. 2011;58(8):422-32.
126. Polonsky KS. Dynamics of insulin secretion in obesity and diabetes. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2000;24 Suppl 2:S29-31.
127. Duman BS, Turkoglu C, Gunay D, Cagatay P, Demiroglu C, Buyukdevrim AS. The interrelationship between insulin secretion and action in type 2 diabetes mellitus with different degrees of obesity: evidence supporting central obesity. *Diabetes, nutrition & metabolism*. 2003;16(4):243-50.
128. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*. 2006;444(7121):840-6.
129. Huang C, Palani A, Yang Z, Deng Q, Reddy V, Nargund RP, et al. Discovery of Insulin/GLP-1/Glucagon Triagonists for the Treatment of Diabetes and Obesity. *ACS medicinal chemistry letters*. 2022;13(8):1255-61.
130. Montague CT, O'Rahilly S. The perils of portliness: causes and consequences of visceral adiposity. *Diabetes*. 2000;49(6):883-8.

131. Blüher M. Adipose tissue dysfunction in obesity. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*. 2009;117(6):241-50.
132. Martin SA, Sanchez RJ, Olayinka-Amao O, Harris C, Fehnel S. Qualitative interviews in patients with lipodystrophy to assess the patient experience: evaluation of hunger and other symptoms. *Journal of patient-reported outcomes*. 2022;6(1):84.
133. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2004;89(6):2548-56.
134. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994;372(6505):425-32.
135. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, Devos R, et al. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell*. 1995;83(7):1263-71.
136. Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Molecular and cellular endocrinology*. 2010;316(2):129-39.
137. Cheng JX, Yu K. New Discovered Adipokines Associated with the Pathogenesis of Obesity and Type 2 Diabetes. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy*. 2022;15:2381-9.
138. Janiszewska J, Ostrowska J, Szostak-Węgierek D. The Influence of Nutrition on Adiponectin-A Narrative Review. *Nutrients*. 2021;13(5).
139. Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*. 2001;409(6818):307-12.
140. Ren Y, Zhao H, Yin C, Lan X, Wu L, Du X, et al. Adipokines, Hepatokines and Myokines: Focus on Their Role and Molecular Mechanisms in Adipose Tissue Inflammation. *Frontiers in endocrinology*. 2022;13:873699.
141. Yang Q, Graham TE, Mody N, Preitner F, Peroni OD, Zabolotny JM, et al. Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature*. 2005;436(7049):356-62.
142. Wolf G. Serum retinol-binding protein: a link between obesity, insulin resistance, and type 2 diabetes. *Nutrition reviews*. 2007;65(5):251-6.
143. van der Lely AJ, Tschöp M, Heiman ML, Ghigo E. Biological, physiological, pathophysiological, and pharmacological aspects of ghrelin. *Endocrine reviews*. 2004;25(3):426-57.
144. Cordido F, Peñalva A, Dieguez C, Casanueva FF. Massive growth hormone (GH) discharge in obese subjects after the combined administration of GH-releasing hormone and GHRP-6: evidence for a marked somatotroph secretory capability in obesity. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1993;76(4):819-23.
145. Cordido F, Casanueva FF, Dieguez C. Cholinergic receptor activation by pyridostigmine restores growth hormone (GH) responsiveness to GH-releasing hormone administration in obese subjects: evidence for hypothalamic somatostatinergic participation in the blunted GH release of obesity. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1989;68(2):290-3.
146. Clasey JL, Weltman A, Patrie J, Weltman JY, Pezzoli S, Bouchard C, et al. Abdominal visceral fat and fasting insulin are important predictors of 24-hour GH release independent of age, gender, and other physiological factors. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2001;86(8):3845-52.
147. Dong X, Su L, Patti ME. Growth Hormone and Counterregulation in the Pathogenesis of Diabetes. *Current diabetes reports*. 2022.
148. Cordido F, Alvarez-Castro P, Isidro ML, Casanueva FF, Dieguez C. Comparison between insulin tolerance test, growth hormone (GH)-releasing hormone (GHRH), GHRH plus acipimox and GHRH plus GH-releasing peptide-6 for the diagnosis of adult GH deficiency in normal subjects, obese and hypopituitary patients. *European journal of endocrinology*. 2003;149(2):117-22.

149. Rachoń D, Teede H. Ovarian function and obesity--interrelationship, impact on women's reproductive lifespan and treatment options. *Molecular and cellular endocrinology*. 2010;316(2):172-9.
150. Leenen R, van der Kooy K, Seidell JC, Deurenberg P, Koppeschaar HP. Visceral fat accumulation in relation to sex hormones in obese men and women undergoing weight loss therapy. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1994;78(6):1515-20.
151. Cornejo-Pareja I, Clemente-Postigo M, Tinahones FJ. Metabolic and Endocrine Consequences of Bariatric Surgery. *Frontiers in endocrinology*. 2019;10:626.
152. Kaufman JM, Vermeulen A. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocrine reviews*. 2005;26(6):833-76.
153. Diokno AC. The role of testosterone in men's health: is it time for a new approach? *International urology and nephrology*. 2022.
154. Derby CA, Zilber S, Brambilla D, Morales KH, McKinlay JB. Body mass index, waist circumference and waist to hip ratio and change in sex steroid hormones: the Massachusetts Male Ageing Study. *Clinical endocrinology*. 2006;65(1):125-31.
155. Isidori AM, Caprio M, Strollo F, Moretti C, Frajese G, Isidori A, et al. Leptin and androgens in male obesity: evidence for leptin contribution to reduced androgen levels. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1999;84(10):3673-80.
156. Maggio M, Lauretani F, Ceda GP, Bandinelli S, Basaria S, Paolisso G, et al. Estradiol and metabolic syndrome in older italian men: The InCHIANTI Study. *Journal of andrology*. 2010;31(2):155-62.
157. Hall SA, Esche GR, Araujo AB, Travison TG, Clark RV, Williams RE, et al. Correlates of low testosterone and symptomatic androgen deficiency in a population-based sample. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2008;93(10):3870-7.
158. Pasquali R, Casimirri F, Cantobelli S, Labate AM, Venturoli S, Paradisi R, et al. Insulin and androgen relationships with abdominal body fat distribution in women with and without hyperandrogenism. *Hormone research*. 1993;39(5-6):179-87.
159. Pasquali R, Gagliardi L, Vicennati V, Gambineri A, Colitta D, Ceroni L, et al. ACTH and cortisol response to combined corticotropin releasing hormone-arginine vasopressin stimulation in obese males and its relationship to body weight, fat distribution and parameters of the metabolic syndrome. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity*. 1999;23(4):419-24.
160. Purnell JQ, Kahn SE, Samuels MH, Brandon D, Loriaux DL, Brunzell JD. Enhanced cortisol production rates, free cortisol, and 11beta-HSD-1 expression correlate with visceral fat and insulin resistance in men: effect of weight loss. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2009;296(2):E351-7.
161. Roelfsema F, Kok P, Pereira AM, Pijl H. Cortisol production rate is similarly elevated in obese women with or without the polycystic ovary syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010;95(7):3318-24.
162. Morton NM. Obesity and corticosteroids: 11beta-hydroxysteroid type 1 as a cause and therapeutic target in metabolic disease. *Molecular and cellular endocrinology*. 2010;316(2):154-64.
163. Paulsen SK, Pedersen SB, Fisker S, Richelsen B. 11Beta-HSD type 1 expression in human adipose tissue: impact of gender, obesity, and fat localization. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2007;15(8):1954-60.
164. Fernández Vázquez G, Torrecilla García E, Rubio Herrera M. [The metabolic syndrome as intrahepatocytic Cushing's syndrome]. *Endocrinología y nutrición : organo de la Sociedad Espanola de Endocrinología y Nutricion*. 2011;58(4):153-6.
165. Alvarez-Castro P, Isidro ML, Garcia-Buela J, Leal-Cerro A, Broglio F, Tassone F, et al. Marked GH secretion after ghrelin alone or combined with GH-releasing hormone (GHRH) in obese patients. *Clinical endocrinology*. 2004;61(2):250-5.

166. Kojima M, Hosoda H, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin: discovery of the natural endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. 2001;12(3):118-22.
167. Shuto Y, Shibasaki T, Otagiri A, Kuriyama H, Ohata H, Tamura H, et al. Hypothalamic growth hormone secretagogue receptor regulates growth hormone secretion, feeding, and adiposity. *The Journal of clinical investigation*. 2002;109(11):1429-36.
168. Tschöp M, Weyer C, Tataranni PA, Devanarayan V, Ravussin E, Heiman ML. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes*. 2001;50(4):707-9.
169. Otto B, Cuntz U, Fruehauf E, Wawarta R, Folwaczny C, Riepl RL, et al. Weight gain decreases elevated plasma ghrelin concentrations of patients with anorexia nervosa. *European journal of endocrinology*. 2001;145(5):669-73.
170. Ukkola O. Ghrelin and insulin metabolism. *European journal of clinical investigation*. 2003;33(3):183-5.
171. Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes*. 2001;50(8):1714-9.
172. Cummings DE, Frayo RS, Marmonier C, Aubert R, Chapelot D. Plasma ghrelin levels and hunger scores in humans initiating meals voluntarily without time- and food-related cues. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2004;287(2):E297-304.
173. Hansen TK, Dall R, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Christiansen JS, et al. Weight loss increases circulating levels of ghrelin in human obesity. *Clinical endocrinology*. 2002;56(2):203-6.
174. Diz-Lois MT, Garcia-Buela J, Suarez F, Sangiao-Alvarellos S, Vidal O, Cordido F. Fasting and postprandial plasma ghrelin levels are decreased in patients with liver failure previous to liver transplantation. *Endocrine*. 2009;35(3):467-76.
175. Sangiao-Alvarellos S, Helmling S, Vázquez MJ, Klusmann S, Cordido F. Ghrelin neutralization during fasting-refeeding cycle impairs the recuperation of body weight and alters hepatic energy metabolism. *Molecular and cellular endocrinology*. 2011;335(2):177-88.
176. English PJ, Ghatei MA, Malik IA, Bloom SR, Wilding JP. Food fails to suppress ghrelin levels in obese humans. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2002;87(6):2984.
177. Giménez-Palop O, Giménez-Pérez G, Mauricio D, González-Clemente JM, Potau N, Berlanga E, et al. A lesser postprandial suppression of plasma ghrelin in Prader-Willi syndrome is associated with low fasting and a blunted postprandial PYY response. *Clinical endocrinology*. 2007;66(2):198-204.
178. Adrian TE, Ferri GL, Bacarese-Hamilton AJ, Fuessl HS, Polak JM, Bloom SR. Human distribution and release of a putative new gut hormone, peptide YY. *Gastroenterology*. 1985;89(5):1070-7.
179. Karra E, Batterham RL. The role of gut hormones in the regulation of body weight and energy homeostasis. *Molecular and cellular endocrinology*. 2010;316(2):120-8.
180. Fehse F, Trautmann M, Holst JJ, Halseth AE, Nanayakkara N, Nielsen LL, et al. Exenatide augments first- and second-phase insulin secretion in response to intravenous glucose in subjects with type 2 diabetes. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2005;90(11):5991-7.
181. Anderson J, Gavin JR, 3rd, Kruger DF, Miller E. Optimizing the Use of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists in Type 2 Diabetes: Executive Summary. *Clinical diabetes : a publication of the American Diabetes Association*. 2022;40(3):265-9.
182. Sierra-Bracamonte M, Pascual-Madrid O. Enfermedades del tiroides. In: Suárez-Pita D, Vargas-Romero JC, Salas-Jarque J, Losada-Galván I, De Miguel-Campo B, Catalán-Martín PM, et al., editors. *Manual de Diagnóstico y Terapéutica Médica*. 8 ed: Hospital Universitario 12 de Octubre; 2016.
183. Reinehr T. Obesity and thyroid function. *Molecular and cellular endocrinology*. 2010;316(2):165-71.

184. Marzullo P, Minocci A, Tagliaferri MA, Guzzaloni G, Di Blasio A, De Medici C, et al. Investigations of thyroid hormones and antibodies in obesity: leptin levels are associated with thyroid autoimmunity independent of bioanthropometric, hormonal, and weight-related determinants. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010;95(8):3965-72.
185. Biondi B. Thyroid and obesity: an intriguing relationship. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010;95(8):3614-7.
186. Rotondi M, Magri F, Chiovato L. Thyroid and obesity: not a one-way interaction. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011;96(2):344-6.
187. Reges O, Greenland P, Dicker D, Leibowitz M, Hoshen M, Gofer I, et al. Association of Bariatric Surgery Using Laparoscopic Banding, Roux-en-Y Gastric Bypass, or Laparoscopic Sleeve Gastrectomy vs Usual Care Obesity Management With All-Cause Mortality. *Jama*. 2018;319(3):279-90.
188. Carlsson LMS, Sjöholm K, Jacobson P, Andersson-Assarsson JC, Svensson PA, Taube M, et al. Life Expectancy after Bariatric Surgery in the Swedish Obese Subjects Study. *The New England journal of medicine*. 2020;383(16):1535-43.
189. Tuero C, Valenti V, Rotellar F, Landecho MF, Cienfuegos JA, Frühbeck G. Revisiting the Ghrelin Changes Following Bariatric and Metabolic Surgery. *Obesity surgery*. 2020;30(7):2763-80.
190. Yoshino M, Kayser BD, Yoshino J, Stein RI, Reeds D, Eagon JC, et al. Effects of Diet versus Gastric Bypass on Metabolic Function in Diabetes. *The New England journal of medicine*. 2020;383(8):721-32.
191. Biondi B, Cappola AR, Cooper DS. Subclinical Hypothyroidism: A Review. *Jama*. 2019;322(2):153-60.
192. Pena-Bello L, Pertega-Diaz S, Outeiriño-Blanco E, Garcia-Buela J, Tovar S, Sangiao-Alvarellos S, et al. Effect of oral glucose administration on rebound growth hormone release in normal and obese women: the role of adiposity, insulin sensitivity and ghrelin. *PLoS one*. 2015;10(3):e0121087.
193. Pena-Bello L, Seoane-Pillado T, Sangiao-Alvarellos S, Outeiriño-Blanco E, Varela-Rodriguez B, Juiz-Valiña P, et al. Oral glucose-stimulated growth hormone (GH) test in adult GH deficiency patients and controls: Potential utility of a novel test. *European journal of internal medicine*. 2017;44:55-61.
194. Juiz-Valiña P, Pena-Bello L, Cordido M, Outeiriño-Blanco E, Pértega S, Varela-Rodriguez B, et al. Altered GH-IGF-1 Axis in Severe Obese Subjects is Reversed after Bariatric Surgery-Induced Weight Loss and Related with Low-Grade Chronic Inflammation. *Journal of clinical medicine*. 2020;9(8).
195. Cordido F, Fernandez T, Martinez T, Peñalva A, Peinó R, Casanueva FF, et al. Effect of acute pharmacological reduction of plasma free fatty acids on growth hormone (GH) releasing hormone-induced GH secretion in obese adults with and without hypopituitarism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1998;83(12):4350-4.
196. Valdés S, Maldonado-Araque C, Lago-Sampedro A, Lillo-Muñoz JA, Garcia-Fuentes E, Perez-Valero V, et al. Reference values for TSH may be inadequate to define hypothyroidism in persons with morbid obesity: Di@bet.es study. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2017;25(4):788-93.
197. Rotondi M, Leporati P, La Manna A, Pirali B, Mondello T, Fonte R, et al. Raised serum TSH levels in patients with morbid obesity: is it enough to diagnose subclinical hypothyroidism? *European journal of endocrinology*. 2009;160(3):403-8.
198. Reinehr T, Andler W. Thyroid hormones before and after weight loss in obesity. *Archives of disease in childhood*. 2002;87(4):320-3.
199. Zhang H, Liu W, Han X, Yu H, Zhang P, Jia W. Effect of Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery on Thyroid Hormone Levels in Chinese Patients, Could It Be a Risk for Thyroid Nodules? *Obesity surgery*. 2017;27(10):2619-27.

200. Guan B, Chen Y, Yang J, Yang W, Wang C. Effect of Bariatric Surgery on Thyroid Function in Obese Patients: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Obesity surgery*. 2017;27(12):3292-305.
201. Yang J, Gao Z, Yang W, Zhou X, Lee S, Wang C. Effect of Sleeve Gastrectomy on Thyroid Function in Chinese Euthyroid Obese Patients. *Surgical laparoscopy, endoscopy & percutaneous techniques*. 2017;27(4):e66-e8.
202. Liu G, Liang L, Bray GA, Qi L, Hu FB, Rood J, et al. Thyroid hormones and changes in body weight and metabolic parameters in response to weight loss diets: the POUNDS LOST trial. *International journal of obesity (2005)*. 2017;41(6):878-86.
203. Neves JS, Castro Oliveira S, Souteiro P, Pedro J, Magalhães D, Guerreiro V, et al. Effect of Weight Loss after Bariatric Surgery on Thyroid-Stimulating Hormone Levels in Patients with Morbid Obesity and Normal Thyroid Function. *Obesity surgery*. 2018;28(1):97-103.
204. Dall'Asta C, Paganelli M, Morabito A, Vedani P, Barbieri M, Paolisso G, et al. Weight loss through gastric banding: effects on TSH and thyroid hormones in obese subjects with normal thyroid function. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2010;18(4):854-7.
205. Juiz-Valiña P, Outeiriño-Blanco E, Pértega S, Varela-Rodríguez BM, García-Brao MJ, Mena E, et al. Effect of Weight Loss after Bariatric Surgery on Thyroid-Stimulating Hormone Levels in Euthyroid Patients with Morbid Obesity. *Nutrients*. 2019;11(5).
206. Azran C, Hanhan-Shamshoum N, Irshied T, Ben-Shushan T, Dicker D, Dahan A, et al. Hypothyroidism and levothyroxine therapy following bariatric surgery: a systematic review, meta-analysis, network meta-analysis, and meta-regression. *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery*. 2021;17(6):1206-17.
207. Ylli D, Wartofsky L. Can We Link Thyroid Status, Energy Expenditure, and Body Composition to Management of Subclinical Thyroid Dysfunction? *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2019;104(1):209-12.
208. Endo T, Kobayashi T. Thyroid-stimulating hormone receptor in brown adipose tissue is involved in the regulation of thermogenesis. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2008;295(2):E514-8.
209. Marzullo P, Minocci A, Mele C, Fessehatsion R, Tagliaferri M, Pagano L, et al. The relationship between resting energy expenditure and thyroid hormones in response to short-term weight loss in severe obesity. *PloS one*. 2018;13(10):e0205293.
210. Bétry C, Challan-Belval MA, Bernard A, Charrié A, Draï J, Laville M, et al. Increased TSH in obesity: Evidence for a BMI-independent association with leptin. *Diabetes & metabolism*. 2015;41(3):248-51.
211. Nannipieri M, Cecchetti F, Anselmino M, Camastra S, Niccolini P, Lamacchia M, et al. Expression of thyrotropin and thyroid hormone receptors in adipose tissue of patients with morbid obesity and/or type 2 diabetes: effects of weight loss. *International journal of obesity (2005)*. 2009;33(9):1001-6.
212. Gokosmanoglu F, Aksoy E, Onmez A, Ergenç H, Topkaya S. Thyroid homeostasis after bariatric surgery in obese cases. *Obesity surgery*. 2020;30(1):274-8.
213. Reinehr T, de Sousa G, Andler W. Hyperthyrotropinemia in obese children is reversible after weight loss and is not related to lipids. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2006;91(8):3088-91.
214. Gokosmanoglu F, Aksoy E, Onmez A, Ergenc H, Topkaya S. Thyroid Homeostasis After Bariatric Surgery in Obese Cases. *Obes Surg*. 2020;30(1):274-8.
215. Crujeiras AB, Goyenechea E, Abete I, Lage M, Carreira MC, Martínez JA, et al. Weight regain after a diet-induced loss is predicted by higher baseline leptin and lower ghrelin plasma levels. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010;95(11):5037-44.
216. Yoshihara A, Noh JY, Watanabe N, Iwaku K, Kunii Y, Ohye H, et al. Seasonal Changes in Serum Thyrotropin Concentrations Observed from Big Data Obtained During Six Consecutive Years from 2010 to 2015 at a Single Hospital in Japan. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2018;28(4):429-36.

217. Das G, Taylor PN, Javaid H, Tennant BP, Geen J, Aldridge A, et al. SEASONAL VARIATION OF VITAMIN D AND SERUM THYROTROPIN LEVELS AND ITS RELATIONSHIP IN A EUTHYROID CAUCASIAN POPULATION. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2018;24(1):53-9.
218. Ehrenkranz J, Bach PR, Snow GL, Schneider A, Lee JL, Ilstrup S, et al. Circadian and Circannual Rhythms in Thyroid Hormones: Determining the TSH and Free T4 Reference Intervals Based Upon Time of Day, Age, and Sex. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2015;25(8):954-61.
219. Roelfsema F, Pijl H, Kok P, Endert E, Fliers E, Biermasz NR, et al. Thyrotropin secretion in healthy subjects is robust and independent of age and gender, and only weakly dependent on body mass index. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2014;99(2):570-8.
220. Wartofsky L, Dickey RA. The Evidence for a Narrower Thyrotropin Reference Range Is Compelling. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(9):5483-8.
221. Dickey RA, Wartofsky L, Feld S. Optimal Thyrotropin Level: Normal Ranges and Reference Intervals Are Not Equivalent. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2005;15(9):1035-9.
222. Mullur R, Liu YY, Brent GA. Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiological reviews*. 2014;94(2):355-82.
223. Dumitrescu AM, Refetoff S. The syndromes of reduced sensitivity to thyroid hormone. *Biochimica et biophysica acta*. 2013;1830(7):3987-4003.
224. Ortiga-Carvalho TM, Sidhaye AR, Wondisford FE. Thyroid hormone receptors and resistance to thyroid hormone disorders. *Nature reviews Endocrinology*. 2014;10(10):582-91.
225. Yagi H, Pohlenz J, Hayashi Y, Sakurai A, Refetoff S. Resistance to thyroid hormone caused by two mutant thyroid hormone receptors beta, R243Q and R243W, with marked impairment of function that cannot be explained by altered in vitro 3,5,3'-triiodothyronine binding affinity. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1997;82(5):1608-14.
226. Jostel A, Ryder WD, Shalet SM. The use of thyroid function tests in the diagnosis of hypopituitarism: definition and evaluation of the TSH Index. *Clinical endocrinology*. 2009;71(4):529-34.
227. Laurberg P, Knudsen N, Andersen S, Carlé A, Pedersen IB, Karmisholt J. Thyroid function and obesity. *European thyroid journal*. 2012;1(3):159-67.
228. Laclaustra M, Moreno-Franco B, Lou-Bonafonte JM, Mateo-Gallego R, Casasnovas JA, Guallar-Castillon P, et al. Impaired Sensitivity to Thyroid Hormones Is Associated With Diabetes and Metabolic Syndrome. *Diabetes care*. 2019;42(2):303-10.
229. Bianco AC, Dumitrescu A, Gereben B, Ribeiro MO, Fonseca TL, Fernandes GW, et al. Paradigms of Dynamic Control of Thyroid Hormone Signaling. *Endocrine reviews*. 2019;40(4):1000-47.
230. Castillo M, Freitas BCG, Rosene ML, Drigo RA, Grozovsky R, Maciel RMB, et al. Impaired Metabolic Effects of a Thyroid Hormone Receptor Beta-Selective Agonist in a Mouse Model of Diet-Induced Obesity. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2010;20(5):545-53.
231. Krause C, Grohs M, El Gammal AT, Wolter S, Lehnert H, Mann O, et al. Reduced expression of thyroid hormone receptor β in human nonalcoholic steatohepatitis. *Endocrine connections*. 2018;7(12):1448-56.
232. Anselmo J, Scherberg NH, Dumitrescu AM, Refetoff S. Reduced Sensitivity to Thyroid Hormone as a Transgenerational Epigenetic Marker Transmitted Along the Human Male Line. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2019;29(6):778-82.
233. Kushchayeva YS, Kushchayev SV, Startzell M, Cochran E, Auh S, Dai Y, et al. Thyroid Abnormalities in Patients With Extreme Insulin Resistance Syndromes. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2019;104(6):2216-28.

234. Høgild ML, Bak AM, Pedersen SB, Rungby J, Frystyk J, Møller N, et al. Growth hormone signaling and action in obese versus lean human subjects. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2019;316(2):E333-e44.
235. Glad CAM, Svensson PA, Nystrom FH, Jacobson P, Carlsson LMS, Johannsson G, et al. Expression of GHR and Downstream Signaling Genes in Human Adipose Tissue-Relation to Obesity and Weight Change. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2019;104(5):1459-70.
236. Zhu C, Gao J, Mei F, Lu L, Zhou D, Qu S. Reduction in Thyroid-Stimulating Hormone Correlated with Improved Inflammation Markers in Chinese Patients with Morbid Obesity Undergoing Laparoscopic Sleeve Gastrectomy. *Obesity surgery*. 2019;29(12):3954-65.
237. Neves JS, Souteiro P, Oliveira SC, Pedro J, Magalhães D, Guerreiro V, et al. Preoperative thyroid function and weight loss after bariatric surgery. *International journal of obesity (2005)*. 2019;43(2):432-6.
238. Santini F, Pinchera A, Marsili A, Ceccarini G, Castagna MG, Valeriano R, et al. Lean body mass is a major determinant of levothyroxine dosage in the treatment of thyroid diseases. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(1):124-7.
239. Fallahi P, Ferrari SM, Camastra S, Politti U, Ruffilli I, Vita R, et al. TSH Normalization in Bariatric Surgery Patients After the Switch from L-Thyroxine in Tablet to an Oral Liquid Formulation. *Obesity surgery*. 2017;27(1):78-82.
240. Pedro J, Cunha F, Souteiro P, Neves JS, Guerreiro V, Magalhães D, et al. The Effect of the Bariatric Surgery Type on the Levothyroxine Dose of Morbidly Obese Hypothyroid Patients. *Obesity surgery*. 2018;28(11):3538-43.
241. Gadiraju S, Lee CJ, Cooper DS. Levothyroxine Dosing Following Bariatric Surgery. *Obesity surgery*. 2016;26(10):2538-42.
242. Ojomo KA, Schneider DF, Reiher AE, Lai N, Schaefer S, Chen H, et al. Using body mass index to predict optimal thyroid dosing after thyroidectomy. *Journal of the American College of Surgeons*. 2013;216(3):454-60.
243. Papoian V, Ylli D, Felger EA, Wartofsky L, Rosen JE. Evaluation of Thyroid Hormone Replacement Dosing in Overweight and Obese Patients After a Thyroidectomy. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2019;29(11):1558-62.
244. Andari Sawaya R, Jaffe J, Friedenber L, K Friedenber F. Vitamin, mineral, and drug absorption following bariatric surgery. *Current drug metabolism*. 2012;13(9):1345-55.
245. Smith A, Henriksen B, Cohen A. Pharmacokinetic considerations in Roux-en-Y gastric bypass patients. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*. 2011;68(23):2241-7.
246. Rubio IG, Galvão AL, Santo MA, Zanini AC, Medeiros-Neto G. Levothyroxine absorption in morbidly obese patients before and after Roux-En-Y gastric bypass (RYGB) surgery. *Obesity surgery*. 2012;22(2):253-8.
247. Michalaki MA, Gkotsina MI, Mamali I, Markantes GK, Faltaka A, Kalfarentzos F, et al. Impaired pharmacokinetics of levothyroxine in severely obese volunteers. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2011;21(5):477-81.
248. Liwanpo L, Hershman JM. Conditions and drugs interfering with thyroxine absorption. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2009;23(6):781-92.
249. Padwal R, Brocks D, Sharma A. A systematic review of drug absorption following bariatric surgery and its theoretical implications. *obesity reviews*. 2010;11(1):41-50.
250. AZIZI F, BELUR R, ALBANO J. Malabsorption of thyroid hormones after jejunoileal bypass for obesity. *Annals of internal medicine*. 1979;90(6):941-2.
251. Bevan J, Munro J. Thyroxine malabsorption following intestinal bypass surgery. *International journal of obesity*. 1986;10(3):245-6.
252. Topliss D, Wright J, Volpe R. Increased requirement for thyroid hormone after a jejunoileal bypass operation. *Canadian Medical Association Journal*. 1980;123(8):765.

253. Stone E, Leiter L, Lambert J, Silverberg J, Jeejeebhoy K, Burrow G. L-thyroxine absorption in patients with short bowel. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1984;59(1):139-41.
254. Richou M, Gilly O, Taillard V, Paul De Brauwere D, Donici I, Guedj AM. Levothyroxine dose adjustment in hypothyroid patients following gastric sleeve surgery. *Annales d'endocrinologie*. 2020;81(5):500-6.
255. Rudnicki Y, Slavin M, Keidar A, Kent I, Berkovich L, Tiomkin V, et al. The effect of bariatric surgery on hypothyroidism: Sleeve gastrectomy versus gastric bypass. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2018;14(9):1297-303.
256. Aggarwal S, Modi S, Jose T. Laparoscopic sleeve gastrectomy leads to reduction in thyroxine requirement in morbidly obese patients with hypothyroidism. *World journal of surgery*. 2014;38(10):2628-31.
257. Zendel A, Abu-Ghanem Y, Dux J, Mor E, Zippel D, Goitein D. The Impact of Bariatric Surgery on Thyroid Function and Medication Use in Patients with Hypothyroidism. *Obesity surgery*. 2017;27(8):2000-4.
258. Almunif DS, Bamehriz F, Althuwaini S, Almigbal TH, Batais MA. The Effect of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy on Serum Thyroid-Stimulating Hormone Levels in Obese Patients with Overt and Subclinical Hypothyroidism: a 7-Year Retrospective Study. *Obesity surgery*. 2020;30(4):1491-7.
259. Fierabracci P, Martinelli S, Tamberi A, Piaggi P, Basolo A, Pelosini C, et al. Weight Loss and Variation of Levothyroxine Requirements in Hypothyroid Obese Patients After Bariatric Surgery. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2016;26(4):499-503.
260. Gkotsina M, Michalaki M, Mamali I, Markantes G, Sakellaropoulos GC, Kalfarentzos F, et al. Improved levothyroxine pharmacokinetics after bariatric surgery. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2013;23(4):414-9.
261. Quercia I, Dutia R, Kotler D, Belsley S, Laferrère B. Gastrointestinal changes after bariatric surgery. *Diabetes & metabolism*. 2014;40(2):87-94.
262. Smith A, Henriksen B, Cohen A. Pharmacokinetic considerations in Roux-en-Y gastric bypass patients. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2011;68(23):2241-7.
263. Isidro ML, Penín MA, Nemiña R, Cordido F. Metformin reduces thyrotropin levels in obese, diabetic women with primary hypothyroidism on thyroxine replacement therapy. *Endocrine*. 2007;32(1):79-82.
264. Virili C, Antonelli A, Santaguida MG, Benvenga S, Centanni M. Gastrointestinal malabsorption of thyroxine. *Endocrine reviews*. 2019;40(1):118-36.
265. Muraca E, Ciardullo S, Oltolini A, Zerbini F, Bianconi E, Perra S, et al. Resting Energy Expenditure in Obese Women with Primary Hypothyroidism and Appropriate Levothyroxine Replacement Therapy. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2020;105(4).
266. Mele C, Tagliaferri MA, Pagano L, Soranna D, Scacchi M, Aimaretti G, et al. Levothyroxine Replacement in Obese Adults: The Role of Metabolic Variables and Aging on Thyroid Testing Abnormalities. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2019;104(12):6265-74.



La Dra. Susana Sangiao Alvarellos, Titular de Universidad del Área de Fisiología del Departamento de Fisioterapia, Medicina y Ciencias Biomédicas de la Universidade da Coruña,

CERTIFICA que

Dña. María Cordido Carro, Licenciada en Medicina por la Universidad San Pablo-CEU, ha realizado bajo su dirección la tesis doctoral, titulada: “Efecto de la pérdida de peso inducida por la cirugía bariátrica sobre la función tiroidea”. Estimando que dicho trabajo se encuentra concluido y en condiciones de ser presentando públicamente para optar al grado de doctor.

Y para que así conste, firman la presente en A Coruña, a 9 de Mayo de 2023.

Fdo.: Dra. Susana Sangiao Alvarellos

Fdo.: Dña. María Cordido Carro