

25-OH-vitamina D y reversión de comorbilidades metabólicas asociadas a la obesidad tras la cirugía bariátrica

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2022000100005>

León S^{1,2}, Alcántara Laguna M^{1,2}, Molina Puerta MJ^{1,2}, Gálvez Morenos MA^{1,2}, Herrera-Martínez AD^{1,2}

1 Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba (España)

2 Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (España)

Fecha de recepción: 28/03/2021 - Fecha de aceptación: 02/12/2021

Resumen

Introducción: La obesidad es un problema de salud pública en el que se producen defectos en el sistema endocrino generando en consecuencia enfermedades metabólicas. La cirugía bariátrica (CB) ha demostrado mayor eficacia en la pérdida de peso y reversión de las comorbilidades (especialmente inflamatorio y metabólico). Los mecanismos subyacentes relacionados con la reversión de comorbilidades son aún poco conocidos. Los pacientes sometidos a CB reciben de forma rutinaria suplementos de vitamina D, por lo que su papel en la reversión de comorbilidades puede ser relevante.

Objetivos: Determinar la relación entre los niveles de 25-OH-vitamina D, la prevalencia de comorbilidades metabólicas antes de la CB y 6 meses tras la misma.

Resultados: Se evaluaron 328 pacientes, los cuales mostraron pérdida significativa de peso y masa magra a los 6 meses de la CB. Los niveles séricos de 25-OH-vitamina D se incrementaron de forma paralela a un aumento en la suplementación, sin embargo, no se observaron correlaciones con la presencia de comorbilidades metabólicas basales ni a los 6 meses de la CB. Los niveles séricos de 25-OH-vitamina D se correlacionaron con algunos parámetros de la composición corporal de forma independiente a la reversión de las comorbilidades.

Conclusiones: La CB se asoció a mejoría significativa de comorbilidades metabólicas en los pacientes estudiados de forma independiente a los niveles séricos de 25-OH-vitamina D.

Palabras clave: vitamina D, obesidad, comorbilidades metabólicas, reversión.

INTRODUCCIÓN

La obesidad es una enfermedad metabólica crónica con una incidencia creciente y que está asociada al desarrollo de múltiples comorbilidades metabólicas y mecánicas, también se ha asociado a una mayor incidencia de tumores, peor evolución de enfermedades autoinmunes (SEEDO/WHO)^{1,2} y a un incremento en la mortalidad por todas las causas^{3,4}. Según datos del Ministerio de Sanidad, la prevalencia de obesidad en la población adulta española (25-65 años) es del 14,5% (17,5% en mujeres; 13,2% en varones), con un aumento creciente paralelo a la edad de las personas (21,6% y 33,6% en mujeres y hombres mayores de 65 años respectivamente). Esta situación es un problema de salud pública, no sólo por su prevalencia, también por el aumento de morbi-mortalidad, el envejecimiento acelerado, los costes económicos y las implicaciones sociales asociadas^{5,6}.

Hasta la fecha, el tratamiento médico intensivo y las modificaciones en el estilo de vida en enfermos obesos no han demostrado una disminución significativa en el desarrollo de complicaciones durante el seguimiento (10-20 años)⁷⁻⁹. En cambio, la cirugía bariátrica (CB) es una intervención que conlleva una importante pérdida de peso (25-58% a los 10 años), asociado a una importante mejoría en comorbilidades relacionadas directa e indirectamente con la enfermedad^{7,10}. Adicionalmente, la CB reduce el riesgo de mortalidad en un 51%¹⁰. Diferentes meta-análisis sugieren reducciones de mortalidad cardiovascular (OR: 0,58, 95% CI, 0,46-0,73), mortalidad por todas las causas (OR: 0,70, 95% CI, 0,59-0,84) y aumento en la expectativa de vida de hasta 7 años en pacientes con enfermedad cardiovascular subyacente¹¹.



Por otro lado, los niveles de 25-OH-vitamina D se han relacionado estrechamente con el desarrollo de enfermedad cardiovascular, específicamente, su déficit se ha asociado con mayor mortalidad cardiovascular y por todas las causas¹². Después de la CB, existe reversión significativa de las comorbilidades metabólicas, así como reducción del riesgo cardiovascular y la mortalidad por todas las causas en esta población^{10,13,14}. Asimismo, el uso de suplementos de vitamina D se realiza de forma sistemática durante el seguimiento de pacientes sometidos a CB^{15,16}; en este sentido, se desconoce si esta suplementación puede modular la respuesta inflamatoria post-CB y que podría estar relacionada con la mejoría de comorbilidades en este grupo de pacientes.

En este contexto se plantea analizar los niveles de 25-OH-vitamina D en pacientes con obesidad sometidos a CB y su relación con la reversión de comorbilidades metabólicas 6 meses tras la misma.

PACIENTES Y MÉTODOS

Pacientes

Se analizaron las variables clínicas de 328 pacientes sometidos a CB en el Hospital Reina Sofía de Córdoba. Este estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética, cuyo protocolo se diseñó de acuerdo con la Declaración de Helsinki y con las directrices nacionales e internacionales de investigación biomédica. Cada individuo firmó un consentimiento informado por escrito antes de la inclusión. La inclusión se realizó de forma consecutiva a todos los pacientes que se operaron y que voluntariamente decidieron participar en el estudio. La cirugía bariátrica en

nuestro centro se realiza en hombres y mujeres entre 18 y 65 años con IMC >40 Kg/m² o IMC >35 Kg/m² y al menos una comorbilidad metabólica, mecánica o psicológica que lo indique, tal y como lo establecen las guías de práctica clínica¹⁷⁻²⁰. Se realizó un seguimiento durante 6 meses siguiendo el protocolo de nuestro hospital y que se basa en guías internacionales de práctica clínica. Para ese control fueron incluidos 260 pacientes de los evaluados inicialmente. Las características clínicas generales de los pacientes incluidos se resumen en la tabla 1.

Los pacientes fueron tratados de acuerdo con las guías clínicas disponibles^{15,17,19,21}, asimismo se realizó una valoración antropométrica, con bioimpedanciometría (impedanciometro multifrecuencia TANITA MC-780MA) y analítica. La determinación de 25-OH-vitamina D se realizó mediante quimioluminiscencia con éster de acridinio, con captura de estreptavidina-biotina. La presencia y desaparición de las comorbilidades metabólicas se determinó como parte de la historia clínica en la valoración del paciente, y se confirmó mediante analítica o determinación de la tensión arterial en la consulta.

Análisis estadístico

Se utilizaron pruebas de U-Mann Whitney para evaluar asociaciones clínicas. Se utilizó la prueba de xi cuadrado para comparar datos categóricos, así como pruebas de Kruskal-wallis y ANOVA para comparaciones múltiples. Los análisis estadísticos se realizaron utilizando el software estadístico SPSS versión 20 y Graph Pad Prism versión 7. Los gráficos y las tablas presentan los datos expresados como media ± desviación standard o mediana

Tabla 1. Características de la población basal y a los 6 meses de la cirugía

Característica	Basal (n=328)	Post-CB (6 meses)	p
Edad	47,54 ± 9,78		
Sexo			
Femenino (%)	65,7		
Masculino (%)	34,3		
Comorbilidades metabólicas (%)	62,7	53,3	0,004
IMC (Kg/m ²)	47,5 ± 6,63	34,14 ± 5,55	<0,001
Masa grasa (Kg)	59,09 ± 16,49	31,67 ± 11,86	<0,001
Masa magra (Kg)	58,29 ± 12,46	58,29 ± 2,45	0,639
Perímetro abdominal (cm)	131,18 ± 15,26	110,7 ± 14,80	<0,001
25-OH-vitamina D (ng/dl)	16,43 ± 9,95	30,08 ± 12,86	<0,001
Suplementación con calcifediol (%)	26,2	93,8 (16/260)	<0,001
Dosis de suplementación			
Calcifediol 0,266 mg cada 30 días	5,2 (17/328)	31,2 (81/260)	
Calcifediol 0,266 mg cada 21 días	4,9 (16/328)	33,8 (88/260)	
Calcifediol 0,266 mg cada 15 días	12,8 (42/328)	23,8 (62/260)	
Calcifediol 0,266 mg cada 10 días	2,4 (8/328)	0,8 (2/260)	
Calcifediol 0,266 mg cada 7 días	1,2 (4/328)	3,1 (8/260)	

± rango intercuartílico. Las proporciones se expresaron en porcentaje. En todos los análisis, los valores de $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos.

RESULTADOS

Los 328 pacientes intervenidos presentaron una disminución significativa en la presencia de comorbilidades metabólicas al sexto mes de la cirugía, en paralelo la disminución del IMC y masa grasa, pero no de la masa magra (figura 1A; tabla 1). Sólo el 26,2% de los pacientes recibían suplementación con calcifediol antes de la cirugía, este porcentaje aumenta a 93,8% a los 6 meses de la cirugía (tabla 1). Se evaluó la presencia de hipertensión arterial (HTA), dislipemia (DLP) y diabetes mellitus tipo 2 (DM2) como comorbilidades metabólicas, las cuales descendieron de un 62,7% a un 53,3% (tabla 1). La suplementación al alta de la CB y a los 6 meses fue significativamente mayor, al igual que el porcentaje y el número absoluto de pacientes con aumento en el intervalo de dosis (figura 1B).

Los niveles de 25-OH-vitamina D basales no mostraron diferencias entre pacientes con o sin comorbilidades metabólicas (figura 2A), ambos grupos aumentaron sus niveles séricos de forma paralela (figura 2B) y los valores no afectaron la presencia o no de comorbilidades metabólicas al sexto mes de la CB (figura 2C). Al analizar las comorbilidades metabólicas por separado, no se observaron diferencias entre su presencia y los niveles de 25-OH-vitamina D basal (figuras 2 D-F); los pacientes con HTA presentaron niveles significativamente mayores de 25-OH-vitamina D a los 6 meses (figura 2H) mientras que en los pacientes con DM2 el incremento fue no significativo (figura 2G); los pacientes con DLP mostraron una tendencia que no alcanzó la significancia estadística (figura 2I).

Desde el punto de vista antropométrico, el IMC basal junto la masa grasa se correlacionaron negativamente con los niveles séricos de 25-OH-vitamina D, mientras que estos valores se correlacionaron positivamente con la masa magra basal y a los 6 meses de la CB. Por su parte, la determinación de 25-OH-vitamina D a los 6 meses solo se correlacionó negativamente con el perímetro abdominal pre-cirugía y el peso tras la CB (figura 3).

DISCUSIÓN

Se presenta este estudio en el que se analizan posibles asociaciones entre los niveles de 25-OH-vitamina D y la reversión de comorbilidades metabólicas tras la cirugía bariátrica en una cohorte extensa de pacientes sometidos a este procedimiento. El objetivo es determinar la relación entre los niveles de 25-OH-vitamina D, la prevalencia de comorbilidades metabólicas antes de la CB y 6 meses tras la misma.

La vitamina D se ha asociado con un riesgo aumentado del desarrollo de DM2, HTA, infarto al miocardio, enfermedad arterial periférica, algunos tipos de cáncer, enfermedades autoinmunes e inflamatorias e incluso con aumento de la mortalidad²². Además tiene un rol esencial en la homeostasis y mecanismos de secreción de insulina²³. Tras la CB se producen numerosos efectos en el metabolismo mineral y óseo, incluyendo déficit de calcio y/o vitamina D, hipoparatiroidismo secundario y pérdida de masa ósea²⁴⁻²⁷. Los cambios en su metabolismo parecen estar influenciados en primer lugar por anomalías en el metabolismo óseo previo a la cirugía (relacionados con la obesidad mórbida), y posteriormente con cambios en hormonas calciotrópicas tras la CB y la malabsorción de nutrientes. También se desconoce si a largo plazo, estos cambios persisten o se estabilizan tras la adaptación del organismo al nuevo peso, secreción hormonal y hábitos ambientales²⁸.

Asimismo, los niveles de calcidiol se ha relacionado con modulación de la respuesta inflamatoria en diferentes enfermedades, condicionando la evolución y el pronóstico de las mismas²⁹. En este contexto, los mecanismos subyacentes a la mejoría de las comorbilidades son dependientes e independientes del porcentaje de peso perdido^{30,31}, y en gran medida se relacionan con la mejoría de la resistencia en la insulina y la mejoría en el funcionamiento de la célula β -pancreática³². Se ha descrito que la vitamina D mejora la sensibilidad a la insulina y disminuye el riesgo de aparición de diabetes, por lo que podría tener un efecto aditivo (o esencial) en la reversión de comorbilidades³³. Sin embargo, en nuestra cohorte, no se observaron cambios significativos en la evolución de las comorbilidades metabólicas de los pacientes evaluados. Esto puede explicarse por el tiempo de seguimiento de los pacientes, considerando que, si no hay re-ganancia de peso, se esperaría una mayor reversión de comorbilidades en estos pacientes.

Figura 1. Cambios clínicos tras la CB. A) evolución de los cambios antropométricos a los 6 meses de la CB; B) intervalo de prescripción de suplementación con calcifediol tras 6 meses de la CB

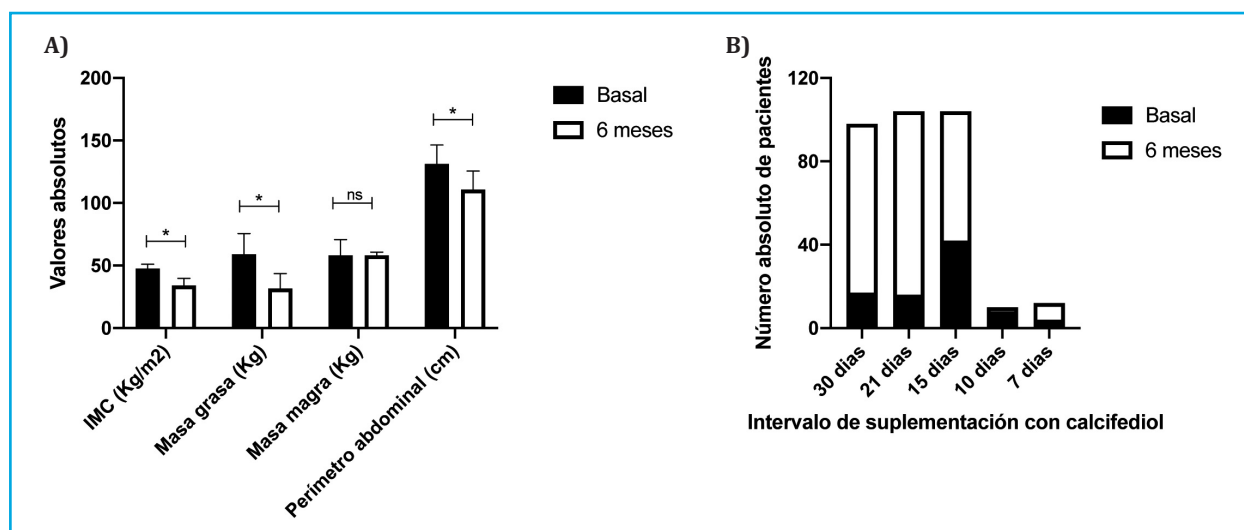
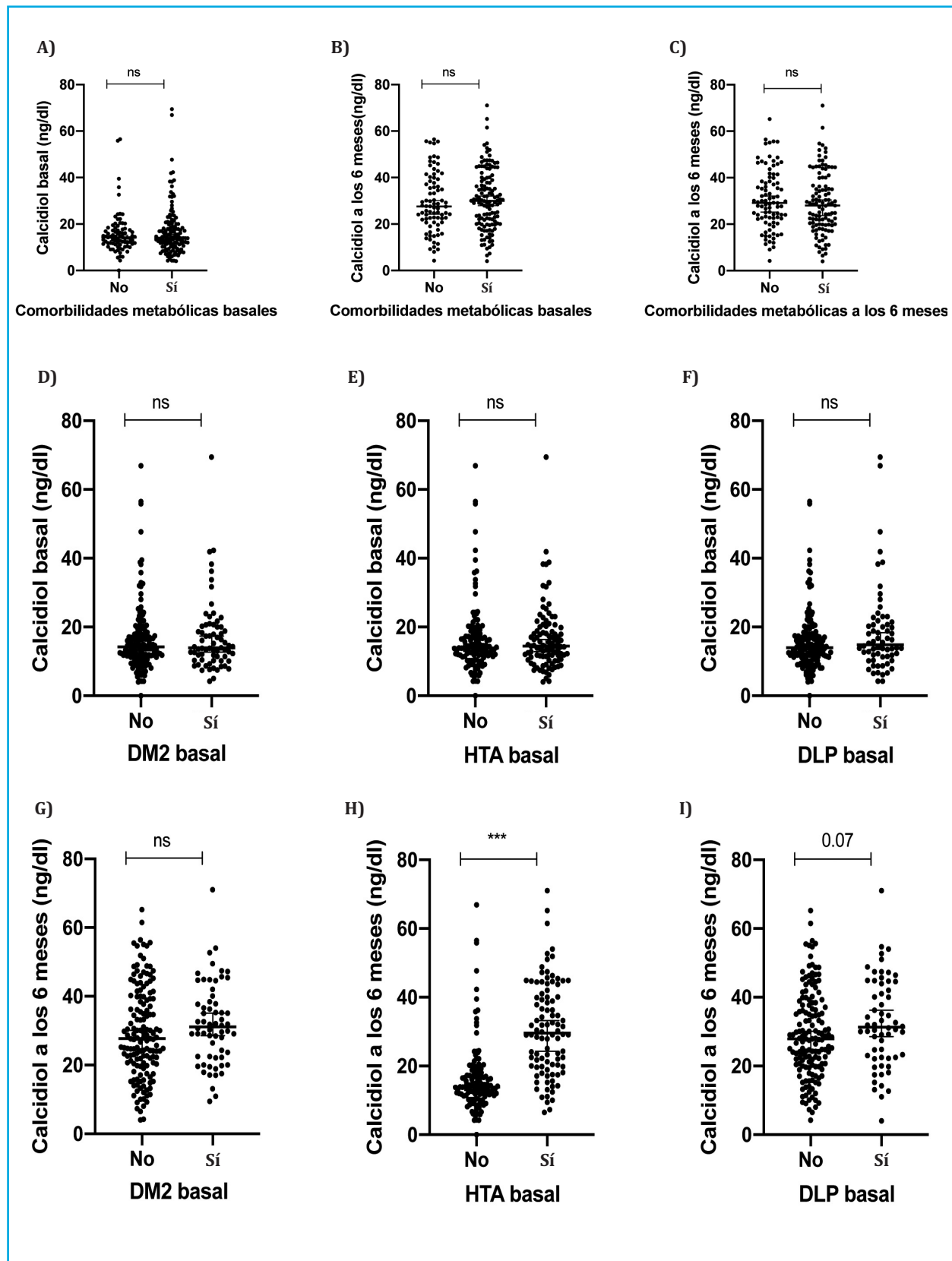


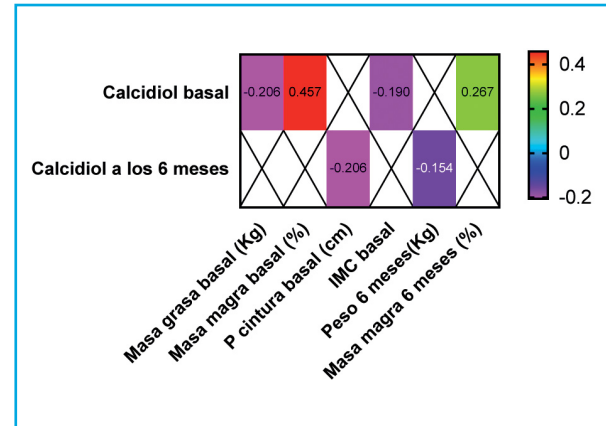
Figura 2. Asociación entre comorbilidades metabólicas y niveles séricos de 25-OH vitamina D (calcidiol). A) comorbilidades metabólicas y calcidiol basal; B) comorbilidades metabólicas y calcidiol a los 6 meses; C) comorbilidades metabólicas y calcidiol a los 6 meses de la CB; D) presencia de DM2 basal y niveles de calcidiol basal; E) presencia de HTA basal y niveles de calcidiol basal; F) presencia de DLP basal y niveles de calcidiol basal; G) presencia de DM2 basal y niveles de calcidiol a los 6 meses; H) presencia de HTA basal y niveles de calcidiol a los 6 meses; I) presencia de DLP basal y niveles de calcidiol a los 6 meses



Por otro lado, el déficit de vitamina D es más común en pacientes obesos, en este sentido se han postulado diferentes mecanismos que incluye una menor ingesta dietética, menor síntesis cutánea, absorción intestinal disminuida y alteración en su metabolismo³⁴. También existen hipótesis sobre el “secuestro” de 25-OH-vitamina D por parte del tejido adiposo, acompañado de una menor activación hepática de la misma por disminución en la actividad de 25-hidroxilasa^{35,36}. Los mecanismos específicos, sin embargo, no se conocen y se encuentran aún en estudio. En nuestra cohorte, los niveles séricos de 25-OH-vitamina D se correlacionaron negativamente solo de forma basal con la masa grasa, y en contraste, se correlacionaron positivamente con la masa magra tanto antes como a los 6 meses de la cirugía.

Entre las fortalezas de este estudio se encuentra el número de pacientes incluidos, así como la disponibilidad de bioimpedanciometría en todos ellos; asimismo, la técnica de determinación de 25-OH-vitamina D y el hecho de tratarse de un estudio prospectivo a 6 meses. Sin embargo, como limitaciones es importante señalar el tiempo de evolución, el cual es limitado a 6 meses y que, para el momento del análisis, solo 260 de los pacientes incluidos inicialmente habían sido evaluados. Si se continúa el seguimiento de estos pacientes, una evolución a más largo plazo de las comorbilidades y el comportamiento/adherencia de la suplementación puede dar información adicional y con mayor especificidad. Finalmente, en este estudio se observan asociaciones que no demuestran una relación causal directa.

Figura 3. Correlaciones entre parámetros antropométricos y niveles séricos de 25-OH vitamina D (calcidiol) de forma basal y a los 6 meses de la CB. Sólo se representan correlaciones estadísticamente significativas ($p < 0,05$)



En conclusión, en nuestra cohorte no se observó relación entre los niveles séricos de 25-OH-vitamina D, la presencia o evolución de comorbilidades metabólicas, pero sí con la composición corporal de los individuos evaluados.

Agradecimiento: beca FEIOMM 2019.



Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Lobstein T, Jackson-Leach R, Moodie ML, Hall KD, Gortmaker SL, Swinburn BA, et al. Child and adolescent obesity: part of a bigger picture. *Lancet*. 2015;385(9986):2510-20.
2. Smith KB, Smith MS. Obesity Statistics. *Prim Care*. 2016;43(1):121-35, ix.
3. Naser KA, Gruber A, Thomson GA. The emerging pandemic of obesity and diabetes: are we doing enough to prevent a disaster? *Int J Clin Pract*. 2006;60(9):1093-7.
4. Abdelaal M, le Roux CW, Docherty NG. Morbidity and mortality associated with obesity. *Ann Transl Med*. 2017; 5(7):161.
5. Gallagher D, Heymsfield SB, Heo M, Jebb SA, Murgatroyd PR, Sakamoto Y. Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. *Am J Clin Nutr*. 2000;72(3):694-701.
6. Tsai AG, Williamson DF, Glick HA. Direct medical cost of overweight and obesity in the USA: a quantitative systematic review. *Obes Rev*. 2011;12(1):50-61.
7. Sjostrom L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial - a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med*. 2013;273(3):219-34.
8. Uusitupa M, Peltonen M, Lindstrom J, Aunola S, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukaanniemi S, et al. Ten-year mortality and cardiovascular morbidity in the Finnish Diabetes Prevention Study-secondary analysis of the randomized trial. *PLoS One*. 2009;4(5):e5656.
9. Li G, Zhang P, Wang J, Gregg EW, Yang W, Gong Q, et al. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. *Lancet*. 2008;371(9626):1783-9.
10. Adams TD, Davidson LE, Litwin SE, Kolotkin RL, LaMonte MJ, Pendleton RC, et al. Health benefits of gastric bypass surgery after 6 years. *JAMA*. 2012;308(11):1122-31.
11. 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. *Int J Cardiol*. 2014;173(1):20-8.
12. Kheiri B, Abdalla A, Osman M, Ahmed S, Hassan M, Bachuwa G. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular diseases: a narrative review. *Clin Hypertens*. 2018;24:9.
13. Benraouane F, Litwin SE. Reductions in cardiovascular risk after bariatric surgery. *Curr Opin Cardiol*. 2011;26(6):555-61.
14. Lent MR, Benotti PN, Mirshahi T, Gerhard GS, Strodel WE, Petrick AT, et al. All-Cause and Specific-Cause Mortality Risk After Roux-en-Y Gastric Bypass in Patients With and Without Diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(10): 1379-85.
15. Fried M, Yumuk V, Oppert JM, Scopinaro N, Torres A, Weiner R, et al. [Interdisciplinary European guidelines on metabolic and bariatric surgery]. *Rozhl Chir*. 2014;93(7):366-78.
16. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, Schindler K, Busetto L, Micic D, et al. European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obes Facts*. 2015;8(6):402-24.
17. Thorell A, MacCormick AD, Awad S, Reynolds N, Roulin D, Demartines N, et al. Guidelines for Perioperative Care in Bariatric Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations. *World J Surg*. 2016;40(9): 2065-83.
18. O'Kane M, Parretti HM, Pinkney J, Welbourn R, Hughes CA, Mok J, et al. British Obesity and Metabolic Surgery Society Guidelines on perioperative and postoperative biochemical monitoring and micronutrient replacement for patients undergoing bariatric surgery-2020 update. *Obes Rev*. 2020;21(11):e13087.
19. Jastrzebska-Mierzynska M, Ostrowska L, Wasiluk D, Konarzewska-Duchnowska E. Dietetic recommendations after bariatric procedures in the light of the new guidelines regarding metabolic and bariatric surgery. *Rocz Panstw Zakl Hig*. 2015;66(1):13-9.
20. Fried M, Yumuk V, Oppert JM, Scopinaro N, Torres A, Weiner R, et al. Interdisciplinary European guidelines on metabolic and bariatric surgery. *Obes Surg*. 2014;24(1):42-55.
21. Rubio M.A MnC, Vidal O., Larrad A, Salas-Salvador J, Pujol J, Díez I, Moreno B. Documento de consenso sobre cirugía bariátrica. *Rev Esp Obes* 2004. 2004;4:223-49.
22. Reis AF, Hauache OM, Velho G. Vitamin D endocrine system and the genetic susceptibility to diabetes, obesity and vascular disease. A review of evidence. *Diabetes Metab*. 2005;31(4 Pt 1):318-25.
23. Hypponen E, Power C. Vitamin D status and glucose homeostasis in the 1958 British birth cohort: the role of obesity. *Diabetes Care*. 2006;29(10): 2244-6.
24. Coates PS, Fernstrom JD, Fernstrom MH, Schauer PR, Greenspan SL. Gastric bypass surgery for morbid obesity leads to an increase in bone turnover and a decrease in bone mass. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(3):1061-5.
25. Nogues X, Goday A, Pena MJ, Benaiges D, de Ramon M, Crous X, et al. [Bone mass loss after sleeve gastrectomy: a prospective comparative study with gastric bypass]. *Cir Esp*. 2010;88(2):103-9.
26. Hutter MM, Schirmer BD, Jones DB, Ko CY, Cohen ME, Merkow RP, et al. First report from the American College of Surgeons Bariatric Surgery Center Network: laparoscopic sleeve gastrectomy has morbidity and effectiveness positioned between the band and the bypass. *Ann Surg*. 2011;254(3):410-20; discussion 20-2.
27. Stein EM, Carrelli A, Young P, Bucovsky M, Zhang C, Schrope B, et al. Bariatric surgery results in cortical bone loss. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(2): 541-9.
28. Stein EM, Silverberg SJ. Bone loss after bariatric surgery: causes, consequences, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(2):165-74.
29. Querfeld U. Vitamin D and inflammation. *Pediatr Nephrol*. 2013;28(4):605-10.
30. Taylor R. Type 2 diabetes: etiology and reversibility. *Diabetes Care*. 2013;36(4):1047-55.
31. Holst JJ. Postprandial insulin secretion after gastric bypass surgery: the role of glucagon-like peptide 1. *Diabetes*. 2011;60(9):2203-5.
32. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*. 2006;444(7121):840-6.
33. Niroomand M, Fotouhi A, Irannejad N, Hosseinpanah F. Does high-dose vitamin D supplementation impact insulin resistance and risk of development of diabetes in patients with pre-diabetes? A double-blind randomized clinical trial. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;148:1-9.
34. Vanlint S. Vitamin D and obesity. *Nutrients*. 2013;5(3):949-56.
35. Roizen JD, Long C, Casella A, O'Lear L, Caplan I, Lai M, et al. Obesity Decreases Hepatic 25-Hydroxylase Activity Causing Low Serum 25-Hydroxyvitamin D. *J Bone Miner Res*. 2019;34(6): 1068-73.
36. Blum M, Dolnikowski G, Seyoum E, Harris SS, Booth SL, Peterson J, et al. Vitamin D(3) in fat tissue. *Endocrine*. 2008;33(1):90-4.