



Universitat de Lleida

Vasa vasorum adventicials en pacients amb obesitat mòrbida: efecte de la cirurgia bariàtrica i relació amb la hipòxia nocturna

Ferran Rius Riu

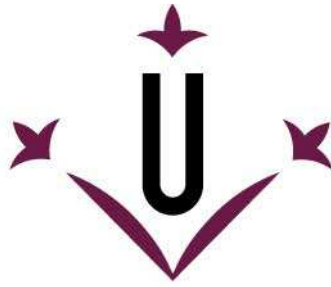
<http://hdl.handle.net/10803/462135>



Vasa vasorum adventicials en pacients amb obesitat mòrbida: efecte de la cirurgia bariàtrica i relació amb la hipòxia nocturna està subjecte a una llicència de [Reconeixement-NoComercial-CompartirIgual 4.0 No adaptada de Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

Les publicacions incloses en la tesi no estan subjectes a aquesta llicència i es mantenen sota les condicions originals.

(c) 2017, Ferran Rius Riu



Universitat de Lleida

TESI DOCTORAL

***VASA VASORUM* ADVENTICIALS EN
PACIENTS AMB OBESITAT MÒRBIDA:
EFECTE DE LA CIRURGIA BARIÀTRICA I
RELACIÓ AMB LA HIPÒXIA NOCTURNA**

Ferran Rius Riu

Memòria presentada per optar al grau de Doctor per la Universitat de Lleida
Programa de Doctorat en Salut

Director
Dr. Albert Lecube Torelló

2017

Dedicat a la meva mare, sé que li hauria fet molta il·lusió poder veure'm acabar aquest treball.

AGRAÏMENTS

A l'Albert Lecube, director d'aquesta tesi i cap del servei d'Endocrinologia i Nutrició de l'Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida. D'ell va ser la idea de la tesi i sense la seva dedicació en la redacció i revisió del text m'hauria estat impossible presentar-la.

A la meua esposa Esther, i al Ferran i el Marc, els meus fills. Ells em donen la força per seguir treballant. Gràcies també per la comprensió per les hores que he hagut de dedicar a l'elaboració d'aquest treball, especialment les darreres setmanes.

Al meu pare Ferran. La meua vocació per la medicina em ve d'ell. Sé que està molt satisfet per la presentació d'aquesta tesi i que espera amb il·lusió el dia de la seva defensa per poder assistir-hi.

Als companys del servei d'Endocrinologia i Nutrició de l'Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida, facultatius, infermeria, auxiliars i administratius, presents i passats. Tenir-los com a companys de feina ha estat un privilegi i la seva col·laboració directa o indirecta m'ha ajudat moltíssim per poder acabar aquesta tesi. Voldria destacar especialment la feina de la Liliana Gutiérrez, de la Carolina López i de l'Enric Sánchez en aspectes fonamentals del treball que hi ha darrera d'aquesta tesi.

A tot el personal de la UDETMA, sense la feina del seu gabinet hauria estat impossible de fer les exploracions que fonamenten la major part de la tesi. La col·laboració que sempre he trobat a l'Àngels Betriu, la Virtudes Maria i la Teresa Vidal ho ha fet tot molt fàcil.

A l'Anna Sanmartí i a la resta del servei d'Endocrinologia i Nutrició de l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol de Badalona dels anys 1990-1993. Gràcies a ells vaig començar a aprendre i exercir la meua especialitat.

Al Dídac Mauricio, primer cap del nostre servei d'Endocrinologia i Nutrició des de 2006 a 2013. Sense l'impuls que va saber donar al nostre servei difícilment m'hauria plantejat mai reprendre el projecte de fer una tesi doctoral.

A tots els pacients i controls sans que van consentir de forma voluntària i desinteressada a realitzar-se les exploracions relacionades amb aquesta tesi. Si algú ha estat totalment imprescindible per poder-la fer són ells.

ÍNDEX

Índex

AGRAÏMENTS.....	5
ÍNDEX.....	7
ABREVIATURES (per ordre alfabètic).....	13
RESUM.....	15
RESUMEN	17
SUMMARY	19
1.- INTRODUCCIÓ	21
1.1- OBESITAT, RISC CARDIOVASCULAR I EFECTES DE LA CIRURGIA BARIÀTRICA	21
1.1.1.- El problema que suposa l'obesitat com a malaltia	21
1.1.2.- Mecanismes etiopatogènics de l'obesitat	21
1.1.3.- Classificació i mesura de l'obesitat	22
1.1.4.- Teixit adipós blanc, beix i marró, sense oblidar el perivascular.....	23
1.1.5.- Malaltia cardiovascular i d'altres comorbiditats associades a l'obesitat.....	24
1.1.6.- Abordatge terapèutic de l'obesitat.....	25
1.1.7.- Tractament farmacològic de l'obesitat	25
1.1.8.- Tractament quirúrgic de l'obesitat: la cirurgia bariàtrica	26
1.1.9.- Efectes de la cirurgia bariàtrica sobre el pes	28
1.1.10.- Efectes de la cirurgia bariàtrica sobre les complicacions metabòliques	29
1.1.11.- Cirurgia bariàtrica i disminució de mortalitat	29
1.2.- IMPORTÀNCIA DE L'ESTUDI DE L'ARTERIOESCLEROSI SUBCLÍNICA	30
1.2.1.- Arterioesclerosi i risc cardiovascular	30

1.2.2.- L'arterioesclerosi subclínica	30
1.2.3.- El complex íntima-mitja arterial.....	31
1.2.4.- La densitat dels <i>vasa vasorum</i> adventicials	31
1.2.5.- Els <i>vasa vasorum</i> en l'origen de l'arterioesclerosi.....	32
1.2.6.- Com es poden visualitzar els <i>vasa vasorum</i> ? Experiència prèvia	33
1.2.7.- Reversibilitat de les lesions arterioescleroses	33
1.3.- SÍNDROME D'APNEES-HIPOAPNEES DEL SON I RISC CARDIOVASCULAR.....	35
1.3.1.- Síndrome d'apnees-hipoapnees del son.....	35
1.3.2.- Obesitat i prevalença de la síndrome d'apnees-hipoapnees del son	35
1.3.3.- Mecanismes pels quals l'obesitat afavoreix l'aparició de la síndrome d'apnees-hipoapnees del son	35
1.3.4.- Conseqüències més enllà de la somnolència diürna excessiva	36
1.3.5.- Polisomnografia o poligrafia cardiorespiratòria?	37
2.- HIPÒTESI.....	39
3.- OBJECTIUS	41
3.1.- Objectiu principal:.....	41
3.2.- Objectius específics:.....	41
4.- METODOLOGIA	43
4.1.- DISSENY DE L'ESTUDI	43
4.1.1.- Àmbit.....	43
4.1.2.- Disseny dels estudis i característiques dels subjectes avaluats.....	43
4.1.3.- Càlcul de la mida de la mostra	45
4.1.4.- Comitè ètic i seguiment de bones pràctiques clíniques.....	46

4.1.5.- Cronograma	46
4.2.- INTERVENCIONS I VARIABLES A CONSIDERAR	47
4.2.1.- Determinació de les variables antropomètriques	47
4.2.2.- Anamnesi i revisió de la historia clínica	47
4.2.3.- Estudi analític, obtenció de mostres i conservació	47
4.2.4.- Pressió arterial	48
4.2.5.- Estudi ecogràfic i determinació del gruix íntima-mitja arterial	48
4.2.6.- Estudi de la densitat dels <i>vasa vasorum</i> a nivell de l'adventícia carotídia	49
4.2.7.- Poligrafia cardiorespiratòria	50
4.2.8.- Cirurgia bariàtrica.....	51
4.2.9.- Seguiment clínic i analític després de la cirurgia bariàtrica	51
4.2.10.- Criteris de valoració i anàlisi dels resultats	52
5.- RESULTATS	53
5.1.- PRIMER ESTUDI	53
5.2.- SEGON ESTUDI	59
5.3.- TERCER ESTUDI.....	67
6.- DISCUSSIÓ	73
6.1.- COMENTARI GENERAL	73
6.2.- DISCUSSIÓ DEL PRIMER ESTUDI	74
6.3.- DISCUSSIÓ DEL SEGON ESTUDI	78
6.4.- DISCUSSIÓ DEL TERCER ESTUDI	83
7.- CONCLUSIONS.....	87

8.- FUTUR IMMEDIAT	89
REFERÈNCIES	91

ABREVIATURES (per ordre alfabètic)

ADA: American Diabetes Association

ANOVA: anàlisi de la variància

ASE: American Society of Echocardiography

BPGYR: by-pass gàstric en Y de Roux

CEIC: comitè d'ètica d'investigació clínica

CPAP: pressió positiva contínua a la via aèria

CT90: percentatge de temps amb $\text{SaO}_2 < 90\%$

CUN-BAE: Clínica Universidad de Navarra-Body Adiposity Estimator

DCCT: Diabetes Control and Complications Trial

DE: desviació estàndard

DM2: diabetis mellitus tipus 2

EMA: European Medicines Agency

ENPE: Estudio Nutricional de la Población Española

GBA: glucosa basal alterada

GIM: gruix íntima-mitja

GIMc: gruix íntima-mitja carotidi

GV: gastrectomia vertical

HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada

HDL: lipoproteïnes d'alta densitat

HTA: Hipertensió arterial

IAH: índex d'apnees-hipoapnees

IC: interval de confiança

ICAM: molècules d'adhesió intercel·lular

ICC: correlació intraclasse

IL-6: interleucina 6

IMC: índex de massa corporal

LADA: diabetis autoimmune latent de l'adult

LDL: lipoproteïnes de baixa densitat

NYHA: New York Heart Association

OMS: Organització Mundial de la Salut

OR: oportunitat relativa (OR)

PA: pressió arterial

PaCO₂: pressió arterial de diòxid de carboni

PaO₂: pressió arterial d'oxigen

PCR: proteïna C reactiva

PGCR: poligrafia cardiorespiratòria

PIB: producte interior brut

PSG: polisomnografia

RICIBA: Registro Informatizado de Cirugía Bariátrica

SAHS: síndrome d'apnees-hipoapnees del son

SaO₂: saturació d'oxigen

SOS: Swedish Obese Subjects Study

TNF- α : factor de necrosi tumoral α

TLR2: Toll receptor 2

UDETMA: Unitat de Detecció i Tractament de Malaltia Aterotrombòtica

USA: Estats Units d'Amèrica

VCAM: molècules d'adhesió cel·lular vascular

VV: vasa vasorum

RESUM

Introducció: La prevalença creixent de l'obesitat s'associa, entre d'altres problemes socials i sanitaris, a un augment de la morbimortalitat cardiovascular. Per tant, la millora en el coneixement de la fisiopatologia de l'arterioesclerosi, especialment en la seva fase subclínica, és important en aquest grup de pacients. D'altra banda, l'obesitat és el principal factor de risc per a la síndrome d'apnees-hipoapnees del son (SAHS), que també s'associa a un increment del risc cardiovascular. La densitat dels *vasa vasorum* (VV) de l'adventícia carotídia és un marcador d'arterioesclerosi subclínica no estudiat fins ara en l'obesitat. La influència que té l'excés de pes sobre els VV, els canvis que pugui induir el tractament de l'obesitat i la seva relació amb la SAHS són desconeguts.

Disseny: S'han realitzat tres estudis. El primer és un estudi cas-control amb l'objectiu de comparar la densitat de VV en 40 pacients obesos candidats a cirurgia bariàtrica (CB) i 40 controls sans de la mateixa edat i sexe. El segon és un estudi d'intervenció prospectiu que compara la densitat de VV a l'any de la CB als 31 pacients dels quals es disposa de seguiment. El tercer estudi valora, també en 31 pacients, la densitat dels VV en funció dels resultats d'una poligrafia cardiorespiratòria realitzada abans de la intervenció.

Resultats: Els pacients amb obesitat tenen una densitat de VV superior al grup control ($0,739 \pm 0,117$ vs. $0,570 \pm 0,111$; $p < 0,001$), i tant el diàmetre de la cintura ($\beta = 0,507$; $p < 0,001$) com la glucèmia ($\beta = 0,229$, $p = 0,024$) s'hi associen de forma independent. Als 12 mesos de la CB la densitat de VV disminueix de forma significativa ($0,730 \pm 0,125$ vs. $0,639 \pm 0,114$; $p = 0,003$), sense arribar a igualar-se amb el grup control. Finalment, es mostra una correlació entre la densitat de VV i l'índex d'apnea-hipoapnea (IAH) ($r = 0,501$, $p = 0,004$) i el percentatge de temps amb la saturació d'oxigen $< 90\%$ ($r = 0,369$, $p = 0,004$), amb una relació independent només amb l'IAH ($\beta = 0,489$, $p = 0,011$).

Conclusions: La densitat de VV està augmentada en els pacients obesos i es redueix als 12 mesos de la CB. Tant el diàmetre de la cintura com la hipòxia nocturna sembla que influeixen de forma independent en aquesta densitat. Aquestes dades mostren com l'obesitat afecta l'estructura dels grans vasos, ajuden a explicar els motius de l'augment de risc cardiovascular que presenten aquests pacients i la millora d'aquest risc que s'observa després de la CB. Finalment, la relació que s'observa amb la hipòxia intermitent també contribueix a explicar l'increment del risc cardiovascular que presenten les persones amb SAHS.

RESUMEN

Introducción: La prevalencia creciente de la obesidad está asociada, entre otros problemas sociales y sanitarios, a un aumento de la morbimortalidad cardiovascular. Por lo tanto, un mejor conocimiento de la fisiopatología de la arterioesclerosis especialmente en su fase subclínica, es importante en este grupo de pacientes. Por otra parte, la obesidad es el principal factor de riesgo para el síndrome de apneas-hipoapneas del sueño (SAHS), asociado también a un incremento del riesgo cardiovascular. La densidad de los *vasa vasorum* (VV) de la adventicia carotídea es un marcador de arterioesclerosis subclínica no estudiado hasta ahora en la obesidad. La influencia que tiene el exceso de peso sobre los VV, los cambios que pueda inducir el tratamiento de la obesidad y su relación con el SAHS son desconocidos.

Diseño: Se han realizado tres estudios. El primero es un estudio caso-control con el objetivo de comparar la densidad de VV en 40 pacientes obesos candidatos a cirugía bariátrica (CB) y 40 controles sanos de la misma edad y sexo. El segundo es un estudio de intervención prospectivo que compara la densidad de VV al año de la CB en los 31 pacientes de los que se dispone de seguimiento. El tercer estudio valora, también en 31 pacientes, la densidad de los VV en función de los resultados de una poligrafía cardiorrespiratoria realizada antes de la intervención.

Resultados: Los pacientes con obesidad presentan una densidad de VV superior al grupo control ($0,739 \pm 0,117$ vs. $0,570 \pm 0,111$; $p < 0,001$) y tanto el diámetro de la cintura ($\beta = 0,507$; $p < 0,001$) como la glucemia ($\beta = 0,229$; $0,024$) se asocian de forma independiente a este parámetro. A los 12 meses de la CB la densidad de VV disminuye de forma significativa ($0,730 \pm 0,125$ vs. $0,639 \pm 0,114$; $p = 0,003$), sin llegar a igualarse con el grupo control. Finalmente, se demuestra una correlación entre la densidad de VV y el índice de apnea/hipoapnea (IAH) ($r = 0,501$; $p = 0,004$) y el porcentaje de tiempo con la saturación de oxígeno $< 90\%$ ($r = 0,369$, $p = 0,004$), con una relación independiente sólo con el IAH ($\beta = 0,489$; $p = 0,011$).

Conclusiones: La densidad de VV está aumentada en los pacientes obesos y se reduce a los 12 meses de la CB. Tanto el diámetro de la cintura como la hipoxia nocturna parecen influir de forma independiente en esta densidad. Estos datos muestran como la obesidad afecta la estructura de los grandes vasos, ayudan a explicar los motivos del aumento del riesgo cardiovascular que presentan estos pacientes y la mejoría de este riesgo que se observa después de la CB. Finalmente, la relación observada con la hipoxia intermitente también contribuye a explicar el incremento de riesgo cardiovascular que presentan las personas con SAHS.

SUMMARY

Introduction: The growing prevalence of obesity is associated, among other social and health problems, with an increase in cardiovascular morbidity and mortality. Therefore, it is important to improve the knowledge of the pathophysiology of arteriosclerosis, especially in the subclinical stage, in this group of patients. Moreover, obesity is the main risk factor for the sleep apnoea-hypoapnoea syndrome (SAHS), which is also associated with increased cardiovascular risk. The density of *vasa vasorum* (VV) of the carotid adventitia is a marker of subclinical atherosclerosis not studied so far in obesity. The influence of overweight on the VV, the changes that can induce obesity treatment and his relationship with SAHS are unknown.

Design: Three studies have been performed. The first one is a case-control study comparing VV density in 40 obese patients, candidates to bariatric surgery (BS), and 40 age and sex matched healthy controls. The second one is a prospective intervention study that compares VV density one year after BS in the 31 patients whose follow-up is available. The third study addresses, also in 31 patients, VV density based on the results of a cardiorespiratory polygraphy performed before surgery.

Results: The obese patients show a VV density higher than the control group ($0,739 \pm 0,117$ vs. $0,570 \pm 0,111$; $p < 0,001$). Waist diameter ($\beta = 0,507$; $p < 0,001$) and plasma glucose ($\beta = 0,229$; $0,024$) were independently associated to VV density. One year after BS, VV density decreased ($0,730 \pm 0,125$ vs. $0,639 \pm 0,114$; $p = 0,003$), without matching the control group. Finally, correlations between VV density and aopnea/hypoaopnea index (AHI) ($r = 0,501$; $p = 0,004$) and the time percentage with O_2 saturation $< 90\%$ ($r = 0,369$, $p = 0,004$) have been detected, with an independent relation only with AHI ($\beta = 0,489$; $p = 0,011$).

Conclusions: VV density is increased in obese patients and it decreases 12 months after BS. Apparently, waist diameter and nocturnal hypoxia have an independent influence in VV density. These data show how obesity affects great vessel structure, help to explain the reasons why these patients have an increased cardiovascular risk and this risk improves after BS. Finally, the relationship observed with intermittent hypoxia also contributes to explain why individuals with SAHS have an increased cardiovascular risk.

1.- INTRODUCCIÓ

1.1- OBESITAT, RISC CARDIOVASCULAR I EFECTES DE LA CIRURGIA BARIÀTRICA

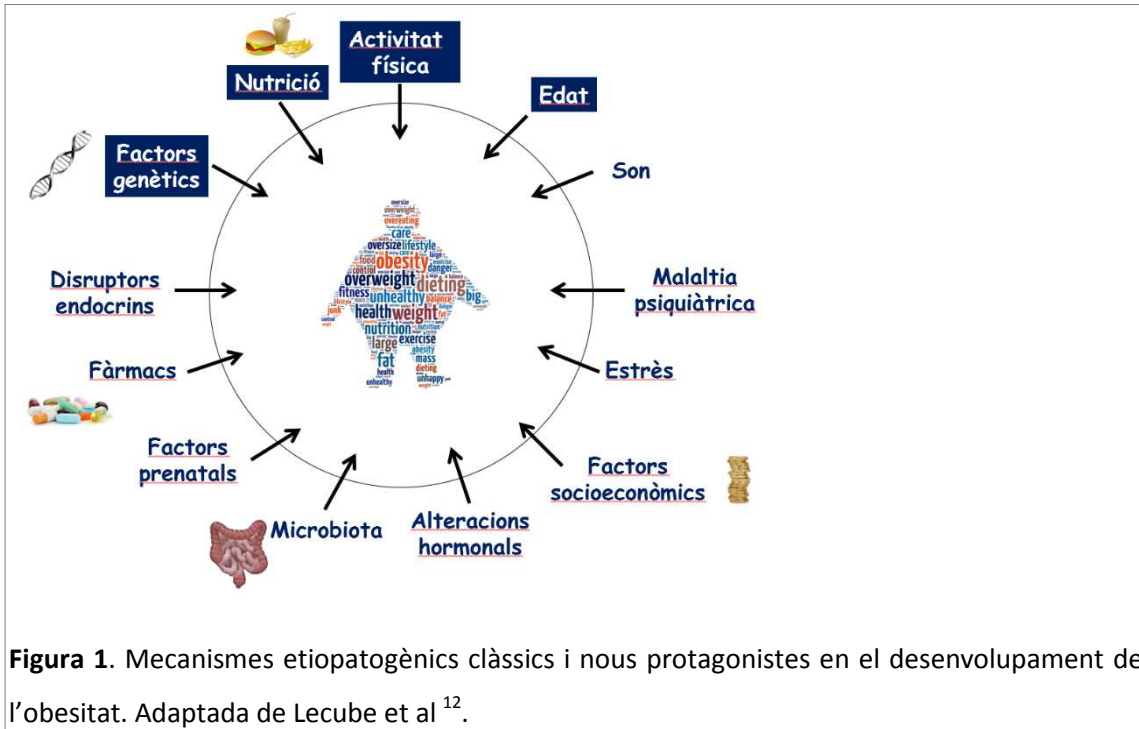
1.1.1.- El problema que suposa l'obesitat com a malaltia

L'obesitat és la malaltia que més persones ha afectat en tota la història de la humanitat. Segons dades de l'Organització Mundial de la Salut (OMS) la prevalença de sobrepès i obesitat el 2013 va ser de 2100 milions de persones ¹. Per aquest motiu, aquesta pandèmia global és motiu d'alerta sanitària degut a les nefastes repercussions físiques, psicològiques, socials i econòmiques que provoca aquesta malaltia. Val a dir que es calcula que els costos associats a l'obesitat representen un 2,8% del PIB mundial, un nivell similar al del tabaquisme i al de la violència armada, guerra i terrorisme ². Un estudi recentment publicat, l'estudi ENPE, estima que el 21,6% de la població de l'Estat Espanyol entre 25 i 64 anys compleix criteris d'obesitat, mentre que l'obesitat mòrbida afectaria un 1,6% de la població de la mateixa franja ³.

Per tant, un dels objectius d'aquest treball és afegir dades al coneixement, encara incomplet, d'alguns aspectes de l'obesitat i de les seves complicacions, amb la idea de que els resultats puguin servir per ajudar a millorar el tractament i el pronòstic dels pacients que la pateixen.

1.1.2.- Mecanismes etiopatogènics de l'obesitat

Davant d'aquestes dades, comença a haver-hi acord entre les diferents societats científiques que l'obesitat és una malaltia crònica, amb una etiopatogènia multifactorial, que es defineix per l'augment de la massa grassa. Entre les causes que afavoreixen el seu desenvolupament trobem una barreja de factors clàssics i nous protagonistes, com ara l'edat, el sexe, la disfunció hipotàlem-hipofisiària, algunes malalties endocrines, la programació fetal, la genètica, l'epigenètica, la cronodisrupció (desfasament horari), la malaltia psiquiàtrica, l'estrès, les alteracions del son, alguns fàrmacs, la microbiota intestinal, els disruptors endocrins, l'alimentació, la manca d'activitat física, un estatus socioeconòmic desfavorit i un ambient obesogènic (figura 1) ⁴⁻¹².



1.1.3.- Classificació i mesura de l'obesitat

Tot i que és el percentatge de massa grassa el que defineix l'obesitat ($\geq 25\%$ en homes i $\geq 33\%$ en dones), generalment utilitzem les mesures antropomètriques per al seu diagnòstic, i considerem l'índex de massa corporal (IMC = pes/talla²) superior a 25 kg/m² com el punt de tall de diagnòstic de sobrepès o obesitat ¹³ (Taula 1).

Taula 1. Classificació de l'obesitat segons l'OMS

Classificació	IMC (kg/m ²)
Normopès	18.5 - 24.9
Sobrepès	25 - 29.9
Obesitat Grau I o moderada	30 - 34.9
Obesitat grau II o severa	35 - 39.9
Obesitat grau III o mòrbida	≥ 40

L'altra mesura antropomètrica que s'utilitza de forma habitual és el perímetre de la cintura, que permet una estimació de l'adipositat visceral. Es defineix com a obesitat abdominal la presència d'un perímetre de cintura superior a 102 cm als homes i 88 cm a les dones ¹⁴.

Malgrat que existeixen tècniques més precises per determinar el percentatge de greix corporal, com l'absorciometria de rajos X d'energia dual, la tomografia computadoritzada, la ressonància nuclear magnètica quantitativa, la pletismografia per desplaçament d'aire i la impedància bioelèctrica, el seu cost i/o complexitat limiten sovint la seva utilització generalitzada ¹⁵. Tenint en compte la dificultat de disposar de mesures reals del percentatge de massa grassa en el subjecte amb obesitat, s'han elaborat i validat diverses fórmules matemàtiques que es poden utilitzar fàcilment en la pràctica clínica diària. Val la pena destacar aquí la desenvolupada en població espanyola, el CUN-BAE (Clínica Universidad de Navarra-Body Adiposity Estimator), que es basa en l'IMC, el sexe i l'edat ¹⁶.

1.1.4.- Teixit adipós blanc, beix i marró, sense oblidar el perivascular

La major part del teixit que forma els dipòsits de greix del cos humà és el denominat teixit adipós blanc, però també s'hi pot trobar petites quantitats de teixit adipós marró i beix ¹⁷. En general, el teixit adipós blanc està format per adipòcits que contenen una gran gota esfèrica de lípids que ocupa el 90% del volum de la cèl·lula, amb un nucli pla a la perifèria, una fina capa de citoplasma, alguns mitocondris i uns reticles endoplàsmics llisos i rugosos petits. També s'hi poden trobar macròfags, leucòcits, fibroblasts, cèl·lules endotelials i cèl·lules progenitores. La major part del teixit adipós blanc es disposa de forma subcutània, i tan sols un 20% aproximadament forma el dipòsit visceral ¹⁸. Hi ha diferències importants entre el dipòsit subcutani i el visceral en aspectes com la vascularització, l'expressió de leptina, la sensibilitat a l'efecte lipolític de les catecolamines o a l'efecte antilipolític de la insulina. En conjunt, el dipòsit visceral mostra una major capacitat per mobilitzar i alliberar àcids grassos a la circulació, i està més associat amb el desenvolupament de les morbiditats metabòliques que el subcutani ¹⁹.

El teixit adipós marró està constituït per adipòcits de forma poligonal, amb múltiples gotes lipídiques petites al seu citoplasma. Les seves cèl·lules disposen d'un nucli oval al centre, un citoplasma ampli, un gran nombre de mitocondris i un reticle endoplàsmic també petit ¹⁸. Hi ha dipòsits de teixit adipós marró a la zona cervical, supraclavicular, paravertebral, mediastínica, para-aòrtica i adrenal. La seva principal funció és la termogènesi ²⁰.

El teixit adipós beix està format per cèl·lules similars a les del teixit adipós marró, però es troben disperses dins dels dipòsits de teixit adipós blanc, i no es deriven de la mateixa línia cel·lular que el teixit adipós marró ¹⁸. Les seves cèl·lules tenen també capacitat termogènica i

té un interès especial la possibilitat d'induir el pas de cèl·lules de teixit adipós blanc a beix en resposta al fred, l'exercici i algunes hormones com la irisina ²¹. La possibilitat d'induir la diferenciació de teixit adipós blanc a beix es postula com una possible diana terapèutica per al tractament de l'obesitat ²².

Val la pena ressaltar també que, a més del teixit adipós blanc, marró i beix, també es pot diferenciar el teixit adipós perivascular, que se situa al voltant de diferents vasos sistèmics. S'uneix a la capa adventícia dels vasos sense cap estructura de separació. Segons les diferents zones té característiques similars al teixit adipós blanc, marró o pot tenir també un fenotipus intermedi ¹⁸. La funció del teixit adipós perivascular s'ha relacionat amb la regulació de la temperatura intravascular i sembla que podria tenir un paper en els mecanismes de l'arterioesclerosi ²³.

1.1.5.- Malaltia cardiovascular i d'altres comorbiditats associades a l'obesitat

La presència d'obesitat afavoreix el desenvolupament de nombroses comorbiditats, amb implicació de pràcticament tots els òrgans del cos. Les més conegudes són la seva associació amb la diabetis mellitus tipus 2 (DM2), la hipertensió arterial (HTA) i la dislipèmia, però no s'ha d'oblidar que l'obesitat també augmenta el risc de diversos càncers, de litiasi biliar, d'artropatia degenerativa, i de síndrome d'apnees-hipoapnees del son (SAHS), entre d'altres ²⁴. Dades de l'estudi RICIBA, un registre espanyol de pacients intervinguts de cirurgia bariàtrica (CB), mostren que, entre els pacients amb obesitat mòrbida sotmesos a CB, un 48,2% tenien HTA, un 37,7% SAHS, un 25,9% DM2 i un 4,5% ja estaven diagnosticats de malaltia cardiovascular ²⁵.

Les conseqüències psicològiques i socials per als pacients afectes són també molt importants ²⁶. S'ha predit que l'obesitat podria acabar comportant una reducció de l'expectativa de vida als Estats Units d'Amèrica (USA) durant aquest segle, avortant una millora continuada en aquest aspecte des de fa ja moltes dècades ²⁷.

És important destacar que l'obesitat s'associa a un augment de la patologia cardiovascular. És possible que l'augment d'aquest tipus de malalties en l'obesitat estigui causat en part per la seva relació amb la DM2, la HTA i la dislipèmia, però diversos estudis identifiquen precisament la pròpia obesitat com a factor de risc independent per a la malaltia cardiovascular ²⁸⁻³¹. L'estat d'inflamació sistèmica de baixa intensitat, en relació amb l'excés de secreció d'adipocines proinflamatòries per part dels adipòcits i dels macròfags del teixit adipós, l'augment de

l'activitat del sistema nerviós simpàtic, l'activació del sistema renina-angiotensina-aldosterona, l'elevació dels àcids grassos lliures, i la pròpia resistència a la insulina se suggereix com a responsables d'aquesta relació ³²⁻³⁵.

La conseqüència de tot és que les malalties cardiovasculars són la principal causa de mort en les persones amb obesitat. L'augment del risc de malalties cardiovasculars explica bona part de la reducció de la seva esperança de vida en comparació amb la població general ³⁶.

1.1.6.- Abordatge terapèutic de l'obesitat

Amb tantes possibles causes, és evident que el tractament mèdic de l'obesitat hauria d'englobar també una solució per a cada una d'elles. Davant la dificultat d'abordar totes aquestes causes existeix un acord unànim en afirmar que el millor tractament és la seva prevenció. Aquest programa de prevenció ideal hauria d'incloure normes educatives, d'estil de vida saludable, d'alimentació equilibrada, d'activitat física, recolzament psicològic i ser totalment individualitzat ³⁷. Totes elles s'han d'aplicar en una sèrie de factors socials, polítics, d'activitat física i alimentaris concrets. En general, el model de dieta mediterrània hipocalòrica és el més recomanat ^{12, 38, 39}.

Tot i que són moltes les referències que destaquen la importància de la prevenció, aquesta estratègia ha donat escassos resultats ⁴⁰. I pitjors resultats han donat les estratègies de pèrdua de pes en els pacients amb obesitat mòrbida, on la pràctica totalitat dels subjectes que han intentat perdre pes mitjançant el seguiment de dietes hipocalòriques i activitat física englobades en un programa d'intervenció, tornen a recuperar-lo en un termini inferior a 5 anys ⁴¹. Considerant que alguns treballs comuniquen un 95% de fracassos terapèutics en reducció de morbiditat o millora de la supervivència amb mesures higiènic-dietètiques, el consens de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO) arriba a establir que el tractament quirúrgic és l'únic que és efectiu a llarg termini en el pacient amb obesitat mòrbida ¹².

1.1.7.- Tractament farmacològic de l'obesitat

El tractament farmacològic en l'obesitat està indicat en els pacients amb un IMC > 30 kg/m² o > 27 kg/m² en associació a comorbiditats majors, i quan no s'han assolit els objectius de pèrdua de pes > 5% després de 3-6 mesos d'un programa estructurat de canvis en l'estil de vida. És important recordar que la indicació s'ha de fer en subjectes «motivats per a perdre pes»,

remarcant la importància de la participació activa del pacient en el control de la seva malaltia, i que el fàrmac ha d'incrementar l'adherència del pacient a la dieta hipocalòrica i canvis de vida i conductuals ⁴². De la mateixa manera, es recomana suspendre la medicació si transcorreguts 3 mesos no s'arriba a una pèrdua de pes > 5%.

A més de l'orlistat (Xenical®), disponible des de 1998 a l'Estat Espanyol, l'any 2015 l'EMA (European Medicines Agency) va aprovar per a la seva comercialització els següents fàrmacs: liraglutida 3,0 (Saxenda®) i una combinació de bupropió (360 mg) amb naltrexona (16 o 32 mg) (Mysimba®) ⁴³⁻⁴⁵.

1.1.8.- Tractament quirúrgic de l'obesitat: la cirurgia bariàtrica

El tractament quirúrgic de l'obesitat és una estratègia cada cop més utilitzada, i per poder indicar-la correctament cal tenir en compte el patró alimentari del pacient, l'IMC, les comorbiditats associades i el risc quirúrgic. Als USA, per exemple, les intervencions de CB són la cirurgia major que s'ha incrementat més els darrers anys, amb un 10,9% d'increment anual entre 2003 i 2012 ⁴⁶.

La indicació quirúrgica se centra principalment, però no sempre queda limitada, a individus entre 18 i 60 anys amb un IMC ≥ 40 kg/m² o IMC ≥ 35 kg/m² amb comorbiditats greus associades. S'ha de constatar el fracàs previ en la pèrdua de pes mitjançant modificacions de l'estil de vida i seguiment de dietes hipocalòriques degudament supervisades i, fins i tot, haver assolit un resultat insuficient amb el tractament farmacològic ¹². No s'han de detectar problemes amb l'ús de substàncies tòxiques com l'alcohol o altres drogues, ni trastorns de la conducta alimentària. Si està present alguna malaltia psiquiàtrica, aquesta ha d'estar correctament estabilitzada i sota control especialitzat.

Tots aquests factors, juntament amb el compromís del pacient, són requisits indispensables per garantir l'èxit de la cirurgia en la pèrdua ponderal, la resolució de bona part de les comorbiditats metabòliques, la millora de la qualitat de vida del pacient, i un allargament de la seva supervivència ⁴⁷. És important modular les expectatives de pèrdua de pes per part del pacient durant el període preoperatori per tal que sigui conscient que aconseguir un IMC en la franja del sobrepès o de l'obesitat moderada pot ser tot un èxit.

La tècnica quirúrgica ideal, a més de segura, hauria de complir els següents requisits ⁴⁷⁻⁴⁹:

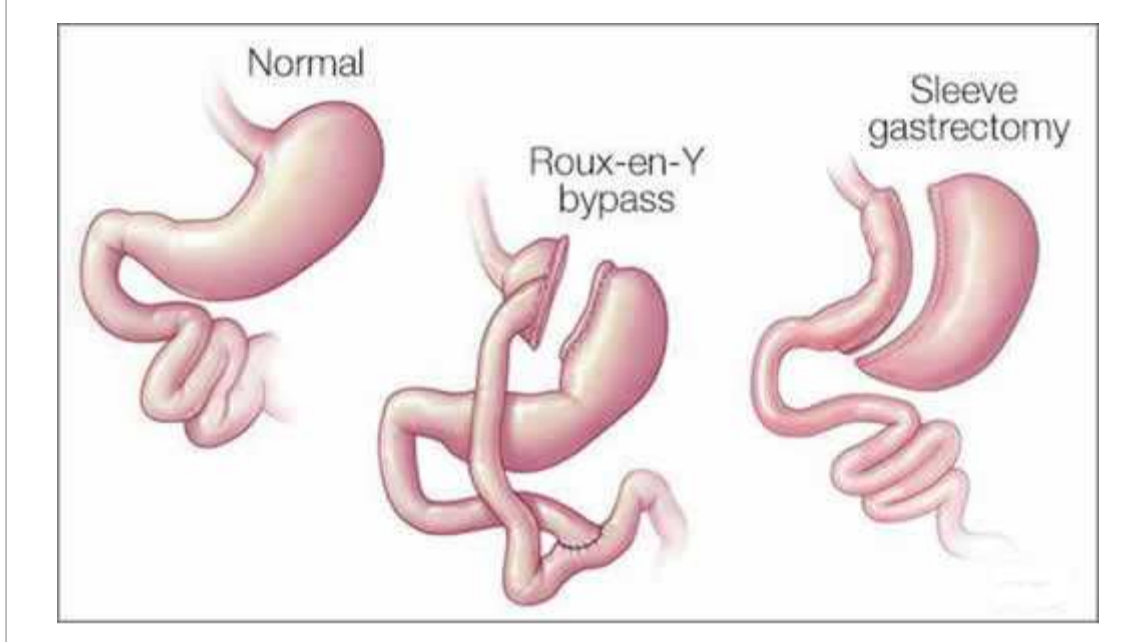
1. Èxit: definit com la pèrdua de més d'un 50% de l'excés de pes
2. Pèrdua de pes estable: que el benefici de la CB persisteixi almenys 5 anys
3. Reproduïble per a la majoria de cirurgians
4. Escasses conseqüències que limitin la qualitat de vida: nàusees, reflux, vòmits, diarrea, etc
5. Pocs efectes secundaris nutricionals a llarg termini: malnutrició, dèficit de micronutrients i/o vitamines
6. Escasses complicacions a llarg termini: que l'índex de reintervenció no superi el 2%
7. Reversible: si no és possible anatòmicament, que ho sigui des del punt de vista funcional

Les diferents tècniques quirúrgiques pel tractament de l'obesitat mòrbida (Figura 2) es poden agrupar en dues grans categories segons el mecanisme d'acció ⁵⁰:

1. **Tècniques restrictives pures:** limiten la ingesta d'aliments mitjançant la reducció del volum gàstric, deixant entre 60 i 80 ml, sense modificar anatòmicament cap altra part del tracte gastrointestinal. Actualment, la principal tècnica d'aquesta categoria es coneix com a gastrectomia vertical (GV) o «sleeve gastrectomy» en anglès. Aquest tipus de CB està en augment per la seva simplicitat i efectivitat ⁴⁷. S'ha de destacar que la gastrectomia vertical produeix també un canvi als nivells d'hormones gastrointestinals, que podria explicar la major eficàcia en comparació amb d'altres tècniques restrictives pures ⁵¹. Diversos estudis han mostrat una pèrdua ponderal inicial similar a la tècnica considerada com a referència («gold standard»), encara que falta avaluar els seus resultats a llarg termini ⁵². Una altra tècnica restrictiva és la banda gàstrica ajustable amb una moderada efectivitat i una alta taxa de reintervencions, per la qual cosa està poc implantada al nostre entorn.
2. **Tècniques mixtes:** a la gastrectomia parcial s'afegeix un component malabsortiu. El bypass gàstric en Y de Roux (BPGYR) és la modalitat quirúrgica més utilitzada, la que aconsegueix una pèrdua de pes més important (entre el 60 i 90% de l'excés de pes) i una disminució més marcada de les comorbiditats. En aquesta tècnica el reservori gàstric és petit, de 15 a 30 ml de capacitat, i la reconstrucció del trànsit gastrointestinal en Y de Roux deixa una nansa «biliopancreàtica» (des de l'angle de Treitz fins al lloc de secció intestinal) i una nansa «alimentària», que mesuren de 40 a 60 cm cadascuna.

Aquestes mesures es poden modificar, augmentant així el component malabsortiu: per exemple, allargant la nansa biliopancreàtica i disminuint la longitud de la nansa comuna.

Figura 2. Tècniques de CB que s'utilitzen al nostre entorn hospitalari.



1.1.9.- Efectes de la cirurgia bariàtrica sobre el pes

A nivell antropomètric, podem considerar que la CB ha estat un èxit quan s'assoleixen pèrdues de l'excés de pes del 50%⁵³. En l'estudi SOS (Swedish Obese Subjects Study)⁵⁴, en què es va fer el seguiment a 4047 individus obesos, dels quals 2010 es van sotmetre a BPGYR, es va descriure una pèrdua entre 20 i 40 kg i una reducció de 10-15 kg/m² als 15 anys de la intervenció. Una altra sèrie de pacients més recent mostra una reducció a l'IMC que pot oscil·lar entre -6,3 i el -10,1 Kg/m²⁵⁵. Tot i que actualment existeix controvèrsia en quina de les dues tècniques, GV o bé BPGYR, és millor a llarg termini, a dia d'avui no tenim prou evidència científica per triar una tècnica preferent¹². Malgrat que la BPGYR és considerada la tècnica de referència, la GV està a l'alça per la seva simplicitat i efectivitat. Diversos estudis han mostrat una pèrdua ponderal amb la GV similar al BPGYR a curt i mig termini, però encara falta avaluar els seus resultats pel que fa a la pèrdua ponderal i control de les comorbiditats a llarg termini.

1.1.10.- Efectes de la cirurgia bariàtrica sobre les complicacions metabòliques

Tot i que la pèrdua de pes és el seu principal objectiu, la CB està associada a la millora i/o resolució de moltes de les comorbiditats associades a l'obesitat, incloent-hi la DM2, la HTA, la dislipèmia, la malaltia del fetge gras no alcohòlic, l'artritis, la síndrome de l'ovari poliquístic, la hiperuricèmia, la infertilitat, la SAHS, el càncer i la síndrome depressiva⁵⁶. Pel que fa a la DM2, s'ha descrit que el 77% dels pacients aconseguixen la remissió de la malaltia, mentre que la resta assoleixen millores en el control metabòlic amb disminucions de la quantitat de medicació utilitzada^{57, 58}, i fins i tot un efecte beneficiós sobre les complicacions microangiopàtiques^{59, 60}. De la mateixa manera, la dislipèmia millora en més del 70% dels pacients⁵³. Si ens fixem en la HTA, entre el 52 i el 74% recuperen pressions normals després de la CB, essent més freqüent en aquells individus en què la pèrdua de pes és més gran⁶¹. Finalment també s'observen millores en altres comorbiditats com és el cas de la SAHS, en què la patologia es resol en el 86% dels casos^{57, 62}. Cal destacar que aquesta reducció de la comorbiditat és cost-efectiva⁶³.

1.1.11.- Cirurgia bariàtrica i disminució de mortalitat

La disminució dels factors de risc que produeix la CB s'acompanya d'un descens de la mortalitat global⁶⁴. Tot i que els treballs de mortalitat en l'actualitat són escassos, hi ha publicacions que parlen d'una disminució significativa de la mortalitat als 15 anys del grup amb CB respecte el grup control⁶⁵. Seguint aquests resultats una metanàlisi recent mostra com la CB s'associa de forma clara a un menor risc d'infart de miocardi (OR 0,54), ictus (OR 0,46) i esdeveniments cardiovasculars en conjunt (OR 0,49), en comparació amb controls no intervinguts, al costat d'una menor mortalitat (OR 0,48)⁶⁶.

1.2.- IMPORTÀNCIA DE L'ESTUDI DE L'ARTERIOESCLEROSI SUBCLÍNICA

1.2.1.- Arterioesclerosi i risc cardiovascular

Actualment, l'arterioesclerosi és la primera causa de mort al món ⁶⁷. Les seves manifestacions són les malalties cardiovasculars, que inclouen la cardiopatia isquèmica, els accidents vasculars cerebrals isquèmics, i la vasculopatia arterial perifèrica. En els darrers anys, especialment als països desenvolupats, s'ha aconseguit reduir el nombre d'esdeveniments i millorar el pronòstic dels episodis de malaltia cardiovascular, però seguim estant davant d'un problema sanitari de primer ordre ⁶⁸.

Molts dels factors associats a l'arteriosclerosi són potencialment modificables, com el tabac, les dislipèmies, la malaltia renal crònica, HTA, la DM2 i, d'especial interès per a aquest treball, l'obesitat ⁶⁹.

Per tot això, el diagnòstic, la prevenció i la detecció precoç de l'arterioesclerosi és d'un gran interès sanitari, tant per desenvolupar estratègies de prevenció com per entendre millor els mecanismes que hi ha al darrere de l'aparició i la progressió de la patologia de la paret de l'arbre vascular.

1.2.2.- L'arterioesclerosi subclínica

L'arterioesclerosi subclínica consisteix en la detecció del procés arterioesclerós abans que apareguin les seves manifestacions. Hi ha diferents tècniques que ho permeten fer, com són l'índex turmell-braç, el càlcul de calci a les artèries coronàries, la tomografia per emissió de positrons, la dilatació induïda per flux i l'estudi del gruix íntima-mitja (GIM) ⁷⁰.

Identificar la presència d'arterioesclerosi subclínica és d'especial interès en poblacions de mitjà i baix risc cardiovascular, quan aquest risc es calcula basant-se en els factors de risc cardiovascular clàssics, ja que ens permet establir estratègies de prevenció més efectives ⁷⁰. És important tenir present que els factors de risc clàssic no identifiquen més d'un 60-65% del risc de malaltia cardiovascular ⁷¹; a més, moltes persones amb un o més factors de risc cardiovasculars no arribaran a tenir mai una manifestació clínica de malaltia cardiovascular ⁷².

L'estudi de l'arterioesclerosi subclínica ens hauria de permetre establir una millor estratificació dels pacients potencialment més vulnerables i dissenyar estratègies de prevenció més eficaces.

1.2.3.- El complex íntima-mitja arterial

Entre els mètodes de detecció de l'arterioesclerosi subclínica, l'ecografia en mode B dels troncs supraaòrtics, per tal de mesurar el GIM carotí (GIMc) i la presència de plaques d'arterioesclerosi, és un dels que ha concentrat major interès els darrers anys. La relativa facilitat per poder disposar dels aparells necessaris ha ajudat també a la proliferació de la recerca en aquest camp, però a més ha causat que hi hagi molts estudis que han fet servir diferents mètodes per a la seva avaluació i això dificulta una interpretació correcta dels resultats ⁷².

Per intentar estandarditzar la manera com es valora el GIMc es va elaborar el consens de Mannheim, revisat per darrer cop l'any 2011 ⁷¹. Les recomanacions d'aquest consens són les que marquen com es realitza la valoració del GIMc al nostre centre. Els aspectes concrets es desenvoluparan més endavant a l'apartat corresponent de la metodologia.

La utilitat del GIMc es fonamenta en la seva associació als factors de risc cardiovasculars tradicionals, com el tabac, la hipercolesterolèmia, la HTA i la hiperglucèmia ^{70, 72-74}. I, encara més important, el GIMc millora la predicció de la possibilitat d'un esdeveniment cardiovascular que es deriva de la presència d'aquests factors de risc ^{73, 74}.

Malgrat tot, encara manquen estudis prospectius que ens aclareixin el pes que ha d'acabar tenint la determinació del GIMc per millorar l'estratificació del risc cardiovascular en relació als altres marcadors d'arterioesclerosi subclínica ⁷².

1.2.4.- La densitat dels *vasa vasorum* adventicials

Els *vasa vasorum* (VV) són petits vasos que estan presents fisiològicament a la capa adventícia dels vasos de mida mitjana i gran per tal de nodrir-los ⁷⁵. Com a norma general els trobem en els vasos amb una llum superior als 0,5 mm de diàmetre ⁷⁶.

Malgrat que aquests microvasos no existeixen a la capa íntima normal, quan es realitza l'anàlisi immunohistoquímica de lesions arterioescleroses de caròtides humanes, es demostra que aquests microvasos, originats a la capa adventícia, estan presents també en la capa íntima de la paret arterial ^{77, 78}. És a dir, hi ha dades experimentals que fonamenten un paper de la neoangiogènesi originada des de la capa adventícia en la iniciació i progressió del procés arterioesclerós ^{71, 79}.

Les troballes d'aquests estudis fan pensar que la visualització dels VV *in vivo* podria detectar estadis del desenvolupament de l'arterioesclerosi anteriors a l'augment del GIM, permetent una identificació encara més precoç dels pacients amb un risc elevat de presentar esdeveniments cardiovasculars^{75, 80}.

1.2.5.- Els *vasa vasorum* en l'origen de l'arterioesclerosi

La neovascularització dels VV en el procés de l'arterioesclerosi és probablement un mecanisme compensatori per fer arribar oxigen i nutrients a les artèries arterioescleròtiques⁷⁶. Tot i això, el desequilibri entre els factors angiogènics i antiangiogènics, probablement sumats a d'altres factors, causa una disfunció de les cèl·lules endotelials obtenint uns VV immadurs i fràgils que poden acabar facilitant l'aparició d'hemorràgia a les plaques arterioscleròtiques, i el pas a plaques vulnerables⁷⁶, tal i com s'il·lustra a la figura 3.

S'ha plantejat també que actuar sobre la proliferació dels VV podria ser una possible diana terapèutica. La utilització de factors antioangiogènics sembla lògica, però la utilització d'aquest tipus de fàrmacs per al càncer colorectal augmenta el risc d'esdeveniments cardiovasculars⁸¹. Una altra opció seria utilitzar agents proangiogènics amb l'objectiu de promoure la maduració dels neovasos dels VV⁷⁶. En qualsevol cas, en l'actualitat aquestes possibilitats encara estan en fases inicials d'investigació.

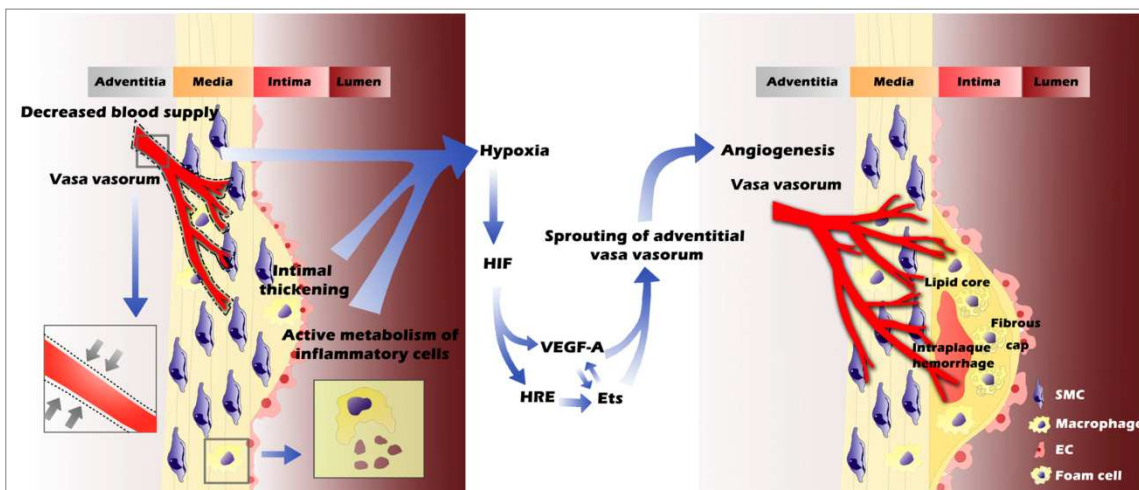


Figura 3: Els VV a la inestabilització de les plaques d'arterioesclerosi. Extreta de Xu J, et al⁷⁶.

1.2.6.- Com es poden visualitzar els *vasa vasorum*? Experiència prèvia

L'ecografia amb contrast és una tècnica útil i mínimament invasiva que permet estudiar els VV a nivell de les caròtides ⁸². S'ha comunicat un augment dels VV periadventicials en pacients amb més d'un 50% d'estenosi carotídia, i dades del nostre grup en pacients amb DM2 mostren un augment de la vascularització de l'adventícia carotídia comparant amb un grup de controls sense diabetis ^{83, 84}. A més, els pacients amb DM2 i retinopatia tenien major densitat de VV a l'adventícia carotídia que els que no tenien aquesta complicació ⁸⁴. Cal tenir present que, tot i que la retinopatia diabètica és una complicació microvascular de la diabetis, és també un factor de predicció de mortalitat total i de malaltia cardiovascular important en aquesta població ^{85, 86}.

Dades també publicades pel nostre grup mostren que els VV adventicials carotidis en una població sense factors de risc d'arterioesclerosi clàssics es relacionen amb l'edat i amb el GIMC ⁴⁵. Aquesta associació suggereix que la densitat de VV adventicials carotidis mesurats amb ecografia amb contrast pot ser un bon marcador per al diagnòstic de la malaltia arterioesclerosa subclínica ⁴⁵.

Tot i ser un marcador d'arterioesclerosi prometedora que, a més es pot estudiar de forma relativament senzilla, fins el moment no hi ha estudis publicats que explorin l'efecte que té l'obesitat mòrbida en la densitat dels VV adventicials.

1.2.7.- Reversibilitat de les lesions arterioescleroses

En l'actualitat tenim dades que mostren la possibilitat, almenys en part, d'aconseguir la regressió de les lesions arterioescleroses ⁸⁷. Les millors evidències en aquest aspecte les tenim en els estudis realitzats amb fàrmacs hipolipemians, especialment de les estatines ⁸⁸. En d'altres camps, les dades que disposem són més indirectes, tot i que sembla raonable pensar que les intervencions terapèutiques que ens redueixen els esdeveniments cardiovasculars ens milloraran també les lesions d'arterioesclerosi. Per valorar aquesta reversibilitat es poden utilitzar diverses tècniques d'imatge ⁸⁹. Tenint en compte el que s'ha comentat a l'apartat anterior, l'estudi dels VV adventicials carotidis sembla una opció atractiva.

En l'àmbit concret de l'obesitat, com ja hem comentat, disposem de dades que ens demostren la reducció de la morbimortalitat de causa cardiovascular en diferents cohorts de pacients sotmesos a CB ⁶⁴⁻⁶⁶. Alguns estudis han valorat també l'efecte de la CB en l'arterioesclerosi

subclínica. Els resultats obtinguts s'han revisat recentment en una metaanàlisi que conclou que hi ha una millora en el dany vascular i l'aterosclerosi subclínica en els estudis revisats quan s'utilitza el GIMc, la dilatació induïda per flux i la dilatació induïda per nitrats⁹⁰. De la mateixa manera que no hi ha estudis que hagin valorat la densitat dels VV adventicials en l'obesitat mòrbida, tampoc hi ha estudis sobre l'efecte de la CB en la densitat dels VV adventicials.

1.3.- SÍNDROME D'APNEES-HIPOAPNEES DEL SON I RISC CARDIOVASCULAR

1.3.1.- Síndrome d'apnees-hipoapnees del son

Tot i que el trastorn respiratori més característic durant el son en l'obesitat és la síndrome d'obesitat-hipoventilació, és a dir la hipercàpnia crònica produïda per l'augment del volum residual juntament amb la disminució de la mobilitat diafragmàtica, el trastorn més freqüent és la SAHS⁹¹. La SAHS es caracteritza per episodis repetits d'obstrucció completa o parcial del flux aeri com a resultat del col·lapse de la via aèria superior, generalment a nivell de la faringe. Aquests episodis resulten en el cessament complet del flux aeri per un període d'almenys 10 segons (apnea), o bé en el descens del senyal respiratori (reducció del flux aeri > 50%) associat a una disminució de la saturació d'oxigen d'almenys un 3% (hipoapnea). La conseqüent hipoxèmia és progressiva fins que l'esforç inspiratori provoca un despertar transitori que permet restablir la permeabilitat de la via aèria. Típicament, aquest cicle es va repetint durant tot el període del son, en alguns casos centenars de vegades. De forma esporàdica el cessament del flux aeri es produeix sense la presència d'esforç respiratori detectable i aleshores es cataloguen els episodis d'apnea i hipoapnea com a d'origen central. El diagnòstic i gravetat de la SAHS es defineix per la suma del nombre d'apnees i hipoapnees per hora de son (índex d'apnees-hipoapnees, IAH) juntament amb l'existència o no de símptomes o morbiditat associades. En general, es considera el punt de tall de 10 esdeveniments per hora per al diagnòstic (IAH \geq 10); a partir d'aquí, amb un IAH entre 10 i 20 es parla de SAHS lleu, entre 21 i 29 de SAHS moderada i amb un IAH de 30 o més es defineix la SAHS com a greu⁹².

1.3.2.- Obesitat i prevalença de la síndrome d'apnees-hipoapnees del son

La prevalença de la SAHS en població de mitjana edat, és aproximadament del 4-9% en homes i del 1-2% en dones. Aquesta prevalença augmenta de forma paral·lela a l'increment de l'IMC, essent del 40-70% en subjectes amb un IMC que supera els 35 kg/m², i del 75% en dones premenopàusiques candidates a CB sense patologia pulmonar coneguda. Per tant, l'IMC és el millor predictor de la gravetat de la SAHS^{93,94}.

1.3.3.- Mecanismes pels quals l'obesitat afavoreix l'aparició de la síndrome d'apnees-hipoapnees del son

Clàssicament l'associació entre l'obesitat i la SAHS s'ha atribuït a l'increment de les estructures toves de la via aèria, que afavoriria l'estrenyiment de la faringe i afectaria el to de la

musculatura. No hi ha dubte que aquesta relació és certa, ja que la reducció del diàmetre faríngi és proporcional al dipòsit de greix cervical en homes obesos amb SAHS. A més, l'àrea de l'orofaríngi en dones obeses es correlaciona de forma inversa amb l'IAH, i el perímetre de coll és un dels factors antropomètrics que millor es relaciona amb la predicció de SAHS en pacients obesos.

Però també hi ha cada vegada un nombre major d'evidències que impliquen altres mecanismes⁹⁵. Entre aquests tenim la inflamació de baix grau i el paper que juga l'elevació dels nivells de citocines proinflamatòries com el TNF- α (factor de necrosi tumoral α) i la IL-6 (interleucina 6) sobre el control central de l'impuls respiratori i el to de la via aèria, o la pròpia inflamació de la via aèria i l'edema dels teixits tous. Per exemple, quan pacients obesos amb SAHS es tracten amb etanercept (proteïna recombinant que inactiva l'acció del TNF- α) es produeix una reducció significativa en l'IAH i en la quantificació de la somnolència diürna.

De manera similar, s'ha implicat la resistència a la leptina, pròpia de l'obesitat, com un altre factor coadjuvant en el desenvolupament de la SAHS, ja que s'ha descrit que la leptina participa en el control de la ventilació central i en el to muscular de la via aèria^{96,97}. En aquest sentit, la seva concentració sèrica en homes obesos amb SAHS és més gran que a un grup control d'obesos sense SAHS, suggerint que hi ha una connexió entre la leptina i les apnees obstructives.

Finalment, també se suggereix que la resistència a la insulina té un paper en el desenvolupament de la SAHS, ja que en estudis experimentals l'administració de metformina, fàrmac que augmenta la sensibilitat a la insulina, no només és capaç de prevenir l'aparició d'apnees en rates sotmeses a una dieta rica en greix, sinó que també és capaç de disminuir-ne el nombre quan ja estan instaurades.

1.3.4.- Conseqüències més enllà de la somnolència diürna excessiva

Els símptomes més característics de la SAHS, com a conseqüència dels episodis recurrents de microdespertars i d'hipoxèmia intermitent, són l'augment de la somnolència diürna, l'aparició de cefalea matutina i les dificultats per a la concentració, que comporten un major deteriorament cognitiu, pèrdua de productivitat laboral i un increment d'accidents de trànsit. Tot i això, l'associació entre l'IAH i la somnolència en la població general sol ser feble, sense que es trobi una associació significativa entre la somnolència diürna excessiva i les dades polisomnogràfiques. En aquest sentit, només el 16% de les dones premenopàusiques

candidates a CB amb el diagnòstic polisomnogràfic d'una SAHS mostraven somnolència diürna excessiva ⁹⁴.

Però la SAHS no només afecta la qualitat de vida de les persones que la pateixen (i sovint la de les seves parelles), sinó que també incrementa la morbiditat i el risc de mort prematura, especialment d'origen cardiovascular ^{98, 99}. En els pacients amb obesitat mòrbida, la presència de la SAHS és un marcador pronòstic independent de mortalitat per totes les causes ¹⁰⁰, amplifica el risc cardiovascular present a l'obesitat ^{101, 102} i agreuja les alteracions metabòliques associades amb la malaltia ^{103, 104}.

És a dir, l'efecte deleteri de la hipòxia intermitent i els exagerats esforços inspiratoris es manifesten, en part, a través de les seves conseqüències metabòliques, promovent la dislipèmia i alterant el metabolisme de la glucosa. Tots aquests factors condueixen també a un increment de la resistència a la insulina i a una disminució de la secreció de la mateixa, a l'increment de l'activitat simpàtica i del sistema renina-angiotensina, a l'activació de la síntesi lipídica hepàtica i a la inducció d'inflamació sistèmica ¹⁰⁴⁻¹⁰⁶, a l'alteració de la síntesi d'adipocines, a l'activació de l'eix hipotàlem-suprarenal, a l'augment de l'estrès oxidatiu i a la disfunció endotelial ¹⁰⁷.

Finalment, la SAHS afavoreix també l'aparició de sobrecàrrega cardíaca amb una incidència major de casos nous d'insuficiència cardíaca i d'infart de miocardi, de manera que la mortalitat per aquesta causa en un subjecte amb SAHS que no rebi el tractament adequat es doblarà als 5 anys, del 12 al 24%.

1.3.5.- Polisomnografia o poligrafia cardiorespiratòria?

El registre nocturn confirmarà o no l'existència d'una SAHS i la seva gravetat. Segons el seu grau de complexitat, els registres van des de la polisomnografia (PSG) completa a la poligrafia cardiorespiratòria (PGCR) i la pulsioximetria.

La PSG consisteix en el registre simultani de: (i) paràmetres electrofisiològics (electroencefalograma, electrooculograma i electromiograma mentonià), que permeten distingir el son de la vigília, identificar les fases del son i detectar les despertades transitòries, i (ii) variables respiratòries (flux aeri oronasal, esforç respiratori i la saturació arterial d'oxigen) que permeten identificar els esdeveniments (apnees i hipoapnees) i el seu origen (obstructiu o

central). La PSG s'ha de fer en el context d'una Unitat del Son i sota una correcta supervisió tècnica.

Per la seva banda, la PGCR es pot realitzar amb facilitat i bons resultats al mateix domicili del pacient, facilitant el procés diagnòstic. La seva limitació davant de la PSG deriva de l'absència de dades neurofisiològiques. En incloure només el registre del monitoratge del flux aeri, dels moviments respiratoris, de la saturació d'oxigen i de la freqüència cardíaca, s'afavoreix la infraestimació de l'IAH, amb augment dels falsos negatius en els casos lleus.

2.- HIPÒTESI

Aquesta tesi doctoral es basa en les següents premisses:

- 1.-** L'obesitat és una malaltia associada a una major prevalença dels diferents factors de risc cardiovascular (DM2, HTA, dislipèmia, SAHS), i a un increment de la mortalitat per aquesta causa.
- 2.-** La CB, mitjançant la pèrdua de pes aconseguida i la millora dels factors de risc cardiovascular, aconsegueix disminuir la morbimortalitat cardiovascular.
- 3.-** La densitat de VV de l'adventícia carotídia és un marcador d'arterioesclerosi subclínica relacionat amb l'augment de malaltia cardiovascular.

Les nostres hipòtesis són:

- 1.-** En els subjectes amb obesitat mòrbida, la densitat de VV de l'adventícia carotídia serà més alta que en un grup control de subjectes sense obesitat ni altres factors de risc cardiovascular.
- 2.-** En la mateixa població, la densitat de VV de l'adventícia carotídia es reduirà als 12 mesos de la CB.
- 3.-** En els pacients amb obesitat mòrbida hi haurà relació entre la densitat dels VV i els paràmetres que mesuren la hipòxia.

3.- OBJECTIUS

3.1.- Objectiu principal:

- Estudiar la presència de lesions ateromatoses subclíniques mitjançant l'estudi de la densitat dels VV adventicials a les caròtides de subjectes amb obesitat mòrbida, la seva evolució als 12 mesos de la CB i la seva relació amb la hipòxia nocturna.

3.2.- Objectius específics:

- Quantificar la densitat de VV de l'adventícia carotídia abans de la CB.
- Valorar la relació entre la densitat dels VV de l'adventícia carotídia amb els paràmetres clínics i bioquímics estudiats.
- Comparar la densitat de VV de l'adventícia carotídia entre el grup d'estudi i un grup control sense obesitat de la mateixa edat i sexe.
- Quantificar la densitat de VV de l'adventícia carotídia als 12 mesos de la CB.
- Estudiar els paràmetres que es relacionen amb els canvis detectats en la densitat de VV de l'adventícia carotídia als 12 mesos de la CB.
- Estudiar les alteracions en la PGCR presents abans de la CB.
- Valorar la relació entre les alteracions de la PGCR i la densitat de VV a l'adventícia carotídia abans de la CB.

4.- METODOLOGIA

4.1.- DISSENY DE L'ESTUDI

4.1.1.- Àmbit

Tota la recerca que ha fet possible que es pugui elaborar aquesta tesi doctoral s'ha realitzat íntegrament a l'Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida, i s'ha pogut finalitzar gràcies a la col·laboració entre els Serveis d'Endocrinologia i Nutrició (Unitat d'Obesitat), el Servei de Cirurgia General i Digestiva (Unitat de Cirurgia Bariàtrica), la Unitat de Detecció i Tractament de Malaltia Aterotrombòtica (UDETMA), i el Servei de Pneumologia (Unitat del Son). És a la UDETMA on s'han realitzat els estudis per a la detecció d'aterosclerosi subclínica a partir de l'estudi morfològic i hemodinàmic de les artèries caròtides.

4.1.2.- Disseny dels estudis i característiques dels subjectes avaluats

Aquesta tesi doctoral consta de 3 estudis:

4.1.2.1.- Estudi 1

És un estudi cas-control que compara la densitat dels VV de l'adventícia entre un grup de subjectes obesos candidats a CB (casos) i un grup de subjectes aparentment sans (controls).

Els pacients per aquest estudi es van reclutar de forma consecutiva entre novembre de 2014 i novembre de 2015 a la Consulta Externa de la Unitat d'Obesitat del Servei d'Endocrinologia i Nutrició. Es tractava de pacients atesos per la seva obesitat i que havien superat amb èxit el protocol d'avaluació per sotmetre's a CB, i que s'estimava que s'intervindrien en els tres mesos següents.

Els candidats a participar complien aquestes característiques:

1. Tenien una edat que anava des dels 18 fins els 65 anys.
2. Tenien un IMC ≥ 40 kg/m² o un IMC ≥ 35 kg/m² associat a alguna comorbiditat metabòlica.
3. Havien superat satisfactòriament una avaluació psicològica.
4. S'havien descartat causes endocrinològiques secundàries de la seva obesitat.
5. Eren tots de raça caucàsica.

Els candidats no podien complir cap dels criteris d'exclusió exposats a continuació:

1. Una malaltia pulmonar associada a insuficiència respiratòria ($\text{PaO}_2 < 60$ mmHg i/o $\text{PaCO}_2 > 45$ mmHg).
2. Insuficiència cardíaca classe III i IV de l'escala de la NYHA.
3. Insuficiència renal amb un filtrat glomerular < 30 ml/min/1,73 m².
4. Embaràs o alletament.
5. Malaltia que necessités l'administració crònica de glucocorticoides els darrers 6 mesos.
6. Trastorns psiquiàtrics majors o toxicomanies.
7. Diabetis mellitus de base autoimmune (tipus 1 o LADA).
8. Al·lèrgia coneguda al contrast ecogràfic d'hexafluorur de sofre.
9. Intervenció gastrointestinal prèvia.
10. Malalties infeccioses de qualsevol tipus en el moment de l'avaluació.
11. Neoplàsies malignes en els darrers 5 anys.

No es va considerar com a criteri d'exclusió ser fumador actiu.

Com a grup control es van considerar 40 subjectes no obesos i no fumadors. No tenien tampoc factors de risc cardiovascular coneguts, incloent HTA, DM2 i dislipèmia. Els controls van ser equiparats amb els casos per la seva edat (± 3 anys) i el seu sexe.

4.1.2.2.- Estudi 2

És un estudi prospectiu d'intervenció, en què s'avalua l'efecte de la pèrdua de pes aconseguida mitjançant CB en la densitat dels VV de l'adventícia en un grup de pacients amb obesitat mòrbida.

Els subjectes per a aquest estudi el formen tots aquells pacients obesos inclosos en l'estudi cas-control que un cop sotmesos a CB van acceptar tornar a ser avaluats als 12 mesos de la cirurgia. Per tant, com a criteris d'inclusió vam considerar:

1. Disposar d'un estudi de la densitat de VV a l'adventícia carotídia previ a la CB.
2. Acceptació per part del pacient de la repetició del mateix estudi entre els 12 i 15 mesos de la CB.

Com a criteris d'exclusió vam considerar els següents:

1. Gestació després de la CB.
2. Necessitat d'una nova intervenció quirúrgica relacionada amb la CB.
3. Pèrdua del seguiment mèdic i nutricional a Consultes Externes.
4. Retirada del consentiment informat per part del pacient.

Si durant els 12 mesos de seguiment el pacient deixés de fumar, aquesta dada es tindria en consideració quan s'analitzessin els resultats.

4.1.2.3.- Estudi 3

Un estudi transversal on s'estudia la relació que s'estableix entre la densitat del VV de l'adventícia carotídia i els paràmetres polisomnogràfics que reflecteixen la hipòxia intermitent (índex d'apnea-hipoapnea) i la hipòxia mantinguda (el percentatge de temps del registre amb una saturació arterial d'oxigen menor del 90%).

Els subjectes per a aquest estudi el formen tots aquells pacients obesos inclosos en l'estudi cas-control que disposaven d'un estudi del son amb un mínim de 5 hores de registre, i es van considerar com a criteris d'exclusió els tres següents:

1. Tractament actiu amb un dispositiu de CPAP (tractament amb pressió positiva a la via aèria) nocturn en el moment de realitzar l'estudi polisomnogràfic.
2. Malaltia pulmonar, cardiovascular o cerebrovascular, o patologia de la paret abdominal, que poguessin condicionar el resultat de l'estudi nocturn del son.
3. Radiografia de tòrax amb alteracions significatives.

4.1.3.- Càlcul de la mida de la mostra

El nostre grup disposa de dades preliminars de 65 voluntaris sans entre 30 i 70 anys, en els quals la mitjana \pm la desviació estàndard (DE) de la densitat dels VV a l'adventícia carotídia va ser de $0,562 \pm 0,142$. Vam considerar aquest valor com a conservador, ja que creïem que en els pacients amb obesitat mòrbida la mesura seria més gran. Preteníem detectar almenys un canvi del 10% als valors de VV entre pacients obesos i subjectes sans, assumint que la DE dels canvis es mantindria en 0,142. Per tant, per detectar un canvi mínim de 0,0562 (10% de la mitjana estimada en població sana), buscant una potència del 80% i un nivell de significació bilateral del 5%, vam estimar que necessitaríem una mostra mínima de 40 pacients.

4.1.4.- Comitè ètic i seguiment de bones pràctiques clíniques

El projecte es va aprovar pel Comitè d'Ètica d'Investigació Clínica de l'Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida (codi CEIC-1275). Tots els pacients van ser informats dels propòsits i metodologia de l'estudi, acceptant lliure i voluntàriament la seva participació. En tot moment s'han seguit les normes de la Declaració de Hèlsinki. Es va facilitar als pacients un full d'informació i es va respondre a tots els dubtes que van plantejar abans de signar el document de consentiment informat.

4.1.5.- Cronograma

De novembre 2014 a novembre 2015: reclutament dels 40 pacients obesos, realització de l'estudi carotidi basal i recollida de mostres.

De desembre 2015 a gener 2017: avaluació als 12 mesos de la CB dels mateixos paràmetres basals.

De gener 2017 a maig 2017: finalització de l'anàlisi global dels resultats, la seva interpretació, i redacció d'aquest manuscrit.

De gener 2017 a desembre 2017: tancament de l'estudi i iniciar el procés de publicació dels tres manuscrits relacionats amb aquesta tesi doctoral.

De desembre 2015 a maig 2017: s'ha realitzat la difusió dels resultats parcials en diferents reunions científiques. Cada una d'aquestes participacions es detallen en l'exposició dels resultats.

4.2.- INTERVENCIONS I VARIABLES A CONSIDERAR

Es va citar els pacients a les 8:00 a les consultes de la UDETMA, on es realitzava l'exploració física, l'anamnesi, l'extracció sanguínia i l'estudi ecogràfic carotídi. Totes les variables es van avaluar un mes abans de la CB, sempre abans d'iniciar el període d'optimització mitjançant una dieta molt baixa en calories que es fa al nostre centre les setmanes prèvies a la CB. Totes les proves es van realitzar de forma ambulatoria, sense precisar l'ingrés del pacient.

4.2.1.- Determinació de les variables antropomètriques

El pes corporal es va mesurar amb una bàscula romana, ajustant per intervals de 0,1 kg. La talla es va obtenir utilitzant la barra mesuradora d'alçada incorporada a la bàscula, ajustant per intervals de 0,1 cm. L'IMC es va calcular mitjançant la fórmula de Quetelet: pes (kg) dividit pel quadrat de la talla (metres).

El perímetre de la cintura es va mesurar amb el pacient en bipedestació, al final d'una espiració normal i amb els braços relaxats als costats dels malucs. Va fer-se la mesura amb una cinta mètrica, sobre la pell, en el punt mig entre la part inferior de la darrera costella i la part superior de la cresta ilíaca, ajustant per intervals de 0,1 cm.

Totes les mesures es van realitzar per duplicat, pel mateix observador, amb el pacient en roba interior cobert per una bata i descalç. Es va utilitzar la mitja de les dues determinacions.

4.2.2.- Anamnesi i revisió de la història clínica

Aquesta incloïa edat i sexe, història clínica completa, amb especial interès pel tractament farmacològic concomitant. Segons el consum de tabac els pacients es van classificar com a no fumadors, fumadors o exfumadors (> 1 any sense consum de tabac). També es va realitzar una detallada història mèdica de l'obesitat i de les seves comorbilitats, amb registre de la presència d'HTA, DM2, dislipèmia i malaltia cardiovascular.

Respecte a la DM2 es van classificar els pacients en normals, glucoesa basal alterada (GBA) i DM2 d'acord amb els criteris de l'American Diabetes Association (ADA)¹⁰⁹.

4.2.3.- Estudi analític, obtenció de mostres i conservació

Es va realitzar una extracció de sang perifèrica abans d'iniciar l'estudi ecogràfic carotídi a tots als pacients, sempre abans de les 10 del matí i amb el pacient en dejú. Es va extreure una

mostra de sang per a estudi del perfil lipídic, glucèmia i hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}). Es va extreure també una mostra addicional de sang perifèrica en 2 tubs de 5 ml, un d'ells sense additius i un altre amb aprotinina, per a la posterior obtenció de sèrum i plasma, respectivament.

Resumint els mètodes de laboratori: la glucosa es va determinar pel mètode de la glucosa hexocinasa; l'HbA_{1c} es va mesurar per una tècnica de cromatografia líquida d'alta resolució per intercanvi iònic (Varian II Hemoglobin A_{1c}, Bio Rad, Hercules, CA, USA), estandarditzada en unitats del DCCT; els nivells sèrics de colesterol total, colesterol HDL i triglicèrids per mètodes enzimàtics colorimètrics (colesterol CHOD-PAP, HDL-C plus i triglicèrids GPO-PAP, Modular P800, Roche Diagnostics, Mannheim, Alemanya). El colesterol LDL es va calcular amb la fórmula de Friedewald.

4.2.4.- Pressió arterial

Les mesures es feien amb els pacients asseguts i després d'haver fet 5 minuts de repòs en una habitació tranquil·la. Se'ls realitzaven tres determinacions de pressió sobre l'artèria braquial a intervals de 5 minuts i la mitjana de les dues darreres mesures és el resultat que es registrava com a pressió arterial ¹¹⁰. Es va utilitzar un monitor digital automàtic del model Omron M6 (Omron Healthcare, Kyoto, Japó).

4.2.5.- Estudi ecogràfic i determinació del gruix íntima-mitja arterial

Amb el pacient en posició supina, després d'una exploració axial, es van obtenir imatges de la caròtida en pla longitudinal als territoris de l'artèria comuna, la bifurcació, i les artèries caròtida interna i externa. Tal i com detalla la bibliografia ¹¹¹, el transductor es manté paral·lel a l'artèria de manera que es prenen imatges de la capa adventícia en angle recte. Les imatges es van obtenir per ultrasons fent servir un ecògraf doppler Vivid-i BT09 (General Electric Healthcare, Waukesha, WI) equipat amb un transductor lineal de banda ampla amb una sonda lineal de 13-6 MHz. Aquesta prova es va realitzar per a ambdues artèries caròtides amb els subjectes en posició supina i el cap girat 45° contralateral al costat de la sonda. El GIMc es va mesurar a 1 cm proximal a la bifurcació, 1 cm dins de la bifurcació i el primer cm de la caròtida interna tal i com detalla el consens de Mannheim ¹¹². Es va mesurar el GIMc exclouent els segments amb plaques. També es va estudiar la presència de plaques d'ateroma a cada territori definides com un GIMc \geq 1,5 mm amb protrusió al lumen, tal i com recomana el consens ASE ¹¹³.

Per tal d'evitar l'error interobservador, les imatges per ultrasons les va prendre una sola persona que no tenia accés ni a les característiques clíniques dels pacients ni a la base de dades del estudi. L'error intraobservador va ser avaluat segons els estàndards¹¹⁴ i no es va observar un error superior als límits establerts.

4.2.6.- Estudi de la densitat dels *vasa vasorum* a nivell de l'adventícia carotídia

Per tal de quantificar la densitat dels VV adventicials, igual que amb la prova anterior, es van obtenir imatges per ultrasons d'ambdues artèries caròtides amb els subjectes en posició supina i el cap girat 45° contralateral al costat de la sonda. Però a diferència del GIMc, aquestes imatges es van prendre amb l'ajuda de contrast. Com a agent de contrast ecogràfic es va utilitzar el Sonovue® (Bracco Spa, Milano, Itàlia), que consisteix en microbombolles d'hexafluorur de sofre recobertes de fosfolípids i àcid palmític. Tal i com s'ha descrit⁸⁴, un vial Sonovue® se solubilitza en 5 ml de solució salina, injectant 5 ml d'aquesta solució a la vena antecubital i finalment, es torna a injectar un bolus de 5 ml de solució salina per tal d'introduir eficaçment tot el contrast; aquesta operació es realitza en dues ocasions, una per a cada artèria caròtida explorada. A aquesta dosi, l'agent de contrast no tenia efectes adversos i va ser suficient per obtenir un senyal fort i clar per a un enregistrament de vídeo d'un minut.

L'estudi es va realitzar amb un aparell Sequoia Siemens 512 que utilitza una sonda de 15 MHz de matriu lineal amb un baix índex mecànic (0,4-1,4) per tal d'evitar la destrucció de les microbombolles.

La mesura quantitativa dels VV és la relació entre la intensitat del senyal 2 mm per sobre del límit íntima-lumen i la intensitat 2 mm per sota del límit mitja-adventícia de la paret posterior de la caròtida un centímetre proximal a la bifurcació. El resultat final és la mitja calculada de 10-20 quocients de cada interval diastòlic en el qual el senyal era intens i estable en un registre de vídeo d'un minut de durada.

A la següent figura s'il·lustra com es realitza el càlcul de la densitat de VV:

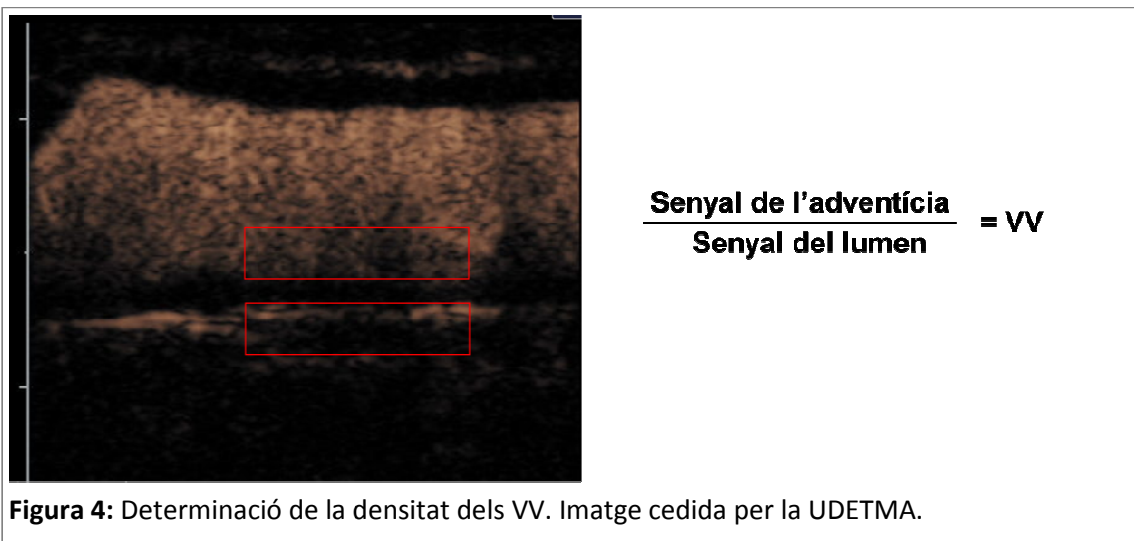


Figura 4: Determinació de la densitat dels VV. Imatge cedida per la UDETMA.

Les microbombolees d'hexafluorur de sofre, a diferència del contrast radiològic, no abandonen el compartiment vascular, de manera que tot el senyal rebut del contrast correspon a vasos. Per aquest motiu el senyal que prové de la capa adventícia reflecteix la densitat de vasos en aquest nivell, és a dir, dels VV. Per tant, la proporció entre el senyal provinent de la llum carotídia i el de la capa adventícia és un mètode fiable per estimar la densitat de VV a l'adventícia carotídia. Les microbombolees es degraden en pocs minuts i l'hexafluorur de sofre s'elimina ràpidament per via respiratòria.

La quantificació dels VV tant abans com després de la CB va seguir el mateix protocol. A més a més, tots els estudis es van emmagatzemar digitalment per a una posterior anàlisi mitjançant el software Syngo (Siemens) i la posterior quantificació dels VV per un investigador que va romandre cec a les característiques clíniques dels pacients. La variabilitat intraobservador de l'exploració s'ha classificat com a molt bona (ICC = 0,870; 0,78-0,92)⁸⁴.

4.2.7.- Poligrafia cardiorespiratòria

La PGCR es va realitzar en els mesos previs a l'estudi dels VV a la Unitat del Son del nostre Hospital. Es van enregistrar, durant una nit, pressió nasal, termistància oronasal, moviments toràcics i abdominals, pulsioximetria, ronc i posició corporal amb un polígraf respiratori del model Somnea (Compumedics, Austràlia). La prova es va fer al domicili del pacient, prèvia instrucció del pacient o d'un familiar en la col·locació dels sensors. Es va demanar al pacient destinar un mínim de 6 hores al son aquella nit. La posada en marxa i aturada de la prova es van fer manualment en tancar els llums i pel matí en despertar-se, amb l'aparell programat per

començar a gravar als 10 minuts. Els registres de menys de 5 hores de durada o amb deficiències de senyal que impedisin una correcta lectura es van repetir.

Un pneumòleg experimentat va codificar manualment les alteracions respiratòries, d'acord amb les definicions de l'American Academy of Sleep Medicine ¹¹⁵. Una apnea es va definir com la cessació completa del flux oronasal durant un mínim de 10 segons i es considerava obstructiva si hi havia esforços respiratoris, i central si no n'hi havia. Una hipoapnea era la reducció de l'amplitud del flux durant un mínim de 10 segons acompanyada d'una davallada en la SaO₂ de com a mínim el 4%. Es va calcular l'IAH com el nombre d'apnees més hipoapnees per hora de registre.

La SAHS, segons la seva intensitat, es va classificar en tres categories en funció de l'IAH (IAH: suma del total d'apnees i d'hipoapnees dividit pel total d'hores de son): lleu, moderada o greu definides per un IAH de 5 a 14, de 15 a 29, o ≥ 30 episodis/hora, respectivament ^{115, 116}. També es va determinar el percentatge del temps de son amb SaO₂ < 90% (CT90).

4.2.8.- Cirurgia bariàtrica

Després de la valoració inicial, els 40 pacients de l'estudi cas-control es van sotmetre a CB, que podia ser una GV o a un BPGYR, segons el protocol del nostre centre: GV quan l'IMC és ≥ 35 i < 40 kg/m²; BPGYR quan l'IMC és ≥ 40 i < 50 kg/m²; i en els pacients amb IMC ≥ 50 kg/m², GV. La intervenció es va realitzar sempre per via laparoscòpica.

4.2.9.- Seguiment clínic i analític després de la cirurgia bariàtrica

El seguiment després de la CB i fins a completar els 12 mesos, moment en què es convidava els pacients a repetir l'estudi vascular, es va realitzar a les consultes externes de la Unitat d'Obesitat. Es van seguir els criteris de pràctica clínica habitual pel que fa al maneig de les comorbiditats i al manteniment i/o retirada de la medicació concomitant.

Es va valorar si tant la DM2 com la HTA havien entrat en remissió si en la visita dels 12 mesos complien aquests criteris:

- DM2: HbA_{1c} < 5,7%, glucèmia < 100 mg/dl i absència de necessitat de tractament farmacològic per a la DM2 (remissió completa). Una xifra d'HbA_{1c} entre 5,7% i 6,5% sense tractament es va considerar remissió parcial ¹¹⁷.

- HTA: xifres de tensió arterial < 140/85 mmHg i absència de necessitat de tractament farmacològic (remissió completa) ¹¹⁸.

4.2.10.- Criteris de valoració i anàlisi dels resultats

Es va contrastar la normalitat de la distribució de les variables contínues amb la prova de Kolmogorov-Smirnov. Les variables amb una distribució no gaussiana es van expressar en mediana (rang), mentre que la resta es van descriure amb la mitjana \pm desviació estàndard; les variables categòriques s'expressen en freqüència i percentatges.

Es va considerar com a objectiu primari d'estudi l'anàlisi per compliment de protocol.

Les comparacions entre variables categòriques es van fer amb la prova de khi-quadrat si s'acomplien condicions d'aplicabilitat, o alternativament amb la prova exacta de Fisher. Les comparacions de variables contínues es van fer amb la prova de la t de Student per a variables independents i la prova de la t de Student per a variables aparellades segons correspongués en cas de distribució normal, o amb la prova de la U de Mann-Whitney si la variable tenia distribució normal. Quan es van comparar valors de variables numèriques segons variables categòriques no dicotòmiques es va utilitzar l'ANOVA d'un factor.

Per examinar la relació lineal entre els paràmetres quantitius es van calcular el coeficient de correlació de Pearson i la corresponent prova de significació.

A més, es van realitzar models de correlació lineal multivariant per valorar l'associació ajustada de les variables a estudi amb la densitat dels VV a nivell de l'adventícia carotídia. La selecció de les variables independents es va basar tant en el nivell de significació estadística obtingut a l'anàlisi univariant com en la plausibilitat biològica.

Les anàlisis estadístiques es van fer amb el programari Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 20.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, EUA). El nivell de significació es va establir en una $p < 0,05$.

5.- RESULTATS

5.1.- PRIMER ESTUDI: Densitat dels *vasa vasorum* adventicials carotidis en pacients amb obesitat abans de la intervenció de cirurgia bariàtrica i comparació amb un grup control

5.1.1.- Difusió prèvia dels resultats

Els resultats d'aquesta primera fase del treball s'han presentat en diferents reunions científiques:

1.- 12 Congreso de la Sociedad Nacional para el Estudio de la Obesidad (SEEDO), Málaga, 25-27 de noviembre de 2015. Comunicació en format pòster: Rius F, Vidal T, Sánchez E, Betriu A, Bueno M, Fernández E, Lecube A. La densidad de los vasa vasorum carotídeos está aumentada en los pacientes candidatos a cirugía bariátrica.

2.- XXVII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Diabetes, Bilbao, 20-22 d'abril de 2016. Comunicació oral: Rius F, Betriu A, Vidal T, Bueno M, Santos MD, Fernández E, Lecube A. La densidad de los vasa vasorum carotídeos está aumentada en los pacientes candidatos a cirugía bariátrica, con un efecto potencial sobre las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado.

5.1.2.- Característiques clíniques i metabòliques de la població inclosa

A la taula 2 es poden veure les principals característiques clíniques i metabòliques dels pacients inclosos en l'estudi. Llevat de la semblança en l'edat i el sexe, característiques per a les quals es van aparellar els dos grups, casos i controls són marcadament diferents en les seves característiques antropomètriques (la mitjana de l'IMC situa els casos en l'obesitat mòrbida i als controls en un pes normal), la presència de comorbiditats metabòliques (el 67,5% amb alteracions del metabolisme hidrocarbonat i el 50% amb el diagnòstic d'HTA entre els casos, mentre que les comorbiditats estaven absents en el control), i els paràmetres analítics. Com podia esperar-se, els pacients amb obesitat mòrbida presenten xifres més elevades de glucèmia plasmàtica en dejú i triglicèrids, així com més baixes de colesterol HDL, per tant els casos presenten un perfil lipídic més aterogènic que els controls. Un 60% dels pacients amb obesitat candidats a CB eren fumadors actius o havien deixat de fumar en els darrers 5 anys, en canvi en el control es van excloure els fumadors.

Taula 2. Principals característiques clíniques i analítiques dels pacients inclosos en l'estudi.

	Pacients obesos (n = 40)	Grup control (n = 40)	Diferència de mitjanes (95% IC)	P
Dones, n (%)	31 (77,5)	31 (77,5)	-	-
Edat (anys)	45,0 ± 11,7	47,4 ± 9,8	2,4 (-2,3 a 7,2)	0,314
IMC (kg/m ²)	44,5 ± 6,5	24,7 ± 3,8	-19,7 (-22,1 a -17,3)	<0,001
Cintura (cm)	125,2 ± 14,5	87,1 ± 9,7	-38,2 (-43,8 a -32,5)	<0,001
DM2, n (%)	14 (35,0)	-	-	-
GBA, n (%)	13 (32,5)	-	-	-
Glucosa (mg/dl)	111,4 ± 36,6	92,5 ± 9,8	-18,9 (-31,2 a -6,7)	0,003
HbA _{1c} (%)	6,3 ± 1,3	-	-	-
HTA, n (%)	20 (50,0)	-	-	-
PA sistòlica (mmHg)	126,6 ± 16,8	120,1 ± 12,9	-6,4 (-13,1 a 0,2)	0,058
PA diastòlica (mmHg)	77,9 ± 10,5	74,0 ± 8,2	-4,0 (-8,2 a 0,2)	0,062
Colesterol total (mg/dl)	173,0 ± 36,0	174,0 ± 27,9	0,9 (-13,6 a 15,6)	0,893
Colesterol HDL (mg/dl)	45,3 ± 8,5	57,0 ± 10,4	11,6 (7,2 a 16,0)	<0,001
Colesterol LDL (mg/dl)	101,8 ± 29,5	105,2 ± 23,1	3,4 (-8,6 a 15,4)	0,574
Triglicèrids (mg/dl)	140,5 (60-385)	55,5 (23-119)	-	<0,001
Creatinina (mg/dl)	0,7 ± 0,1	0,7 ± 0,1	0,01 (-0,05 a 0,08)	0,635
Fumadors actius o ex, n (%)	24 (60,0)	-	-	-

Les variables s'expressen en freqüència (percentatge), mitjana ± desviació estàndard o en mediana (rang). IMC: índex de massa corporal; PA: pressió arterial, DM2: diabetis mellitus tipus 2, GBA: glucosa basal alterada.

5.1.1.- Avaluació del gruix íntima-mitja arterial i la densitat dels *vasa vasorum* carotidis

A la taula 3 es mostren els valors obtinguts en determinar el GIMc en tots dos grups. Es demostra que el GIMc va ser significativament més gran en els pacients obesos que en el grup control. Aquesta diferència en el GIMc és significativa tant si es fa la mitjana dels dos costats [0,708 ± 0,134 vs. 0,633 ± 0,097; 95%IC: -0,076 (-0,128 a 0,024); p = 0,005] com quan s'avaluen els resultats obtinguts de forma aïllada a la caròtida dreta o esquerra.

De forma similar, a la taula 4 trobem un dels principals resultats sorgits d'aquest treball: els pacients obesos presenten una densitat de VV a l'adventícia carotídia significativament superior a la dels subjectes controls no obesos [0,739 ± 0,117 vs. 0,570 ± 0,111; 95%IC: -0,168 (-0,219 a -0,117); p < 0,001]. Aquest major senyal dels VV a la caròtida dels pacients amb obesitat mòrbida persisteix quan s'analitza de forma aïllada tant el costat dret [0,780 ± 0,160 vs. 0,584 ± 0,138; 95%IC: -0,195 (-0,265 a -0,125); p < 0,001] com l'esquerre [0,702 ± 0,123 vs. 0,556 ± 0,133; 95%IC: -0,145 (-0,205 a -0,086); p < 0,001].

Taula 3. Gruix GIMc en els pacients inclosos en l'estudi i en el grup control

	Pacients obesos (n = 40)	Grup control (n = 40)	Diferència de mitjanes (95% IC)	p
GIMc mitjà (mm)				
mitjana±DE	0,708 ± 0,134	0,633 ± 0,097	-0,076 (-0,128 a 0,024)	0,005
mediana (rang)	0,678 (0,429-1,053)	0,643 (0,442-0,823)		
GIMc dret (mm)				
mitjana±DE	0,706 ± 0,122	0,626 ± 0,100	-0,060 (-0,138 a 0,026)	0,004
mediana (rang)	0,678 (0,429-1,053)	0,643 (0,442-0,823)		
GIMc esquerre (mm)				
mitjana±DE	0,699 ± 0,141	0,639 ± 0,115	-0,069 (-0,118 a 0,002)	0,043
mediana (rang)	0,678 (0,429-1,053)	0,643 (0,442-0,823)		

Les variables s'expressen en mitjana ± desviació estàndard i mediana (rang). GIMc: Gruix íntima-mitja carotídi.

Taula 4. Densitat dels VV carotidis a nivell de l'adventícia

	Pacients obesos (n = 40)	Grup control (n = 40)	Diferència de mitjanes (95% IC)	p
VV mitja				
mitjana ± DE	0,739 ± 0,117	0,570 ± 0,111	-0,168 (-0,219 a -0,117)	<0,001
mediana (rang)	0,742 (0,381-1,002)	0,572 (0,403-0,901)		
VV dret				
mitjana ± DE	0,780 ± 0,160	0,584 ± 0,138	-0,195 (-0,265 a -0,125)	<0,001
mediana (rang)	0,772 (0,381-1,370)	0,586 (0,351-0,844)		
VV esquerra				
mitjana ± DE	0,702 ± 0,123	0,556 ± 0,133	-0,145 (-0,205 a -0,086)	<0,001
mediana (rang)	0,700 (0,423-0,974)	0,561 (0,351-0,844)		

Les variables s'expressen en mitjana ± desviació estàndard i mediana (rang). DE: desviació estàndard. VV: *vasa vasorum*.

5.1.4.- Densitat dels *vasa vasorum* carotidis en funció de variables categòriques

S'ha explorat també si hi ha alguna influència sobre la densitat dels VV de diverses variables en el grup de pacients amb obesitat. Pel que fa a les variables categòriques, sexe, presència d'alteracions del metabolisme de la glucosa, HTA i tabaquisme no s'observa cap diferència que arribi a la significació estadística, com es pot veure a la taula 5. No s'han inclòs els subjectes del grup control perquè en ells no es pot realitzar l'anàlisi perquè no presenten comorbiditats ni hi ha fumadors. Les dades observades es poden considerar fins a un cert punt sorprenents ja que es podria esperar trobar un increment de la densitat dels VV en els subjectes associada als factors clàssics de risc cardiovascular com la DM2, la HTA o el tabac.

Taula 5. Densitat dels VV carotidis en pacients obesos segons les variables categòriques.

	VV mitja		VV dreta		VV Esquerra	
	Mitjana	p	Mitjana	p	Mitjana	p
Sexe						
Dona (n = 31)	0,723 ± 0,090	0,310	0,769 ± 0,115	0,417	0,696 ± 0,122	0,476
Home (n = 9)	0,774 ± 0,187		0,819 ± 0,265		0,736 ± 0,134	
Glucosa						
Normal (n = 13)	0,730 ± 0,107	0,554	0,776 ± 0,119	0,402	0,690 ± 0,113	0,878
GBA (n = 13)	0,719 ± 0,134		0,740 ± 0,159		0,701 ± 0,101	
DM2 (n = 14)	0,766 ± 0,114		0,826 ± 0,192		0,715 ± 0,153	
HTA						
No (n = 20)	0,735 ± 0,918	0,831	0,776 ± 0,104	0,870	0,699 ± 0,128	0,843
Sí (n = 20)	0,743 ± 0,141		0,785 ± 0,205		0,707 ± 0,122	
Tabac						
Mai (n = 16)	0,720 ± 0,135	0,597	0,764 ± 0,134	0,664	0,679 ± 0,137	0,584
Ex-fumadors (n = 15)	0,741 ± 0,109		0,773 ± 0,208		0,708 ± 0,116	
Fumadors (n = 9)	0,771 ± 0,102		0,826 ± 0,100		0,736 ± 0,118	

Les variables s'expressen en mitjana ± desviació estàndard. VV: *vasa vasorum*. GBA: glucosa basal alterada. DM2: diabetis mellitus tipus 2. HTA: hipertensió arterial.

5.1.5.- Correlacions lineals entre la densitat dels *vasa vasorum* i variables d'estudi

Quan avaluem les correlacions lineals que s'estableixen en els pacients amb obesitat entre la mitjana de la densitat dels VV amb les diferents variables antropomètriques i analítiques (taula 6), veiem com s'estableixen relacions significatives entre la mitjana dels VV i els paràmetres de control glucèmic [glucosa plasmàtica ($r = 0,369$, $p = 0,021$) i HbA_{1c} ($r = 0,397$, $p = 0,040$)], el perfil lipídic [triglicèrids ($r = 0,303$, $p = 0,037$)] i els valors de la pressió arterial diastòlica ($r = 0,329$, $p = 0,038$). Tot i que no sempre les correlacions observades amb el valor de la mitjana dels VV persisteixen en analitzar de forma aïllada el costat dret (desapareix la correlació entre la densitat de VV i HbA_{1c} i PA diastòlica) o esquerre (desapareix la correlació entre VV i glucèmia i triglicèrids), sí que hi ha una forta correlació (com no podia ser d'altra manera) entre la mitjana dels VV i el seu valor a cada un dels costats examinats. Per contra, la densitat dels VV no es correlaciona amb el GIMc ni tampoc amb el grau d'obesitat, tant si el mesurem mitjançant l'IMC o el diàmetre de cintura.

Per contra, en analitzar conjuntament tot el grup d'estudi (40 pacients obesos i 40 controls) es pot observar que es manté la correlació entre la mitjana de la densitat dels VV i els nivells de glucèmia plasmàtica ($r = 0,286$, $p < 0,001$) i la PA diastòlica ($r = 0,27$, $p = 0,015$). A més ara es fa manifesta la correlació lineal amb l'IMC ($r = 0,54$, $p < 0,001$) i el diàmetre de la cintura ($r =$

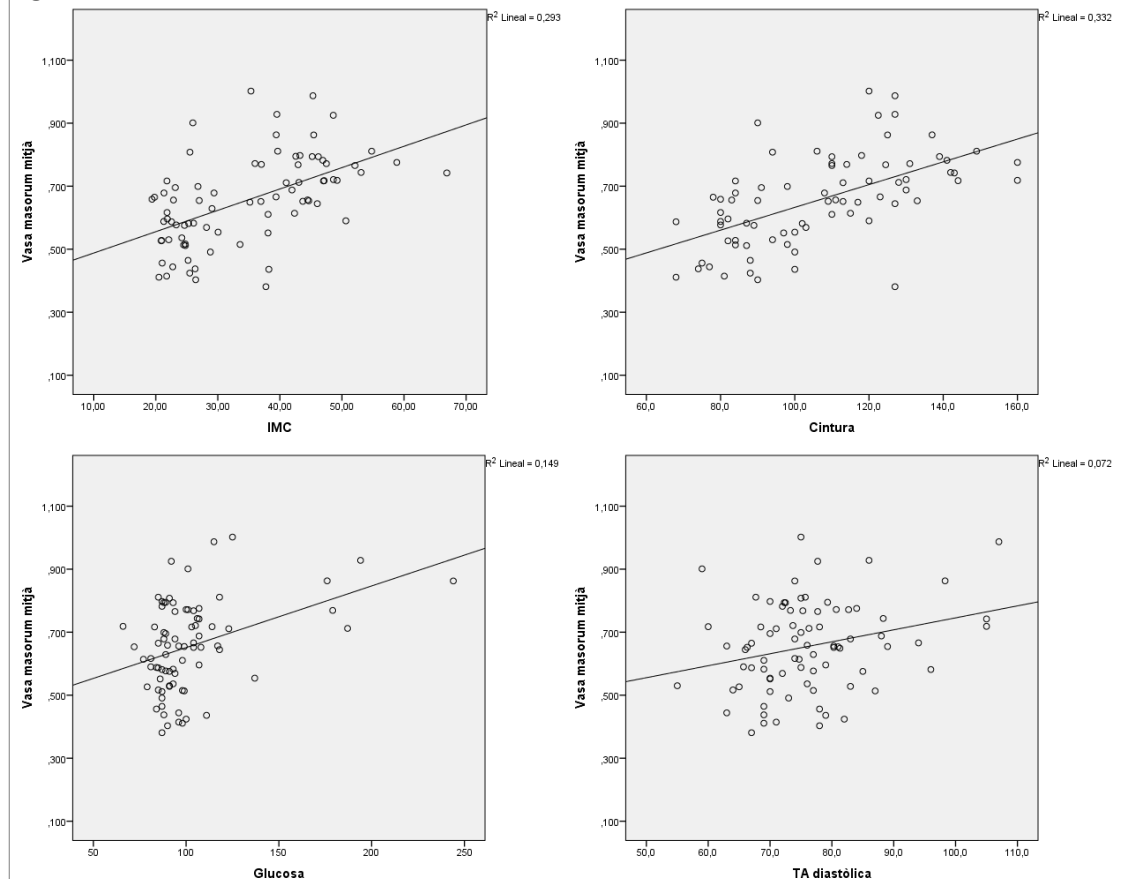
0,576 , $p = 0,001$). Les representacions gràfiques d'aquestes relacions es poden veure a la figura 5.

Taula 6. Correlacions lineals entre la densitat dels VV de l'adventícia carotídia i variables antropomètriques i analítiques en el grup de 40 pacients amb obesitat mòrbida candidats a CB.

	VV mitja		VV dreta		VV Esquerra	
	r	p	r	p	r	p
IMC (kg/m ²)	0,116	0,476	0,033	0,846	0,139	0,413
Cintura (cm)	0,191	0,243	0,055	0,745	0,280	0,098
Edat (anys)	-0,111	0,493	-0,042	0,801	0,001	0,995
HbA1c (%)	0,397	0,040	0,306	0,129	0,455	0,022
Glucèmia (mg/dl)	0,369	0,021	0,315	0,057	0,303	0,072
PA sistòlica (mmHg)	0,266	0,097	0,088	0,600	0,236	0,159
PA diastòlica (mmHg)	0,329	0,038	0,009	0,956	0,416	0,010
Colesterol total (mg/dl)	0,015	0,930	-0,038	0,829	-0,002	0,993
Colesterol HDL (mg/dl)	-0,049	0,777	-0,260	0,138	0,177	0,324
Colesterol LDL (mg/dl)	0,031	0,856	0,081	0,649	-0,099	0,584
Triglicèrids (mg/dl)	0,303	0,037	0,448	0,008	0,087	0,629
GIMc mitjà (mm)	-0,223	0,171	-0,159	0,348	-0,068	0,692
GIMc dret (mm)	-0,215	0,194	-0,141	0,406	-0,030	0,866
GIMc esquerre (mm)	-0,006	0,970	0,070	0,681	-0,170	0,315
VV mitja	-	-	0,816	<0,001	0,657	<0,001

IMC: índex de massa corporal; HbA1c: hemoglobina glucosilada; PA: pressió arterial; cIMT: Gruix íntima-mitja arterial.

Figura 5. Relacions lineals entre la mitja de VV i glucèmia, PA diastòlica, IMC i diàmetre de cintura.



5.1.6.- Estudi multivariant amb la mitjana dels *vasa vasorum* com a variable dependent

Es va fer una prova de regressió múltiple prenent com a variable dependent la densitat mitjana de VV i com a possibles variables amb valor predictiu el diàmetre de la cintura, l'IMC, la PA diastòlica, la glucosa, el colesterol total, el colesterol LDL, els triglicèrids i el GIMc mitjà. Les variables que s'inclouïen al model de regressió van ser el diàmetre de la cintura (coeficient β 0,507; $p < 0,001$) i la glucosa (coeficient β 0,229, $p = 0,024$). Es van explorar altres combinacions de covariables i l'únic canvi remarcable era que si es treia el diàmetre de cintura del model aleshores l'IMC passa a ser variable independent.

5.2.- SEGON ESTUDI: Densitat dels *vasa vasorum* adventicials carotidis en pacients obesos abans i a l'any de la cirurgia bariàtrica

5.2.1.- Difusió prèvia dels resultats

Els resultats d'aquesta segona fase del treball ha estat presentada en aquesta reunió científica:

1.- II Congreso de Obesidad, XIX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Cirugía de la Obesidad Mórbida y de las Enfermedades Metabólicas y de la Sección de la Obesidad de la AEC y XIII Congreso de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad, Sevilla, 15-17 de març de 2017. Comunicació *pitch* pòster: Rius F, Sánchez E, Betriu A, Bueno M, Suárez J, Fernández E, Lecube A. El aumento observado en la densidad de los vasa vasorum carotídeos en pacientes candidatos a cirugía bariátrica se reduce al año de la intervención.

5.2.2.- Característiques clíniques i metabòliques de la població inclosa en l'estudi

A la taula 7 es poden veure les principals característiques antropomètriques i clíniques dels 31 pacients sotmesos a CB dels què es disposa de l'estudi evolutiu als 12 mesos. La marcada reducció en el pes (16,2 punts en l'IMC i 32,2 cm en el diàmetre de la cintura) es va veure acompanyada d'una disminució significativa de les comorbiditats metabòliques. És a dir, la prevalença de DM2 i de la HTA es va reduir des d'unes xifres inicials del 35,5% i 48,4% fins al 12,9% per a la DM2 i al 25,8% per a la HTA. Més concretament, la PA sistòlica es va reduir en 11,6 mmHg, la PA diastòlica en 9,0 mmHg i l'HbA_{1c} en 1,2%. Pel que fa al perfil lipídic, es va observar un increment significatiu del colesterol HDL, de 8,9 mg/dl, acompanyat també d'un descens marcat dels triglicèrids, assolint, per tant, una millora al perfil aterogènic inicial. Tots els 13 pacients que abans de la intervenció complien criteris de glucèmia basal alterada tenien glucèmies estrictament normals (< 100 mg/dl) als 12 mesos de la intervenció.

Taula 7. Principals característiques antropomètriques i clíniques basals, i la seva evolució als 12 mesos de la CB, dels pacients inclosos en aquest estudi.

	Basal (n = 31)	12 mesos (n = 31)	Diferència de mitjanes (95% IC)	p
Dones, n (%)	24 (77,4)	24 (77,4)	-	-
Edat (anys)	44,9 ± 11,0	45,9 ± 11,0	-	-
IMC (kg/m ²)	44,4 ± 7,1	28,2 ± 4,8	-16,2 (-18,0 a -14,3)	<0,001
Perímetre de cintura (cm)	125,0 ± 15,6	92,8 ± 10,5	-32,2 (-38,2 a -26,4)	<0,001
DM2, n (%)	11 (35,5)	4 (12,9)	-	0,001
GBA, n (%)	13 (41,9)	0	-	-
HTA, n (%)	15 (48,4)	8 (25,8)	-	0,001
PA sistòlica (mmHg)	127,4 ± 17,9	115,8 ± 21,2	-11,6 (-18,4 a -4,7)	0,002
PA diastòlica (mmHg)	78,6 ± 11,5	69,6 ± 10,4	-9,0 (-13,4 a -4,5)	<0,001
Glucosa plasmàtica (mg/dl)	111,0 ± 32,6	93,7 ± 69,3	-17,3 (-44,2 a 6,1)	0,132
HbA _{1c} (%)	6,4 ± 1,2	5,2 ± 1,5	-1,2 (-2,0 a -0,4)	0,008
Colesterol total (mg/dl)	173,6 ± 40,3	174,7 ± 43,7	1,1 (-23,8 a 26,0)	0,929
Colesterol HDL (mg/dl)	45,3 ± 8,2	54,1 ± 8,6	8,9 (4,5 a 13,2)	<0,001
Colesterol LDL (mg/dl)	102,3 ± 32,4	103,9 ± 40,4	-1,6 (-22,3 a 19,2)	0,846
Triglicèrids (mg/dl)	134 (60-385)	79 (50-144)	-	<0,001

Les variables s'expressen en freqüència (percentatge), mitjana ± desviació estàndard o en mediana (rang).
IMC: índex de massa corporal; PA: pressió arterial; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada.

5.2.3.- Avaluació del gruix íntima-mitja arterial i la densitat dels *vasa vasorum* carotidis als 12 mesos de la cirurgia bariàtrica

Les modificacions al GIMc després de la CB estan resumides a la taula 8. Sorprenentment, no s'observa una disminució significativa de la mitjana d'aquesta variable i sí més aviat una tendència a l'increment, sense significació estadística [0,723 ± 0,127 vs. 0,746 ± 0,126; 95% IC: 0,023 (0,003 a 0,050); p = 0,083]. Un resultat similar es pot observar en individualitzar al costat dret, mentre que el GIM de la caròtida esquerra experimenta un lleuger però significatiu increment.

Per contra, i diferenciant-se dels resultats anteriors, a la taula 9 hi ha una de les troballes més importants de l'estudi, que és el descens marcadament significatiu que es pot observar en la densitat dels VV després de la millora antropomètrica i metabòlica aconseguida mitjançant la CB. Així, la densitat mitja passa d'una ratio inicial de 0,730 ± 0,125 fins a 0,639 ± 0,114 [95% IC: -0,092 (-0,149 a -0,033); p = 0,003], que suposa un decrement del 12,4% del valor inicial i una reducció del 59,8% de l'excés de densitat de VV que es detectava inicialment respecte el grup

control. Quan vam avaluar de forma independent el costat dret i l'esquerre la reducció de la densitat dels VV carotidis va continuar essent significativa.

Taula 8. Evolució del gruix de l'íntima-mitja des de la basal fins als 12 mesos de la CB.

	Basal (n = 31)	12 mesos (n = 31)	Diferència de mitjanes (95% IC)	p
GIMc mitjà (mm)				
mitjana ± DE	0,723 ± 0,127	0,746 ± 0,126	0,023 (0,003 a 0,050)	0,083
mediana (rang)	0,722 (0,556-1,053)	0,737 (0,430-0,980)		
GIMc dret (mm)				
mitjana ± DE	0,716 ± 0,143	0,731 ± 0,140	0,015 (0,007 a 0,055)	0,118
mediana (rang)	0,680 (0,490-1,050)	0,720 (0,380-1,150)		
GIMc esquerre (mm)				
mitjana ± DE	0,720 ± 0,131	0,762 ± 0,131	0,042 (0,006 a 0,087)	0,026
mediana (rang)	0,685 (0,500-1,000)	0,750 (0,530-1,090)		

Les variables s'expressen en mitjana ± desviació estàndard i mediana (rang). DE: desviació estàndard. VV: *vasa vasorum*.

Taula 9. Evolució de la densitat dels VV des de la basal fins als 12 mesos de la CB.

	Basal (n = 31)	12 mesos (n = 31)	Diferència de mitjanes (95% IC)	p
VV mitjà				
mitja±DE	0,731 ± 0,126	0,638 ± 0,115	-0,092 (-0,151 a -0,034)	0,003
mediana (rang)	0,719 (0,381-1,002)	0,612 (0,481-1,060)		
VV dret				
mitjana ± DE	0,780 ± 0,174	0,673 ± 0,158	-0,106 (-0,187 a -0,026)	0,012
mediana (rang)	0,747 (0,381-1,370)	0,653 (0,347-1,219)		
VV esquerra				
mitjana ±DE	0,690 ± 0,122	0,604 ± 0,120	-0,087 (-0,149 a -0,024)	0,008
mediana (rang)	0,696 (0,423-0,974)	0,610 (0,406-0,901)		

Les variables s'expressen en mitjana ± desviació estàndard i mediana (rang). DE: desviació estàndard. VV: *vasa vasorum*.

5.2.4.- Densitat dels *vasa vasorum* carotidis en funció de les variables categòriques

Igual que amb les variables numèriques també hem explorat la relació entre les variables categòriques inicials i els descens de la densitat dels VV. Aquestes dades estan recollides a la taula 10.

Taula 10. Canvis en la densitat dels VV carotidis en pacients obesos segons les variables categòriques inicials.

	Δ VV mitja		Δ VV dreta		Δ VV Esquerra	
	Mitjana	p	Mitjana	p	Mitjana	p
Sexe						
Dona (n = 24)	0,066 \pm 0,120	0,289	0,081 \pm 0,157	0,383	0,065 \pm 0,153	0,301
Home (n = 7)	0,174 \pm 0,240		0,199 \pm 0,321		0,150 \pm 0,200	
Glucosa						
Normal (n = 7)	0,078 \pm 0,111	0,956	0,136 \pm 0,055	0,947	0,112 \pm 0,042	0,915
GBA (n = 13)	0,092 \pm 0,197		0,263 \pm 0,079		0,148 \pm 0,049	
DM2 (n = 11)	0,101 \pm 0,156		0,202 \pm 0,064		0,206 \pm 0,062	
HTA						
No (n = 16)	0,074 \pm 0,140	0,550	0,079 \pm 0,183	0,419	0,091 \pm 0,166	0,728
Sí (n = 15)	0,111 \pm 0,181		0,146 \pm 0,240		0,069 \pm 0,162	
Tabac						
Mai (n = 13)	0,111 \pm 0,174	0,845	0,144 \pm 0,231	0,781	0,072 \pm 0,172	0,832
Ex-fumadors (n = 12)	0,080 \pm 0,151		0,092 \pm 0,195		0,069 \pm 0,182	
Fumadors (n = 6)	0,070 \pm 0,161		0,074 \pm 0,227		0,118 \pm 0,121	

Les variables s'expressen en mitjana \pm desviació estàndard. VV: *vasa vasorum*. GBA: glucosa basal alterada. DM2: diabetis mellitus tipus 2. HTA: hipertensió arterial.

5.2.5.- Comparació entre la densitat dels *vasa vasorum* en pacients als 12 mesos de la cirurgia bariàtrica i en el grup control

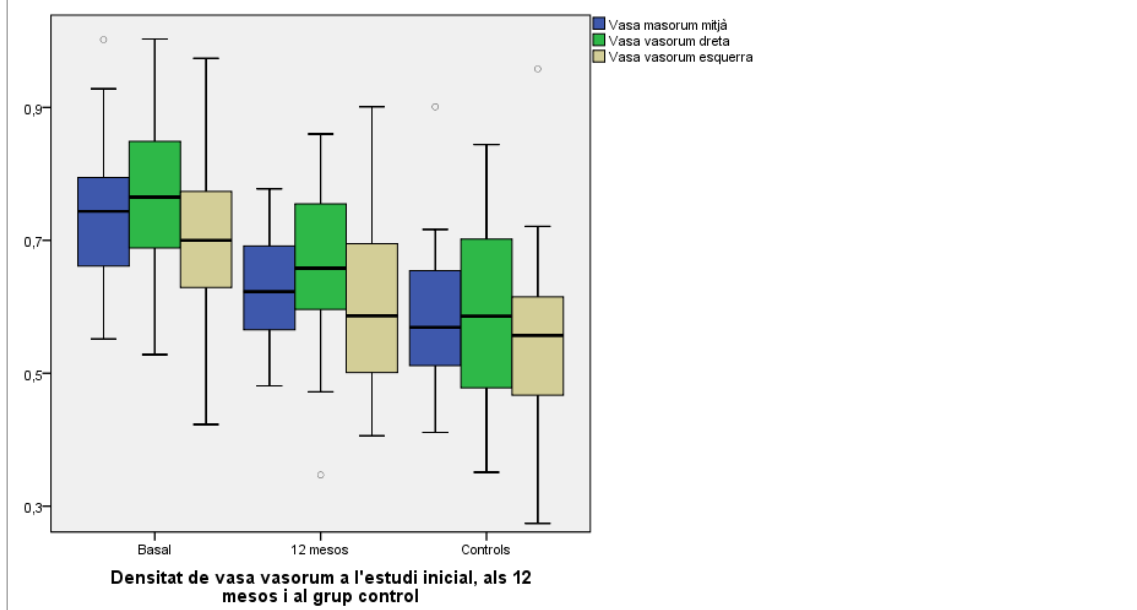
Als 12 mesos de la CB, la densitat dels VV (tant la seva mitjana com la densitat al costat dret), tot i una marcada reducció, no aconsegueix igualar-se a la del grup de subjectes aparentment sans i sense factors de risc cardiovascular utilitzat en el primer estudi com a grup control (taula 11, figura 5). És a dir, la densitat dels VV carotidis es queda a mig camí dels valors que es troben als subjectes amb obesitat mòrbida i a una població amb pes normal i sense factors de risc cardiovascular. Per contra, el resultat que s'assoleix a la caròtida esquerra sí que aconsegueix igualar-se al d'aquesta població control.

Taula 11. Valors de la densitat dels VV en el grup de pacients obesos als 12 mesos de la CB i en el grup control utilitzat en el primer estudi de comparació entre els VV dels pacients obesos amb els individus del grup control

	12 mesos (n = 31)	Grup control (n = 40)	Diferència de mitjanes (95% IC)	p
VV mitja				
mitja ± DE	0,637 ± 0,116	0,571 ± 0,111	-0,066 (-0,122 a 0,013)	0,015
mediana (rang)	0,612 (0,481-1,060)	0,571 (0,403-0,901)		
VV dret				
mitja ± DE	0,673 ± 0,156	0,585 ± 0,138	-0,088 (-0,163 a -0,020)	0,014
mediana (rang)	0,653 (0,347-1,219)	0,586 (0,351-0,844)		
VV esquerra				
mitja ± DE	0,602 ± 0,120	0,557 ± 0,133	-0,045 (-0,106 a -0,020)	0,178
mediana (rang)	0,610 (0,406-0,901)	0,561 (0,274-0,958)		

Les variables s'expressen en mitjana±desviació estàndard i mediana (rang). DE: desviació estàndard. VV: *vasa vasorum*.

Figura 5. Evolució de la densitat dels VV en cada localització (mitjana, esquerra i dreta) de forma basal, als 12 mesos de la CB, i en el grup control.



5.2.6.- Correlacions lineals entre el decrement de la densitat dels *vasa vasorum* i els canvis de les altres variables d'estudi

Quan avaluem les correlacions lineals que s'estableixen amb el decrement absolut de la densitat mitja dels VV (densitat basal – densitat als 12 mesos de la CB), i les diferents variables antropomètriques i analítiques (taula 12), veiem que no hi ha una relació significativa amb el decrement absolut de l'IMC ($r = 0,146$, $p = 0,440$) o de la cintura ($r = 0,182$, $p = 0,394$). Els

canvis observats en la resta de variables tampoc tenen relació amb el decrement de la densitat mitja dels VV.

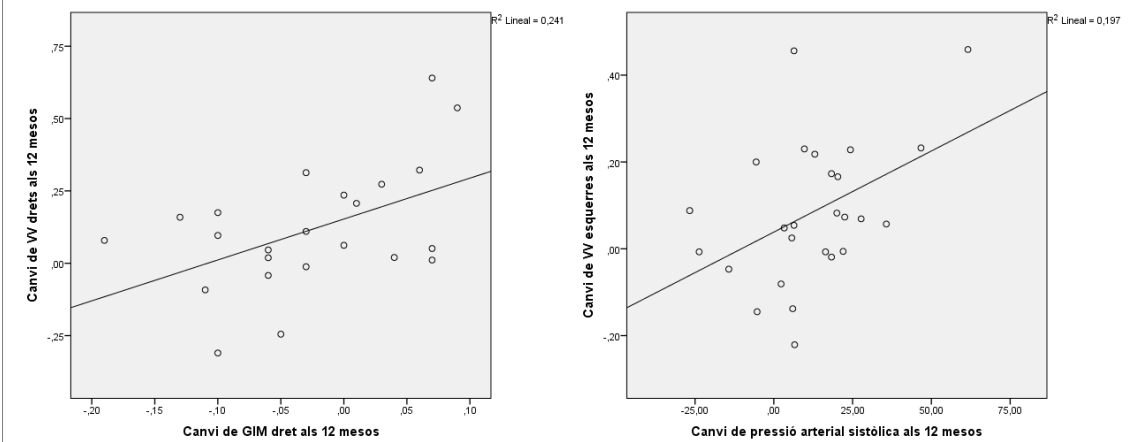
Taula 12. Correlacions lineals entre els canvis de densitat del VV a nivell de l'adventícia carotídia i els canvis en diferents variables antropomètriques i analítiques en el grup de 31 pacients amb dades disponibles als 12 mesos de la CB.

	Δ VV mitja		Δ VV dreta		Δ VV Esquerra	
	r	p	r	p	r	p
Δ IMC (kg/m ²)	0,146	0,440	-0,010	0,958	0,222	0,256
Δ cintura (cm)	0,182	0,394	-0,084	0,709	0,350	0,110
Δ glucèmia (mg/dl)	0,143	0,485	0,209	0,328	-0,022	0,919
Δ HbA _{1c} (%)	0,004	0,989	-0,026	0,926	0,047	0,862
Δ PA sistòlica (mmHg)	0,123	0,533	-0,107	0,602	0,444	0,023
Δ PA diastòlica (mmHg)	0,246	0,207	-0,002	0,991	0,394	0,046
Δ colesterol (mg/dl)	-0,096	0,647	-0,082	0,710	-0,126	0,567
Δ c-LDL (mg/dl)	0,016	0,941	0,070	0,750	-0,105	0,634
Δ c-HDL (mg/dl)	-0,289	0,161	-0,357	0,094	-0,051	0,818
Δ triglicèrids (mg/dl)	0,130	0,536	0,076	0,730	0,151	0,490
Δ GIMc mitjà	0,093	0,632	0,095	0,636	0,142	0,479
Δ GIMc dret	0,365	0,079	0,491	0,017	0,086	0,704
Δ GIMc esquerre	0,002	0,992	0,065	0,768	-0,055	0,804
Δ VV mitja	-	-	0,866	<0,001	0,760	<0,001
Δ VV dret	0,866	<0,001	-	-	0,225	0,268
Δ VV esquerre	0,760	<0,001	0,225	0,268	-	-

IMC: índex de massa corporal; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; PA: pressió arterial; VV: *vasa vasorum*; GIMc: gruix íntima-mitja carotídi.

En avaluar per separat cadascun dels costats sí que hi ha algunes associacions significatives. Així doncs, el canvi de densitat dels VV a la dreta es correlaciona amb el canvi de GIMc dret ($r = 0,491$, $p = 0,017$). Pel que fa al costat esquerre hi ha correlació amb el descens de PA sistòlica ($r = 0,444$, $p = 0,023$) i diastòlica ($r = 0,394$, $p = 0,046$). La representació gràfica d'aquestes relacions es mostra a la figura 6.

Figura 6: Regressió lineal entre el descens de la densitat de VV a l'esquerra amb la PA sistòlica i entre el descens de la densitat de VV a la dreta amb el GIMc dret.



5.2.7.- Correlacions lineals entre el decrement de la densitat dels *vasa vasorum* i les variables basals

També hem valorat les correlacions entre els descensos observats en la densitat de VV i les variables inicials per tal d'explorar la possibilitat que alguna d'aquestes variables tingui capacitat de predir la resposta a la CB que observem en la densitat dels VV. Aquests resultats estan resumits a la taula 13.

Taula 13. Correlacions lineals entre els canvis de densitat del VV a nivell de l'adventícia carotídia i els nivells inicials de diferents variables antropomètriques i analítiques en el grup de 31 pacients amb dades disponibles als 12 mesos de la CB.

	Δ VV mitja		Δ VV dreta		Δ VV Esquerra	
	r	p	r	p	r	p
IMC (kg/m ²)	0,023	0,903	0,011	0,956	0,063	0,751
Cintura (cm)	0,057	0,769	-0,083	0,679	0,196	0,328
Edat (anys)	-0,275	0,141	-0,276	0,155	-0,161	0,414
HbA1c (%)	0,113	0,645	-0,061	0,809	0,408	0,093
Glucèmia (mg/dl)	0,187	0,340	0,171	0,404	0,102	0,622
PA sistòlica (mmHg)	0,414	0,023	0,233	0,233	0,379	0,046
PA diastòlica (mmHg)	0,454	0,012	0,200	0,308	0,451	0,016
Colesterol total (mg/dl)	-0,172	0,392	-0,146	0,486	-0,126	0,549
Colesterol HDL (mg/dl)	-0,081	0,688	-0,152	0,469	-0,001	0,996
Colesterol LDL (mg/dl)	-0,066	0,744	0,007	0,974	-0,065	0,759
Triglicèrids (mg/dl)	0,049	0,808	0,059	0,780	-0,005	0,980
GIMc mitjà (mm)	-0,239	0,137	-0,164	0,325	-0,105	0,536
GIMc dret (mm)	-0,140	0,479	-0,163	0,416	-0,095	0,643
GIMc esquerra (mm)	-0,013	0,946	0,112	0,576	-0,244	0,211
VV mitja	0,690	<0,001	0,609	0,001	0,430	0,025
VV dreta	0,534	0,003	0,673	<0,001	0,027	0,896
VV esquerra	0,351	0,067	-0,172	0,399	0,681	<0,001

IMC: índex de massa corporal; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; PA: pressió arterial; VV: *vasa vasorum*; GIMc: gruix íntima-mitja carotidi.

Cal destacar dins de les correlacions amb les variables inicials la relació amb els nivells de pressió arterial sistòlica i diastòlica en la primera exploració, de manera que els pacients que inicialment tenien nivells de PA sistòlica i diastòlica més elevats són els que després tenen descensos més grans en la densitat de VV mitja i de la densitat dels VV al costat esquerre. També hi ha una relació, que es podia esperar, amb els nivells inicials de densitat de VV i el descens observat, és a dir, la reducció en la densitat de VV més gran es veu en els pacients que inicialment tenien el valor més elevat. Com ja s'ha anat repetint en altres valoracions estadístiques en aquest estudi observem un cop més el diferent comportament dels VV del costat dret i de l'esquerre; de fet la correlació amb el valor inicial existeix de forma homolateral, però no hi ha correlació entre la densitat inicial a la dreta i el canvi observat a l'esquerra ni tampoc a l'inrevés.

5.2.8.- Estudi multivariant: variables associades de forma independent amb el canvi observat en la densitat dels *vasa vasorum*

En l'anàlisi de regressió lineal múltiple, el descens de la PA sistòlica als 12 mesos de seguiment surt, igual que en l'estudi de les correlacions lineals, com l'única variable associada de forma independent amb el decrement de la densitat dels VV adventicials a la caròtida esquerra ($R^2 = 0,197$, $\beta = 0,444$, $p = 0,023$). És a dir, la reducció de la PA sistòlica amb la CB té un efecte directe sobre la densitat dels VV adventicials. Al costat dret, només el canvi de GIMc dret es relaciona de forma independent amb el descens de la densitat dels VV drets ($R^2 = 0,241$; $\beta = 0,491$; $p = 0,017$).

Quan en l'estudi multivariant analitzem el valor basal, previ a la cirurgia, sobre el canvi aconseguit en la densitat dels VV, si exclouem del model la densitat inicial de VV, torna a aparèixer el valor de la PA sistòlica inicial com l'única variable que es relaciona de forma independent amb el descens observat en la densitat de VV mitja ($R^2 = 0,174$; $\beta = 0,417$; $p = 0,024$).

5.3.- TERCER ESTUDI: Densitat dels vasa *vasorum adventicials* carotidis i poligrafia respiratòria

5.3.3.- Difusió prèvia dels resultats

Els resultats d'aquesta tercera fase del treball s'han presentat en una reunió científica.

1.- II Congreso de Obesidad, XIX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Cirugía de la Obesidad Mórbida y de las Enfermedades Metabólicas y de la Sección de la Obesidad de la AEC y XIII Congreso de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad, Sevilla, 15-17 de març de 2017. Comunicació oral: López C, Rius F, Gutierrez G, Sánchez E, Turino C, Seminario MA, Barbé F, Lecube A. Los vasa vasorum en la obesidad: marcador de aterosclerosis relacionado con SAOS.

5.3.2.- Característiques clíniques i metabòliques de la població inclosa en l'estudi

A la taula 14 es pot veure el resum de les principals característiques antropomètriques i clíniques dels 31 pacients candidats a CB que disposaven d'un estudi de PGCR i que complien amb els criteris d'inclusió/exclusió de l'estudi. Així, podem veure com els pacients amb un IAH ≥ 10 episodis/hora tenen tendència a presentar una major edat, un major grau d'obesitat abdominal, un major valor de glucèmia plasmàtica i d'HbA_{1c}, i un major valor de PA sistòlica que els subjectes amb un IAH < 10 episodis/hora, aquestes diferències no arriben a ser significativament significatives. Tot i això, concorden amb la hipòtesi que els pacients amb una SAHS presenten major prevalença dels factors clàssics de risc cardiovascular. Això sí, els pacients amb més de 10 episodis/hora sí presenten un major percentatge del registre nocturn amb saturacions arterials d'oxigen inferiors al 90%.

Taula 14. Principals característiques antropomètriques i clíniques dels pacients inclosos en l'estudi en funció del seu índex d'apnees-hipoapnees.

	IAH \geq 10 (episodis/hora) (n = 21)	IAH <10 (episodis/hora) (n = 10)	p
Edat (anys)	45,3 \pm 12,2	37,8 \pm 7,6	0,084
Dones, n (%)	16 (76,2)	10 (100)	0,147
IMC (Kg/m ²)	45,5 \pm 6,8	44,8 \pm 5,5	0,735
Cintura (cm)	129,5 \pm 16,9	121,1 \pm 15,0	0,198
DM tipus 2, n (%)	9 (42,9)	0	0,030
Glucèmia plasmàtica (mg/dl)	116,2 \pm 43,7	100,6 \pm 14,2	0,281
HbA _{1c} (%)	6,6 \pm 1,5	5,4 \pm 0,5	0,094
Triglicèrids (mg/dl)	141 (60 a 420)	145 (97 a 408)	0,808
Colesterol LDL (mg/dl)	97,3 \pm 26,3	114,6 \pm 30,3	0,144
PA sistòlica (mmHg)	132,8 \pm 15,7	120,3 \pm 20,3	0,070
IAH (episodis/hora)			
mitja \pm DE	34,2 \pm 21,3	4,1 \pm 2,0	<0,001
mediana (rang)	33,0 (10 a 83)	4,5 (1 a 8)	
CT90 (%)			
mitja \pm DE	14,1 \pm 12,1	2,5 \pm 4,6	<0,001
mediana (rang)	13,0 (0,1 a 37,0)	0,1 (0 a 14)	

Les variables s'expressen en freqüència (percentatge), mitjana \pm desviació estàndard o en mediana (rang). IMC: índex de massa corporal; PA: pressió arterial; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; IAH: índex d'apnea-hipoapnea; CT90: percentatge de temps de registre nocturn amb saturació arterial d'oxigen inferior al 90%.

5.3.3.- Avaluació del gruix íntima-mitja arterial i densitat dels *vasa vasorum* carotidis en funció de l'índex d'apnea-hipoapnea

A la taula 15 podem veure els resultats de l'estudi del GIMc i de la densitat dels VV en tots dos grups. Val la pena destacar que tot i que no hi ha diferències al GIMc, la mitjana de la densitat mitja dels VV és significativament superior en el grup de subjectes amb major IAH (0,769 \pm 0,087 vs. 0,699 \pm 0,086; p = 0,046). Aquesta diferència desapareix en avaluar per separat cadascun dels costats explorats, tot i que tant a la dreta com a l'esquerra hi ha un descens numèric, més marcat al costat esquerre.

Taula 15. Valors de la densitat dels VV carotidis en funció de les troballes en la PGCR.

	IAH \geq 10 (episodis/hora) (n = 21)	IAH < 10 (episodis/hora) (n = 10)	p
VV mitja			
mitja \pm DE	0,769 \pm 0,087	0,699 \pm 0,086	0,046
mediana (rang)	0,769 (0,64 a 0,69)	0,713 (0,55 a 0,81)	
VV dreta			
mitja \pm DE	0,790 \pm 0,103	0,753 \pm 0,132	0,409
mediana (rang)	0,781 (0,647 a 1,370)	0,754 (0,528 a 0,922)	
VV esquerra			
mitja \pm DE	0,737 \pm 0,125	0,644 \pm 0,120	0,064
mediana (rang)	0,718 (0,509 a 0,974)	0,698 (0,423 a 0,804)	
GIMc			
mitja \pm DE	0,976 \pm 0,107	0,863 \pm 0,324	0,163

Les variables s'expressen en mitjana \pm desviació estàndard i en mediana (rang). IAH: índex d'apnea-hipoapnea; VV: *vasa vasorum*; GIMc: gruix íntima-mitja carotídi.

5.3.4.- Estudi de les correlacions lineals entre la densitat dels *vasa vasorum* i els paràmetres de gravetat de la síndrome d'apnea-hipoapnea del son

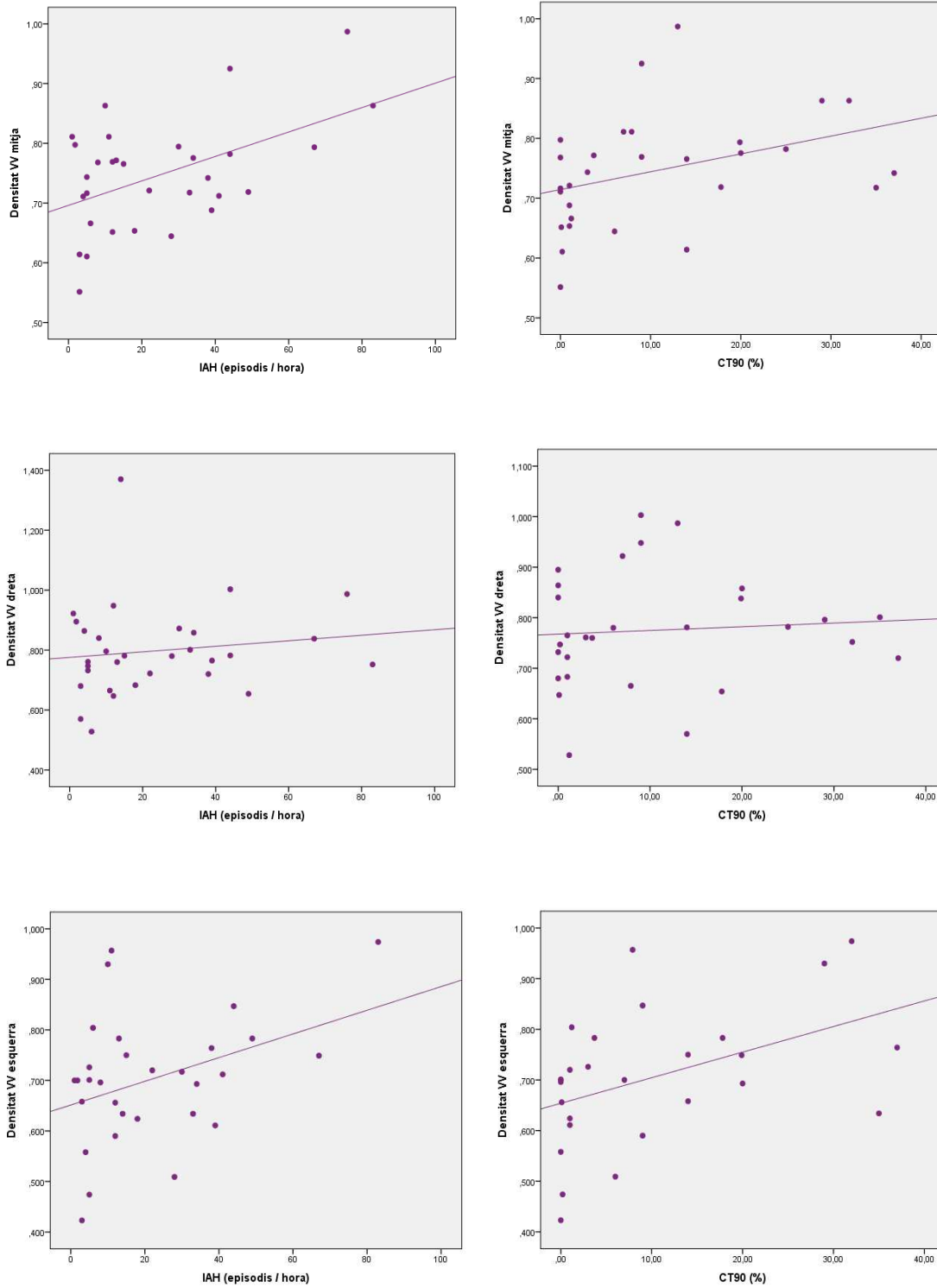
Quan avaluem les correlacions que s'estableixen entre els paràmetres que informen de la hipòxia nocturna i la densitat dels VV carotidis, veiem que tant la densitat de VV mitja com la del costat esquerre es correlacionen de forma significativa amb el valor de CT90 i també amb l'IAH (taula 16, figura 7). És a dir, a major gravetat dels paràmetres que avaluen la presència d'hipòxia intermitent (l'IAH) o d'hipòxia mantinguda (el CT90), major és la densitat dels VV carotidis.

Taula 16. Correlacions lineals entre la densitat del VV a nivell de l'adventícia carotídia i diferents variables de la PGCR als 31 pacients amb obesitat mòrbida candidats a CB.

	VV mitja		VV dreta		VV esquerra	
	r	p	r	p	r	p
CT90 (%)	0,369	0,049	0,076	0,696	0,445	0,020
IAH (episodis/hora)	0,501	0,004	0,135	0,469	0,375	0,041

IAH: índex d'apnea-hipoapnea; CT90: percentatge de temps de registre nocturn amb saturació arterial d'oxigen inferior al 90%.

Figura 7. Relació entre la densitat dels VV (mitja, caròtida dreta i esquerra) i l'IAH.



IAH: índex d'apnea-hipoapnea; CT90: percentatge de temps de registre nocturn amb saturació arterial d'oxigen inferior al 90%.

5.3.5.- Estudi multivariant: variables associades de forma independent amb la densitat dels *vasa vasorum* carotidis

També es va realitzar una anàlisi multivariant de les variables associades amb la mitjana de la densitat dels VV carotidis. El resultat indica que només l'IAH s'associa de forma independent amb el paràmetre d'estudi, però no l'IMC ni la resta de paràmetres inclosos al model com l'edat, el sexe, la presència de DM2 o els valors de PA o de colesterol LDL (taula 17).

Taula 17. Estudi multivariant per avaluar les variables associades de forma independent amb la mitjana dels VV.

	β	p
Sexe	0,122	0,536
Edat (anys)	-0,120	0,511
IMC (kg/m ²)	0,220	0,224
DM (sí/no)	0,006	0,974
PA sistòlica (mmHg)	0,048	0,807
Fumador actiu (sí/no)	-0,294	0,117
Colesterol LDL (mg/dl)	0,191	0,313
CT90 (%)	0,137	0,536
IAH (episodis/hora)	0,489	0,011

IMC: índex de massa corporal; DM: diabetis mellitus; PA: pressió arterial; IAH: índex d'apnea-hipoapnea; CT90: percentatge de temps de registre nocturn amb saturació arterial d'oxigen inferior al 90%.

6.- DISCUSSIÓ

6.1.- COMENTARI GENERAL

Amb els tres estudis que hem presentat es reafirma el concepte que la densitat dels VV de l'adventícia carotídia es pot considerar un bon marcador d'arterioesclerosi precoç. També s'aporten dades rellevants que ajuden a explicar millor perquè disminueix la morbimortalitat cardiovascular dels pacients amb obesitat mòrbida sotmesos a CB i s'aprofundeix en la relació entre la SAHS i la malaltia cardiovascular.

Per una banda hem demostrat per primera vegada i mitjançant l'ecografia amb contrast que els pacients amb obesitat mòrbida presenten no tan sols un major GIMc sinó també una major densitat del VV de l'adventícia carotídia que subjectes d'un grup control amb pes normal i sense factors de risc cardiovascular. A més, l'obesitat abdominal (però no altres factors de risc cardiovascular clàssics) emergeix com un factor de risc independent per a una major densitat dels VV. La possibilitat d'identificar el procés arterioescleròtic a les seves etapes més inicials pot servir en la pràctica clínica per disminuir el risc de presentar futurs esdeveniments cardiovasculars, en poder indicar i iniciar abans les diferents estratègies preventives.

Val la pena recordar que la mida de la mostra de pacients que s'ha estudiat es va calcular per tenir potència estadística suficient per demostrar una diferència almenys d'un 10% en la densitat dels VV de l'adventícia carotídia un any després de la intervenció de CB. Tenint en compte això, juntament amb els resultats obtinguts podem donar per demostrada la hipòtesi del segon estudi, és a dir, que la pèrdua de pes i la millora de les comorbiditats induïdes per la CB s'associen a un descens de la densitat dels VV de l'adventícia carotídia. Aquest resultat introdueix també el concepte de la capacitat de regressió de les lesions ateromatoses subclíniques. Cal tenir present que, en canvi, la mida de la mostra és insuficient per poder assegurar totalment que altres troballes que s'han exposat en l'apartat de resultats no siguin resultat de l'atzar. És probable que amb una mostra més gran algunes de les relacions que hem trobat al nostre grup de pacients no es confirmessin, com també ho seria que apareguessin algunes influències de variables que en el nostre estudi no han arribat a la significació estadística. És la intenció del nostre grup d'investigació continuar aquesta línia d'estudi per poder ampliar la mostra i el seguiment i seguir obtenint més resultats ben fonamentats en tot el que és el camp de l'arterioesclerosi subclínica, l'obesitat mòrbida i la CB.

Al tercer treball traiem a la llum un dels possibles mecanismes pels quals la SAHS, mitjançant la hipòxia intermitent que produeix, incrementa el risc cardiovascular a través del seu efecte sobre les fases més precoces de l'arterioesclerosi.

6.2.- DISCUSSIÓ DEL PRIMER ESTUDI

L'obesitat mòrbida és una malaltia crònica caracteritzada per una acumulació excessiva de greix. Els estudis epidemiològics han demostrat que l'obesitat està associada a trastorns cardiovasculars i metabòlics. L'obesitat també s'associa amb la presència de disfunció endotelial, d'un procés inflamatori crònic de baix grau i d'estrès oxidatiu. Tots aquests factors exerceixen un paper central en el desenvolupament de l'arterioesclerosi, afavorint l'augment de morbiditat cardiovascular que hi ha en aquesta patologia ¹¹⁹.

Els VV són una xarxa de microvasos que estan localitzats de forma fisiològica a la capa adventícia de les artèries i venes de mida mitjana i gran. La seva funció principal és fer arribar els nutrients necessaris a les cèl·lules que formen la paret d'aquests vasos. Fins fa poc s'acceptava que la primera lesió d'arterioesclerosi que es podia detectar amb mètodes no invasius era l'engruiximent del GIMc ¹²⁰. Tot i això, els estudis de necròpsies demostren que ja hi ha una proliferació de VV a la túnica adventícia, la tercera i més externa de les capes de la paret arterial, en persones amb una lesió arterioesclerosa inicial, definida com una lesió tipus 1 de la classificació de l'American Heart Association, en què només hi ha infiltració microscòpica de l'íntima pels macròfags amb lípids a l'interior ¹²¹. De la mateixa manera s'observa que hi ha una correlació entre la densitat dels VV i la progressió de la placa aterioescleròtica, com també n'hi ha entre la densitat dels VV i l'aparició d'episodis d'hemorràgia intraplaca, una característica de les lesions inestables establertes ¹²⁰.

Al primer dels nostres tres estudis s'avalua per primer cop la densitat dels VV de l'adventícia carotídia en pacients amb obesitat mòrbida. És a dir, oferim les primeres dades morfològiques que demostren que l'obesitat es relaciona amb un increment de l'arterioesclerosi subclínica valorada mitjançant l'estudi de densitat de VV en comparació amb un grup control de persones no obesos i sense factors de risc cardiovascular conegut de la mateixa edat i sexe que el grup de pacients obesos.

Als nostres resultats veiem que, si comparem els nostres pacients amb obesitat mòrbida i el grup control, els dos grups estan ben aparellats pel que fa a edat i sexe, derivat de la manera com s'han escollit els components del grup control. Com a conseqüència de les

característiques de les dues poblacions hi ha una diferència marcada pel que fa a l'IMC i al diàmetre de la cintura. Una altra diferència causada per la manera com s'han escollit els grups és la presència de factors de risc cardiovascular, que en el grup control estan absents i, en canvi, en el grup d'obesos s'inclouen pacients amb DM2, GBA, HTA i tabaquisme. Les diferències en els nivells de glucosa i triglicèrids, més elevats en el grup amb obesitat mòrbida, i de colesterol HDL, més baix, són atribuïbles també a aquestes diferències entre els grups. Els nivells de PA arterial sistòlica i diastòlica no arriben a la significació estadística, tot i que apunten en el mateix sentit. Cal tenir present també que els pacients del grup d'obesitat mòrbida podien estar rebent tractament amb fàrmacs antidiabètics, hipolipemians i hipotensors, i això pot fer que hi hagi menys diferències en aquests paràmetres del que es podria esperar.

La dada més destacable d'aquest estudi és que els nostres pacients amb obesitat mòrbida tenen una densitat mitja de VV un 29,6% més elevada que el grup control. Aquest resultat considerem que té una gran importància: és el primer cop que es descriu que la densitat dels VV de l'adventícia carotídia està augmentada en l'obesitat. Pensem que aquesta troballa pot ajudar a explicar l'augment de risc cardiovascular que s'ha descrit en els pacients amb obesitat.

El coneixement inicial del paper dels VV en la patofisiologia de l'arterioesclerosi, provinent d'estudis de necròpsies, va fer un gran salt fins a la pràctica clínica amb l'aparició de l'estudi ecogràfic amb contrast, que ens permet visualitzar de forma directa la vascularització de l'adventícia als éssers humans⁸². Per exemple, s'ha trobat que la vascularització de la capa adventícia està augmentada en determinades patologies associades a un risc cardiovascular incrementat, com ara la insuficiència renal crònica o la diabetis mellitus tipus 1^{122, 123}. En aquest darrer estudi, la densitat dels VV no es veia condicionada per la presència de microangiopatia a nivell de la retina^{82, 123}. En un altre estudi que va avaluar la densitat dels VV en 324 pacients amb DM2 i 141 subjectes sense diabetis, tots ells sense història prèvia d'episodis de malaltia cardiovascular, es va observar com la presència de diabetis estava associada amb un increment del 36% de la senyal dels VV, percentatge molt menor però igualment significatiu al que suposava l'increment d'una unitat de l'IMC ($\approx 1\%$; 95% IC: 0,5 a 1,4; $p < 0,001$)¹²⁴. Curiosament, en aquest estudi ni el colesterol LDL ni les xifres de pressió arterial ni el GIMc es relacionaven de forma significativa amb els VV¹²⁴. En un altre estudi realitzat un parell d'anys abans, amb 107 pacients amb DM2 i sense història de malaltia

cardiovascular provinents de l'Hospital Universitari Arnau de Vilanova, aquells que tenien diagnosticada una retinopatia diabètica (n = 51) presentaven també una major densitat dels VV a nivell carotídi que un grup control de 56 voluntaris sans; per contra, en aquells pacients amb DM2 però sense retinopatia (n=56), l'augment de la densitat dels VV no arribava a ser significativament superior en comparar-lo amb el grup control ⁸⁴.

La causa més freqüent de mortalitat atribuïble a l'obesitat és la malaltia cardiovascular (58% del total), seguit de la causa tumoral ¹²⁵. Per tant, la capacitat d'identificar el procés arterioescleròtic a les primeres etapes pot tenir gran valor per atenuar el risc de presentar futurs esdeveniments de malaltia cardiovascular, ja que podria permetre identificar els pacients en què caldria iniciar estratègies preventives més agressives. En l'obesitat, com ja s'ha comentat prèviament, la secreció excessiva d'adipocines proinflamatòries pels adipòcits i els macròfags que infiltren el teixit adipós comporta un estat inflamatori sistèmic de baix grau ¹²⁶. Molt probablement aquest estat proinflamatori present a l'obesitat té un paper fonamental en la gènesi dels canvis arterioesclerosos que acaben causant l'augment de la malaltia cardiovascular.

L'increment de risc cardiovascular descrit a les persones amb obesitat es podria atribuir també a la presència de les diferents comorbiditats metabòliques. De fet, al nostre estudi hem evidenciat una correlació lineal, en el grup de pacients amb obesitat mòrbida, entre la mitjana de la densitat dels VV i la glucèmia en dejú i l'HbA1c, les xifres de pressió arterial diastòlica i els triglicèrids. Val la pena ressaltar també que en realitzar l'estudi multivariant tant la glucèmia com el perímetre de la cintura exerceixen un efecte independent sobre la densitat mitja dels VV. Aquesta associació amb el perímetre de la cintura suggereix que l'excés de greix, especialment el de distribució abdominal, present a les persones amb obesitat té un paper important en el desenvolupament de la malaltia cardiovascular, i dona nous arguments per a tots aquells que defensen que el perímetre abdominal, i amb ell el risc metabòlic, és més important per identificar els pacients amb major risc cardiovascular que no el propi IMC.

Quan valorem el GIMc en els mateixos grups d'estudi veiem com també hi ha una diferència estadísticament significativa entre el grup d'obesitat mòrbida i el grup control. Aquesta diferència, un 12% pel que fa al GIMc mitjà, és menys marcada que la que observem a la densitat de VV. Això fa pensar que en pacients amb obesitat mòrbida la densitat dels VV de l'adventícia carotídia detecta millor la presència d'arterioesclerosi subclínica que el GIMc.

Al nostre treball sobta la manca de correlació entre la densitat dels VV i el GIMc i creiem que cal estudiar aquest fet més acuradament en un futur proper. Potser no estem mesurant el mateix amb les dues tècniques, o s'estan valorant diferents moments d'un únic procés que es poden veure influenciats per estímuls diferents. És a dir, tot i que el dos marcadors, els VV i el GIMc, formen part l'esquema de desenvolupament del procés arterioescleròtic, aquest pot ser dinàmic i diferents factors etiopatogènics podrien ser responsables de la seva estimulació en moments o en situacions clíniques diferents. Uns estímuls poden ser claus per iniciar el procés (per exemple la hiperglucèmia i la inflamació de baix grau associada a l'obesitat abdominal en el cas dels VV), mentre d'altres serien factors claus en el manteniment i progressió de l'arterioesclerosi (com la PA elevada en el cas del GIMc). Aquesta hipòtesi podria obrir la porta al disseny d'estratègies preventives individualitzades a cada persona depenent del tipus de manifestació d'arterioesclerosi subclínica que presenti.

Les correlacions que veiem entre la densitat de VV mitja i la glucosa, l'HbA_{1c}, la PA diastòlica i els triglicèrids en els pacients amb obesitat mòrbida també reforcen el concepte que la densitat dels VV és un marcador d'arterioesclerosi precoç. Cal recordar però, que aquests resultats, igual que la manca de relació amb la PA sistòlica, colesterol total i colesterol LDL, poden estar influïts per la presència de fàrmacs.

Un altre aspecte que crida l'atenció al nostre estudi són les diferències que veiem entre el costat dret i l'esquerre. La densitat dels VV al dos costats no és igual i la relació amb algunes variables tampoc, per exemple la correlació entre l'HbA_{1c} i la PAD només és significativa al costat esquerre. Les diferències entre el costat dret i l'esquerre, tant al GIMc¹⁰⁷ com en la densitat dels VV carotidis⁸⁰, ja s'ha descrit prèviament i dades com les del Rotterdam Study suggereixen que les lesions arterioescleroses es desenvolupen primer al costat esquerre que al dret¹²⁸. És possible que l'explicació estigui en les diferències anatòmiques, ja que la caròtida esquerra s'origina directament de l'aorta i això fa que estigui exposada a unes forces de cisallament més altes¹²⁹. Probablement les mateixes causes que fan que l'aparició de l'arterioesclerosi entre un costat i l'altre no sigui simultània justifiquen també les diferències que veiem en l'associació de la densitat dels VV entre els dos costats. A més, tampoc no s'ha d'oblidar que amb el GIM estem valorant les capes íntima i mitja del vas i en canvi quan mesurem la densitat de VV ho estem fent a la capa adventícia.

Hem explorat també les associacions que trobem ajuntant el grup control i el grup amb obesitat mòrbida. En valorar les dades d'aquesta manera veiem que, a més de la glucosa i la PA

diastòlica, hi ha relació amb l'IMC i el diàmetre de la cintura. L'anàlisi multivariant ens diu que tant la glucosa com el diàmetre de cintura es relacionen de forma independent amb la densitat mitja de VV a l'adventícia carotídia. La millor associació amb la densitat dels VV amb el diàmetre de la cintura és, com ja s'ha comentat, congruent amb el concepte que la malaltia cardiovascular s'associa especialment amb l'acumulació de greix visceral.

Hem de comentar que aquest primer treball té algunes limitacions potencials que és important tenir present. D'una banda, es tracta d'estudi amb un disseny de tipus transversal i, per tant, no es pot establir una relació causal entre l'obesitat i l'augment de la densitat dels VV carotidis. D'altra banda, el nostre estudi avalua només una població seleccionada de subjectes amb obesitat extrema i per tant no podem assegurar que en persones amb un menor grau d'obesitat les troballes siguin comparables. Per tal d'aclarir-ho caldria fer estudis addicionals en persones amb nivells d'IMC més baixos.

Com a conseqüència del que s'ha exposat fins ara, considerem que amb aquest estudi hem demostrat que els pacients amb obesitat mòrbida tenen una major densitat de VV a l'adventícia carotídia. La major densitat de VV a l'adventícia carotídia pensem s'ha d'interpretar com a presència d'un major grau d'arterioesclerosi subclínica en els pacients obesos en comparació al grup control. Aquesta troballa podria contribuir a explicar l'augment del risc cardiovascular que tenen els pacients obesos.

Considerem que són necessaris estudis addicionals per establir si l'estudi dels VV de l'adventícia carotídia pot ser una prova de detecció fiable i rendible per identificar els pacients obesos més vulnerables des del punt de vista cardiovascular i que, per tant, requereixen una intervenció terapèutica més intensiva.

Finalment, els nostres resultats obren la possibilitat que la correcció de l'obesitat mòrbida es pugui associar a una disminució d'aquest marcador d'arterioesclerosi precoç. La resposta a aquest plantejament només la pot donar un estudi prospectiu la qual cosa ens porta directament a comentar els resultats obtinguts en el segon dels nostres treballs.

6.3.- DISCUSSIÓ DEL SEGON ESTUDI

La CB ha esdevingut una eina eficaç i segura perquè les persones amb obesitat mòrbida aconseguixin pèrdues de pes significatives i les mantinguin a llarg termini. A més, la CB ha

demostrat que és capaç d'assolir la millora, i fins i tot la remissió, de les comorbiditats metabòliques associades a l'obesitat ^{53, 56, 57}. S'estima que la CB disminueix el risc cardiovascular als 10 anys en aproximadament un 50%, d'acord amb les taules de risc de Framingham ¹²⁵. En aquesta línia, una metaanàlisi recent ha mostrat com la CB, en comparació amb els controls no intervinguts, està clarament associada a una reducció del risc d'infart de miocardi (OR 0,54), d'accident cerebrovascular (OR 0,46), de tots els esdeveniments cardiovasculars (OR 0,49) i de mortalitat (OR 0,48) ¹³⁰. A més, la pèrdua de pes associada a la cirurgia gastrointestinal també comporta millores sobre l'estructura del miocardi, la funció diastòlica i la disfunció endotelial ^{58-60, 119, 131}. Tenint en compte aquestes dades vam considerar que seria molt interessant avaluar de forma prospectiva l'efecte de la CB sobre un marcador d'arterioesclerosi precoç com és la densitat de VV de l'adventícia carotídia.

De fet, i fins a on hem pogut esbrinar mitjançant la recerca de la bibliografia disponible, l'estudi que presentem és el primer en avaluar i demostrar que els beneficis assolits mitjançant la CB en pacients amb obesitat mòrbida s'acompanyen també d'una millora significativa de la densitat dels VV a nivell de l'adventícia carotídia.

Després de 12 mesos de la intervenció, ens els 31 pacients que hem pogut avaluar, observem reduccions marcades de l'IMC i del perímetre de cintura, conseqüència lògica de la CB. També es redueix el nombre de pacients que necessiten tractament per a la DM2 i la HTA, els nivells de PA sistòlica i diastòlica, la glucèmia, l'HbA_{1c} i els triglicèrids, i augmenten els nivells de colesterol HDL. Les diferències en aquests paràmetres eren també d'esperar ja que l'efecte de la CB en el control glucèmic, tensional i del perfil lipídic és ben coneguda.

Si mirem el que era l'objectiu principal d'aquest estudi, que és l'efecte de la CB sobre la densitat de VV de l'adventícia carotídia, demostrem una reducció significativa del 12,6%, lleugerament per damunt del 10% que ens havíem plantejat com a hipòtesi i que havíem utilitzat per calcular la mida de la mostra. Les diferències amb el grup control es redueixen de forma clara; la densitat de VV mitja és ara només un 11,6% superior al grup control (recordem que inicialment era un 29,6% superior). Aquesta diferència encara és estadísticament significativa pel que fa a la mitja i al costat dret. En canvi al costat esquerre, als 12 mesos de la intervenció, la densitat de VV ja ha deixat de tenir significació estadística en relació al grup control.

És interessant destacar que, si bé en l'estudi inicial la densitat dels VV es relacionava de forma significativa i independent amb el perímetre de cintura i la glucèmia plasmàtica, el canvi favorable que hem observat en la densitat mitja dels VV de la paret carotídia als 12 mesos de la CB no es relaciona amb la pèrdua de pes, amb la millora del control glucèmic ni tampoc amb la millora de la PA. Sí que hi ha relació entre el canvi dels nivells de PA sistòlica i diastòlica i el descens de la densitat dels VV al costat esquerre; al costat dret l'única relació estadísticament significativa és amb el GIMc del mateix costat. Si valorem la influència de les determinacions inicials amb el canvi de la densitat dels VV trobem, un cop més, que la PA sistòlica i diastòlica inicials són les variables que es relacionen amb el descens de la densitat dels VV després de la CB. Això s'aprecia tant al valor mitjà de VV com al costat esquerre.

També observem una forta correlació entre els nivells inicials de densitat de VV i el descens observat, és a dir, els pacients que inicialment tenien una densitat de VV més elevada són també els que tenen un descens més marcat. Aquest efecte entra dins del que es pot esperar, ja que és habitual que la resposta a un tractament sobre qualsevol paràmetre biològic sigui major com més lluny de la normalitat estigui el nivell del qual partim.

També val la pena remarcar que els resultats que presentem són del seguiment als 12 mesos de la CB. Aquest fet obre noves qüestions que caldrà resoldre en un futur, com ara si la millora de l'arteriosclerosi subclínica es pot objectivar en un període de temps més curt (als 6 mesos, per exemple), si aquesta millora encara pot ser major i allargar-se més en el temps fins a igualar-se totalment amb els valors observats en la població control, o fins i tot, si el benefici assolit és persistent al llarg del temps.

Com ja hem dit, en el moment actual, no hi ha cap estudi publicat que permeti respondre aquestes preguntes, de manera que només podem basar-nos en el que prèviament s'ha descrit pel que fa al GIMc. En aquesta línia, un grup espanyol ha publicat recentment un estudi amb un disseny semblant al nostre, en el qual avalua el GIMc en 40 dones obesas mòrbides amb síndrome metabòlica, abans i als 12 mesos de la CB (20 van ser sotmeses a un BPGYR i 20 a una gastrectomia vertical) ¹³². A més, l'estudi disposa d'un grup control de 20 dones equiparades per edat i risc cardiovascular assignades a un tractament convencional basat en el consell nutricional i l'estímul de l'activitat física. Els resultats mostren com el GIMc va disminuir de forma significativa independentment de la tècnica quirúrgica utilitzada, mentre que no es van observar canvis significatius en el grup control.

Altres estudis confirmen l'efecte beneficiós de la CB sobre el GIMc, independentment de la tècnica quirúrgica utilitzada, i com aquest es veu sovint acompanyat de millores de la dilatació induïda per flux (flow-mediated dilation), reflectint no tant sols el benefici sobre l'ateromatosi si no també sobre la funció endotelial¹³³⁻¹³⁹. En algun d'aquests estudis la millora del GIMc es correlaciona de forma significativa amb la pressió arterial sistòlica i els nivells de triglicèrids¹³⁹.

Una metaanàlisi que es va comunicar l'any 2016 i que considera 6 articles (i 269 pacients) publicats fins el gener de 2015, valora l'efecte de la CB sobre l'arteriosclerosi subclínica i la funció endotelial. El resultat és que hi ha una reducció significativa de la mitjana del GIMc que es quantifica en 0,17 mm (95% IC: -0,290, -0,049, p = 0,006), i una millora significativa de la dilatació induïda per flux del 5,5% (95% IC: 2,87, 8,03; p < 0,001)¹⁴⁰. Val la pena destacar que el percentatge de disminució de l'IMC, a diferència del nostre estudi, es va associar amb els canvis observats al GIMc¹⁴⁰.

Intentant respondre la pregunta del moment en què després de la CB ja pot ser evident aquesta millora, la disminució significativa del GIMc s'ha comunicat als 3 mesos del BPGYR en un petit grup 22 pacients amb obesitat mòrbida¹⁴¹.

Curiosament, quan un estudi ha estudiat l'efecte de la CB en funció de l'existència o absència d'alteracions del metabolisme hidrocarbonat¹⁴², la disminució del GIMc als 12 mesos s'observa només entre els pacients amb DM2 o intolerància oral a la glucosa (n = 18) (-0,041 mm, 95% IC: -0,060, -0,012; p = 0,005), i no en la resta de pacients (-0,001 mm, 95% IC: -0,039, 0,020; p = 0,52)¹⁴². Pel que fa a un seguiment més enllà dels 12 mesos de la CB, disposem de dades que confirmen que la disminució del GIMc persistia de forma significativa als 5 anys de la cirurgia en un grup de 52 pacients, i que no es modifica quan el seguiment es perllonga fins als 6 anys i mig en un subgrup de 27 pacients¹⁴³.

Val la pena comentar també els resultats d'un estudi que ha calculat la velocitat de progressió de l'augment del GIMc al llarg de 4 anys en pacients obesos sotmesos prèviament a CB, pacients obesos tractats amb mesures convencionals i subjectes no obesos¹⁴⁴. Així, la progressió en els pacients quirúrgics és pràcticament idèntica a la dels subjectes no obesos (0,024 vs. 0,025 mm/any), i unes tres vegades més lenta que la que s'observa en els pacients obesos tractats de manera convencional (0,068 mm/any, p < 0,05)¹⁴⁴. Això voldria dir que la pèrdua de pes i la millora de comorbiditats aconseguida mitjançant la cirurgia és capaç no tan

sols de reduir la morfologia de l'aterosclerosi subclínica, sinó que també pot arribar a disminuir la progressió de la malaltia vascular.

Tan sols un estudi ha avaluat subjectes amb 10 anys de seguiment després de la CB, i que presentaven en el moment de l'estudi un IMC de 31,5 kg/m². En comparar aquests subjectes amb un grup de pacients amb obesitat mòrbida (42,5 kg/m²), no es van observar diferències en el GIMc entre tots dos grups en cap dels territoris carotidis estudiats ¹⁴⁵. Per contra, el grup de pacients amb l'antecedent quirúrgic, sí presentava un GIMc significativament superior al d'un tercer grup d'individus sense obesitat (IMC 24,4 kg/m²) ¹⁴⁵. En l'estudi multivariant realitzat entre tots els subjectes, el greix visceral va ser el principal factor predictiu del GIMc, tot i que aquest també es relacionava amb la PA, els nivells de triglicèrids plasmàtics, i el valor de la PCR d'alta sensibilitat ¹⁴⁵. Per tant, aquest estudi sembla posar en dubte la persistència a llarg termini del benefici de la CB sobre el GIMc i, almenys de moment, encara no n'hi ha cap altre que hagi aportat resultats que contradiguin les seves dades.

En llegir tota aquesta evidència científica publicada fins ara al voltant del GIMc, no podem passar per alt la important discrepància que aporten les nostres dades: al nostre grup de pacients el GIM no baixa i, fins i tot, al costat esquerre augmenta de forma estadísticament significativa. El nostre treball avalua un nombre de pacients (n = 31) semblant al d'estudis comentats anteriorment, amb un període de seguiment (12 mesos) també semblant, que assoleixen una pèrdua ponderal fins i tot superior (16 kg/m²), disposa de personal entrenat i amb gran experiència en la presa de les mesures ecogràfiques, aquestes s'han realitzat sempre amb el mateix aparell, i mostra una millora significativa en la densitat dels VV. Factors com ara la tècnica quirúrgica utilitzada, la prevalença de comorbiditats prèvies a la cirurgia, discrepàncies en els aspectes metodològics, o fins i tot el biaix de publicació poden estar presents. En aquests moments estem ampliant la nostra mostra i avaluant també els resultats a 6 mesos, per tal d'aconseguir una justificació plausible a aquest resultat que sembla inicialment discordant.

Un darrer aspecte que també crida l'atenció d'aquest estudi és el fet que tot i que sembla haver-hi una relació clara entre la CB i el descens de la densitat de VV de l'adventícia carotídia, aquest descens de densitat no es relaciona amb el descens de pes. Probablement, igual que bona part de l'efecte que té l'obesitat sobre l'augment del risc cardiovascular depèn dels seus efectes en altres factors de risc cardiovascular com la glucèmia, les alteracions del metabolisme lipídic i la PA, la millora que veiem en la densitat dels VV també depèn més de les

milliores que veiem en aquests factors que no del canvi de pes. Amb les nostres dades les xifres de PA són el factor que sembla que té una influència més important, tant si parlem de les xifres inicials de PA com del descens de PA observat. Pot ser significatiu el fet que, al costat esquerre, que és on veiem que la densitat dels VV s'atansa més després de la intervenció a la que té la població control, també és on l'associació amb els nivells de PA està més clara.

Entre les limitacions que podem assenyalar al nostre estudi, hi ha la manca d'un grup control de pacients amb obesitat greu que disposin d'un estudi repetit en el temps, amb un interval proper als 12 mesos, i sobre els quals no s'hagi realitzat cap tècnica quirúrgica fora del tractament intensiu dels factors de risc cardiovascular.

Per tant, les nostres dades recolzen la idea que la CB és una eina útil per reduir el risc cardiovascular en pacients obesos. L'efecte beneficiós de la CB en aquest marcador intermedi d'arterioesclerosi reforça els arguments a favor del paper preventiu de la CB en l'aparició de les malalties cardiovasculars en els pacients obesos.

6.4.- DISCUSSIÓ DEL TERCER ESTUDI

Aquest és el més petit dels tres treballs que presentem, però creiem que aporta evidències bàsiques per recolzar el paper deleteri dels episodis d'hipòxia intermitent sobre la paret vascular afavorint l'aparició d'arterioesclerosi. Així doncs, en aquest estudi hem demostrat que la densitat dels VV en els pacients amb obesitat mòrbida pot estar influïda per la presència de les alteracions produïdes per la SAHS, especialment els episodis d'hipòxia. Per tant, una conclusió lògica derivada dels nostres resultats és que l'alta densitat dels VV de l'adventícia carotídia que es comunica al primer dels nostres estudis podria estar condicionada per l'alta prevalença de la SAHS en els pacients amb obesitat mòrbida i per la gravetat de la mateixa. En el moment d'escriure aquestes ratlles, no hi ha cap publicació científica que hagi avaluat la relació entre la gravetat del trastorn respiratori nocturn i un marcador tan precoç de malaltia cardiovascular com és la densitat dels VV de l'adventícia carotídia.

Igual que les observacions clíniques i d'estudis poblacionals arreu del món han demostrat de forma consistent un increment gradual en la prevalença d'esdeveniments cardiovasculars a mesura que augmenta l'IAH, nosaltres comuniquem que l'IAH és el factor de predicció independent més important associat al senyal dels VV ⁹⁸⁻¹⁰⁰.

A més de la relació amb la densitat de VV, també veiem que els nostres pacients amb major IAH tenen més edat, són diabètics amb més freqüència i tenen uns nivells de PA sistòlica més elevats; en canvi, la diferència pel que fa al GIMc no arriba a ser estadísticament significativa. Un cop més veiem com les correlacions amb la densitat de VV al costat esquerre amb els paràmetres de la PGCR són millors que no al costat dret, on no són estadísticament significatives.

Hi ha dades de diferents estudis que comuniquen que els pacients diagnosticats d'una SAHS tenen un GIM superior al dels subjectes sense episodis nocturns d'hipòxia intermitent ^{146, 147}. Encara que la major part d'aquests treballs tenen en compte la presència concomitant d'altres factors de risc cardiovascular, els resultats són similars als d'un grup de 158 subjectes, sense factors de risc ni història prèvia de malaltia cardiovascular, a qui es realitza un estudi polisomnogràfic ¹⁴⁸. Així, els pacients amb qualsevol grau de gravetat del SAHS (lleu, moderat o greu) van presentar un GIM significativament superior al del grup de subjectes amb un IAH < 5 episodis/hora ¹⁴⁸. En individualitzar el costat del coll on es realitzava la medicació, tant el costat dret com l'esquerre el GIM era significativament superior en els pacients amb una SAHS moderada i greu en comparació amb el grup sense SAHS ¹⁴⁸. A més, en aquest grup de subjectes amb baix risc cardiovascular, el GIM es correlacionava de forma negativa tant amb l'IAH com amb el CT90, de forma semblant al que descrivim en els pacients del nostre estudi amb la densitat dels VV adventicials. També de forma semblant, l'IAH s'associava de forma independent amb el GIM en l'estudi multivariant ¹⁴⁸.

L'associació entre les dades de la polisomnografia nocturna i el GIM també s'ha reavaluat recentment en una metaanàlisi que inclou les dades provinents de 18 estudis amb un total de 1896 pacients ¹⁴⁹. En aquest treball, tot i la seva heterogeneïtat, es confirma que el GIM és significativament més gran en els pacients amb SAHS, a la vegada que la SAHS emergeix com un factor independent per a un major GIM. De totes formes, cal destacar també que la metaanàlisi no aconsegueix demostrar una correlació lineal entre l'IAH i el GIM, i a més no ajusta els resultats en funció de factors de risc comuns en el major GIM i la SAHS com l'obesitat o la presència de DM2 ¹⁴⁹.

També s'estima que en pacients amb un IAH ≥ 5 episodis /hora, un GIM $\geq 0,9$ mm és capaç de diagnosticar la presència de malaltia coronària avaluada mitjançant angiografia coronària per tomografia computada amb una alta especificitat [0,96 (95% IC: 1-0,89)] però amb una sensibilitat baixa [0,5 (95% IC: 0,76-0,12)] ¹⁵⁰.

S'ha suggerit que un dels mecanismes pels quals la hipòxia intermitent pròpia de la SAHS es relaciona amb una major incidència de components de la síndrome metabòlica i dels episodis cardiovasculars és la presència d'un major estímul inflamatori. Per exemple, quan 9 homes sans van ser exposats a 5 hores continuades d'hipòxia intermitent, es va poder observar un increment de més del doble de l'expressió del gen proinflamatori toll receptor 2 (TLR2)¹⁵¹. Per contra, la permanència durant altres 5 hores a condicions de normòxia no s'acompanyava de cap canvi de l'estimulació gènica. De fet, la millora de la inflamació ha demostrat efectes beneficiosos sobre la respiració nocturna¹⁵⁰. Per exemple, la neutralització del sistema TNF- α amb etanercept (una proteïna de fusió que s'uneix al TNF- α circulant i bloqueja la seva interacció amb els receptors de la superfície cel·lular) en 8 homes obesos amb SAHS, es va associar amb un descens significatiu no només de la somnolència, sinó també de l'IAH en comparació amb el placebo. Malauradament, no disposem de dades relacionades amb marcadors inflamatoris en els pacients avaluats al nostre estudi.

Considerant que la SAHS és un factor de risc independent per a la malaltia cardiovascular^{99, 152-154} una conclusió que es pot extreure dels nostres resultats és que s'hauria de recomanar l'avaluació de la presència d'aterosclerosi subclínica a totes les persones amb SAHS. Com a mínim sembla clar que cal incidir en la necessitat del tractament precoç i eficaç dels factors de risc cardiovascular que puguin presentar aquests pacients. També obre la porta a dissenyar estudis més específics dirigits a demostrar que el tractament mitjançant un dispositiu nocturn de CPAP pot tenir un efecte directe sobre la densitat dels VV, de forma semblant al que hem pogut observar amb la CB.

Les dades que fins ara disposem no són, però, del tot positives. Sí que és cert que hi ha estudis controlats i aleatoritzats que han mostrat que el tractament amb CPAP disminueix la PA sistòlica uns 2-3 mmHg en pacients normotensos, i entre 6-7 mmHg en pacients amb HTA resistent, amb una repercussió també favorable en la funció endotelial¹⁵⁵⁻¹⁵⁷. De forma similar, estudis observacionals han demostrat que l'ús de la CPAP s'associa a menors taxes de complicacions cardiovasculars i de mort per causes cardiovasculars, especialment entre els pacients que són complidors amb el tractament^{99, 158}. Malauradament, quan aquesta possibilitat ha estat avaluada de forma prospectiva, aleatoritzada i controlada amb placebo, l'ús de CPAP associada al tractament habitual en els pacients amb SAHS moderat-greu i antecedent de malaltia coronària o cerebrovascular no disminueix de manera significativa l'aparició de nous episodis¹⁵⁹. Aquestes dades, el que fan és reforçar la importància de la

detecció precoç de la malaltia cardiovascular, ja que semblaria que un cop instaurada, la correcció de la hipòxia intermitent associada amb la SAHS té un menor rendiment pel que fa a la salut cardiovascular.

Tenint en compte que els trastorns respiratoris del son són una condició potencialment associada a una major morbiditat cardiovascular, són necessaris estudis futurs que puguin definir no només els beneficis potencials de l'avaluació polisomnogràfica o poligràfica nocturna en els subjectes obesos, sinó també per determinar si el seu diagnòstic preoperatori podria millorar la gestió d'aquest tipus de pacient a llarg termini, tant si se sotmeten a CB com si reben un abordatge més tradicional associat o no a tractament farmacològic. La valoració de la densitat dels VV adventicials carotidis podria ser un marcador intermedi útil per valorar la resposta a les intervencions que s'emprenguin i fins i tot pot ser un argument addicional per augmentar l'adherència dels pacients al tractament amb el dispositiu de CPAP nocturn.

Aquest tercer estudi també té algunes limitacions. Primer de tot, no hem realitzat un estudi polisomnogràfic complet, sinó un estudi domiciliari mitjançant una PGCR. Això implica que no tenim dades sobre altres característiques clau del son associades amb la SAHS, com ara la latència del son o els canvis en les diferents fases i etapes del son. A més, en l'estudi domiciliari l'IAH es calcula a partir de temps que el pacient passa al llit, i no del temps que el subjecte està realment dormint, motiu pel qual les nostres dades podrien subestimar la prevalença i gravetat de la SAHS. També és una limitació voler interpretar, potser d'una forma artificial, que els dos paràmetres que hem utilitzat per avaluar el grau d'hipòxia que esdevé durant el son, l'IAH i la CT90, reflecteixen la presència d'hipòxia intermitent i d'hipòxia mantinguda, respectivament. Estem segurs que realment és la seva interpretació conjunta el que permet dictaminar la gravetat de la SAHS, més enllà del resultat dels dos valors per separat. Finalment, una altra limitació es deriva del petit nombre de pacients estudiats fins aquest moment, que no permet consolidar les nostres conclusions fins que les aquestes dades es confirmen en una cohort major.

7.- CONCLUSIONS

De forma breu, voldríem finalitzar aquest escrit amb les conclusions següents:

- 1.-** Els pacients amb obesitat mòrbida presenten una major densitat de VV de l'adventícia carotídia que un grup control de persones no obesos i sense factors de risc cardiovascular.
- 2.-** L'increment de la densitat dels VV està en relació amb dos factors de risc cardiovascular ben reconeguts: l'excés de greix a nivell visceral i la glucèmia plasmàtica en dejú.
- 3.-** La CB, probablement a través de l'efecte combinat sobre el pes i les alteracions metabòliques, es relaciona amb un decrement significatiu de la densitat dels VV un cop transcorreguts 12 mesos de la mateixa.
- 4.-** La SAHS, tant a través de la hipòxia mantinguda però especialment a través dels episodis d'hipòxia intermitent, sembla que té un efecte directe sobre la proliferació dels VV de l'adventícia carotídia.

8.- FUTUR IMMEDIAT

Val a dir que aquesta tesi doctoral es presenta abans de finalitzar el procés de publicació dels articles que han sorgit del treball realitzat. Per tant, i tenint en compte els resultats obtinguts en els estudis que acabem d'exposar, considerem que a partir d'ara el nostre treball s'ha de dirigir a una sèrie d'objectius:

- Acabar l'elaboració dels tres articles originals que tenim en fase avançada de redacció i publicar-los en revistes que garanteixin la millor difusió possible del resultat de la nostra recerca.
- Ampliar el nombre de pacients per poder veure millor quines són les variables que s'associen a l'augment de la densitat dels VV de l'adventícia carotídia en els pacients amb obesitat mòrbida.
- Analitzar a les mostres de sèrum i plasma que disposem dels pacients obesos estudiats (no del grup control) marcadors de lesió endotelial, com ara el VCAM i ICAM.
- Els nous pacients intervinguts, a més de la valoració a l'any que s'ha fet per a aquesta tesi, estem fent també una valoració als 6 mesos per tenir més dades de la cronologia en què apareixen els canvis de densitat en els VV de l'adventícia carotídia.
- Valorarem l'estudi dels VV adventicials a més llarg termini (24 i 48 mesos) per veure si s'acaben equiparant als nivells de la població control, i com evolucionen depenent del progrés del pes i de les comorbiditats dels pacients.
- Conjuntament amb el Servei de Cirurgia General i Digestiva, hem iniciat un projecte per estudiar el greix perivascular en els pacients amb obesitat mòrbida sotmesos a CB. Considerem que és plausible que hi pugui haver relació entre el greix perivascular i l'augment de la densitat dels VV de l'adventícia carotídia.
- Repetirem l'estudi polisomnogràfic dels pacients que se'ls va fer inicialment per poder estudiar si hi ha correlació entre les millores polisomnogràfiques i els canvis de densitat dels VV de l'adventícia carotídia.
- Pot ser interessant el seguiment a llarg termini d'aquests pacients per veure la relació de la densitat dels VV adventicials amb l'aparició d'esdeveniments cardiovasculars, tot i que la mida de la mostra és molt probable que sigui insuficient per poder tenir conclusions sòlides.

REFERÈNCIES

1. The GBD 2013 Obesity Collaboration, Ng M, Fleming T, et al. Global, regional and national prevalence of overweight and obesity in children and adults 1980-2013: A systematic analysis. *Lancet* 2014; 384: 766-781.
2. Overcoming obesity: An initial economic analysis.
<http://www.mckinsey.com/industries/healthcare-systems-and-services/our-insights/how-the-world-could-better-fight-obesity>.
3. Aranceta-Bartrina J, Pérez-Rodrigo C, Alberdi-Aresti G, et al. Prevalencia de obesidad general y obesidad abdominal en la población adulta española (25-64 años) 2014-2015: estudio ENPE. *Rev Esp Cardiol* 2016; 69: 579-587.
4. Goisser S, Kemmler W, Porzel S, et al. Sarcopenic obesity and complex interventions with nutrition and exercise in community-dwelling older persons-a narrative review. *Clin Interv Aging* 2015; 10: 1267-1282.
5. Pigeyre M, Yazdi FT, Kaur Y, Meyre D. Recent progress in genetics, epigenetics and metagenomics unveils the pathophysiology of human obesity. *Clin Sci (Lond)* 2016; 130: 943-986.
6. Singh M. Mood, food and obesity. *Front Psychol* 2014; 5: 925.
7. Bereket A, Kiess W, Lustig RH, Muller HL, et al. Hypothalamic obesity in children. *Obes Rev* 2015; 13: 780-798.
8. Ozanne SE. Epigenetic signatures of obesity. *N Engl J Med* 2015; 372: 973-974.
9. Garaulet M, Gomez-Abellan P. Chronobiology and obesity. *Nutr Hosp* 2013; 28: 114-120.
10. Moran CP, Shanahan F. Gut microbiota and obesity: Role in aetiology and potential therapeutic target. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014; 28: 585-597.
11. Mackenbach JD, Rutter H, Compernelle S, et al. Obesogenic environments: A systematic review of the association between the physical environment and adult weight status, the SPOTLIGHT project. *BMC Public Health* 2014; 14: 233.
12. Lecube A, Monereo S, Rubio MÁ, et al. Prevention, diagnosis, and treatment of obesity. 2016 position statement of the Spanish Society for the Study of Obesity. *Endocrinol Nutr* 2017; 64(S1): 15-22.
13. WHO. Global Health Observatory (GHO) data. Obesity: Situation and trends.
http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/obesity_text/en/.

14. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112: 2735-2752.
15. Andreoli A, Garaci F, Cafarelli FP, Guglielmi G. Body composition in clinical practice. *Eur J Radiol* 2016; 85: 1461-1468.
16. Gómez-Ambrosi J, Silva C, Catalán V, et al. Clinical usefulness of a new equation for estimating body fat. *Diabetes Care* 2012; 35: 383-388.
17. Hellmér J, Marcus C, Sonnenfeld T, Arner P. Mechanisms for differences in lipolysis between human subcutaneous and omental fat cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 15-20.
18. Cypess AM, Lehman S, Williams G, et al. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *N Eng J Med* 2009; 360: 1509-1517.
19. Cannon B, Nedergaard J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol Rev* 2004; 84: 277-359.
20. Wu J, Boström P, Sparks LM, et al. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. *Cell* 2012; 150: 366-376.
21. Chang L, Villacorta L, Li R, et al. Loss of perivascular adipose tissue on peroxisome proliferator-activated receptor- γ deletion in smooth muscle cells impairs intravascular thermoregulation and enhances atherosclerosis. *Circulation* 2012; 126: 1067-1078.
22. Luo L, Liu M. Adipose tissue in control of metabolism. *J Endocrinol* 2016; 231: R77-R99.
23. Tchkonja T, Thomou T, Zhu Y, et al. Mechanisms and metabolic implications of regional differences among fat depots. *Cell Metab* 2013; 17: 644-656.
24. WHO. Obesity and overweight. Fact sheet.
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
25. Lecube A, de Hollanda A, Calañas A, et al. Trends in bariatric surgery in Spain in the twenty-first century: Baseline results and 1-month follow up of the RICIBA, a national registry. *Obes Surg* 2016; 26: 1836-1840.
26. Wardle J, Cooke L. The impact of obesity on psychological well-being. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19: 421-440.
27. Olshansky SJ, Passaro DJ, Hershow RC, Layden J. A potential decline in life expectancy in the United States in the 21st century. *N Engl J Med* 2005; 352: 1138-1145.

28. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, et al. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983; 67: 968-976.
29. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1990; 322: 882-889.
30. Dorn JM, Schisterman EF, Winkelstein W, et al. Body mass index and mortality in a general population sample of men and women. The Buffalo Health Study. *Am J Epidemiol* 1997; 146: 919-931.
31. Keil JE, Sutherland SE, Knapp RG, et al. Mortality rates and risk factors for coronary disease in black as compared with white men and women. *N Engl J Med* 1993; 329: 73-78.
32. Kaur J. A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiol Res Pract* 2014; 2014: 943162.
33. Goldring MB, Otero M. Inflammation in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2011; 23: 471-478.
34. Hall JE, da Silva AA, do Carmo JM, et al. Obesity-induced hypertension: role of sympathetic nervous system, leptin, and melanocortins. *J Biol Chem* 2010; 285: 17271-17276.
35. Ashrafian H, Toma T, Rowland SP, et al. Bariatric Surgery or Non-Surgical Weight Loss for Obstructive Sleep Apnoea? A Systematic Review and Comparison of Meta-analyses. *Obes Surg* 2015; 25: 1239-1250.
36. Grover SA, Kaouache M, Rempel P, Joseph L, et al. Years of life lost and healthy life-years lost from diabetes and cardiovascular disease in overweight and obese people: a modelling study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 114-122.
37. Graling P, Elariny H. Perioperative care of the patient with morbid obesity. *AORN journal* 2003; 77: 802-805.
38. Gargallo M, Breton I, Basulto J, et al. FESNAD-SEEDO Consensus Group. Evidence-based nutritional recommendations for the prevention and treatment of overweight and obesity in adults (FESNAD SEEDO consensus document). The role of diet in obesity treatment (III/III). *Nutr Hosp* 2012; 27: 833-864.
39. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al. PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013; 368: 1279-1290.

40. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 2985-3023.
41. Wadden TA, Sternberg JA, Letizia KA et al. Treatment of obesity by very low calorie diet, behavior therapy, and their combination: a five-year perspective. *Int J Obes* 1989; 13: 39-46.
42. Yanovski SZ, Yanovski JA. Long-term drug treatment for obesity: a systematic and clinical review. *JAMA* 2014; 311: 74-86.
43. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med* 2015; 373: 11-22.
44. Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, et al. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-1): a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2010; 376: 595-605.
45. Greig SL, Keating GM. Naltrexone ER/Bupropion ER: A Review in Obesity Management. *Drugs* 2015; 75: 1269-1280.
46. Gulliford MC, Charlton J, Prevost T, et al. Costs and Outcomes of Increasing Access to Bariatric Surgery: Cohort Study and Cost-Effectiveness Analysis Using Electronic Health Records. *Value Health* 2017; 20: 85-92.
47. Rubio MA, Martínez C, Vidal O, et al. Documento de consenso sobre cirugía bariátrica. *Rev Esp Obes* 2004; 4: 223-249.
48. Lecube A, de Hollanda A, Calañas A, et al. Trends in bariatric surgery in Spain in the twenty-first century: Baseline results and 1-month follow up of the RICIBA, a national registry. *Obes Surg.* 2016; 26: 1836-1842.
49. Kissane N, Pratt J. Medical and surgical treatment of obesity. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2011; 25: 11-25.
50. Fingar KR, Stocks C, Weiss AJ, Steiner CA. Most Frequent Operating Room Procedures Performed in U.S. Hospitals, 2003-2012. *HCUP Statistical Brief #186*. December 2014. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD.
<https://www.hcup-us.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb186-Operating-Room-Procedures-United-States-2012.pdf>.

51. Benaiges D, Más-Lorenzo A, Goday A, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy: More than a restrictive bariatric surgery procedure? *World J Gastroenterol* 2015; 21: 11804-11814.
52. Puzifferri N, Roshek 3rd TB, Mayo HG, et al. Long-term follow-up after bariatric surgery: A systematic review. *JAMA* 2014; 312: 934-942.
53. Morales MJ, Díaz-Fernández MJ, Caixàs A, et al. Tratamiento quirúrgico de la obesidad: recomendaciones prácticas basadas en la evidencia. *Endocrinol Nutr* 2008; 55(S3): 1-24.
54. Sjöström L, Narbro K, Sjöström C, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med* 2007; 357: 741-752.
55. Khan S, Rock K, Baskara A, et al. Trends in bariatric surgery from 2008 to 2012. *Am J Surg*. 2016; 211: 1041-1046.
56. Cornier M, Dabelea D, Hernandez T, et al. The Metabolic Syndrome. *Endocr Rev* 2008; 29: 777-822.
57. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2004; 292: 1724-1737.
58. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, et al. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012; 366: 1577-1585.
59. Cohen RV, Pereira TV, Aboud CM, et al. Microvascular Outcomes after Metabolic Surgery (MOMS) in patients with type 2 diabetes mellitus and class I obesity: rationale and design for a randomised controlled trial. *BMJ Open* 2017; 7: e013574.
60. Carlsson LM, Sjöholm K, Karlsson C, et al. Long-term incidence of microvascular disease after bariatric surgery or usual care in patients with obesity, stratified by baseline glycaemic status: a post-hoc analysis of participants from the Swedish Obese Subjects study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 271-9.
61. Hansen E, Torquati A, Abumrad N. Results of Bariatric Surgery. *Annu Rev Nutr* 2006; 26: 481-511.
62. Lee GK, Cha Y-M. Cardiovascular benefits of bariatric surgery. *Trends Cardiovasc Med* 2016; 26: 280-289.
63. Brethauer SA, Aminian A, Romero-Talamás H, et al. Can diabetes be surgically cured? Long-term metabolic effects of bariatric surgery in obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg* 2013; 258: 628-637.

64. Eliasson B, Liakopoulos V, Franzén S, et al. Cardiovascular disease and mortality in patients with type 2 diabetes after bariatric surgery in Sweden: a nationwide, matched, observational cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 847-854.
65. Sjöström L, Narbro K, Sjöström C, et al. Effects of Bariatric Surgery on Mortality in Swedish Obese Subjects. *N Engl J Med* 2007; 357: 741-752.
66. Kwok CS, Pradhan A, Khan MA, et al. Bariatric surgery and its impact on cardiovascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2014; 173: 20-28.
67. Herrington W, Lacey B, Sherliker P. Epidemiology of atherosclerosis and the potential to reduce the global burden of atherothrombotic disease. *Circ Res* 2016; 118: 535-546.
68. Papageorgiou N, Briasoulis A, Androulakis E, Tousoulis D. Imaging Subclinical Atherosclerosis: Where Do We Stand? *Curr Cardiol Rev* 2017; 13: 47-55.
69. Pasternak RC, Abrams J, Greenland P, et al. 34th Bethesda Conference: Task force #1-- Identification of coronary heart disease risk: is there a detection gap? *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1863-1874.
70. Ravani A, Werba JP, Frigerio B, et al. Assessment and relevance of carotid intima-media thickness (C-IMT) in primary and secondary cardiovascular prevention. *Curr Pharm Des* 2015; 21: 1164-1171.
71. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis* 2012; 34: 290-296.
72. Urbina EM, Srinivasan SR, Tang R, et al. Impact of multiple coronary risk factors on the intima-media thickness of different segments of carotid artery in healthy young adults (The Bogalusa Heart Study). *Am J Cardiol* 2002; 90: 953-958.
73. Tzou WS, Douglas PS, Srinivasan SR, et al. Increased subclinical atherosclerosis in young adults with metabolic syndrome: the Bogalusa Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 457-463.
74. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol* 1997; 146: 483-494.

75. Jeziorska M, Woolley DE. Neovascularization in early atherosclerotic lesions of human carotid arteries: its potential contribution to plaque development. *Hum Pathol* 1999; 30: 919-925.
76. Xu J, Lu X, Shi GP. Vasa vasorum in atherosclerosis and clinical significance. *Int J Mol Sci* 2015; 16: 11574-11608.
77. Kwon HM, Sangiorgi G, Ritman EL, et al. Enhanced coronary vasa vasorum neovascularization in experimental hypercholesterolemia. *J Clin Invest* 1998; 101: 1551-1156.
78. Herrmann J, Lerman LO, Rodriguez-Porcel M, et al. Coronary vasa vasorum neovascularization precedes epicardial endothelial dysfunction in experimental hypercholesterolemia. *Cardiovasc Res* 2001; 51: 762-766.
79. Park KH, Sun T, Diez-Delhoyo F, et al. Association between coronary microvascular function and the vasa vasorum in patients with early coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2016; 253: 144-149.
80. Arcidiacono MV, Rubinat E, Borrás M, et al. Left carotid adventitial vasa vasorum signal correlates directly with age and with left carotid intima-media thickness in individuals without atheromatous risk factors. *Cardiovasc Ultrasound*. 2015; 13: 20.
81. Tsai HT, Marshall JL, Weiss SR, et al. Bevacizumab use and risk of cardiovascular adverse events among elderly patients with colorectal cancer receiving chemotherapy: A population-based study. *Ann Oncol* 2013; 24: 1574-1579.
82. Feinstein SB. Contrast ultrasound imaging of the carotid artery vasa vasorum and atherosclerotic plaque neovascularization. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 236-243.
83. Magnoni M, Coli S, Marrocco-Trischitta MM, et al. Contrast-enhanced ultrasound imaging of periadventitial vasa vasorum in human carotid arteries. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10: 260-264.
84. Arcidiacono M, Traveset A, Rubinat E, et al. Microangiopathy of large artery wall: A neglected complication of diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 2013; 228: 142-147.
85. Kramer CK, Rodrigues TC, Canani LH, et al. Diabetic retinopathy predicts all-cause mortality and cardiovascular events in both type 1 and 2 diabetes: meta-analysis of observational studies. *Diabetes Care* 2011; 34: 1238-1244.
86. Rius Riu F, Salinas Vert I, Lucas Martín A, et al. A prospective study of cardiovascular disease in patients with Type 2 diabetes. 6.3 years of follow-up. *J Diabetes Complications* 2003; 17: 235-242.

87. Koskinas KC, Windecker S, Räber L. Regression of coronary atherosclerosis: Current evidence and future perspectives. *Trends Cardiovasc Med* 2016; 26: 150-161.
88. Bergheanu SC, Bodde MC, Jukema JW. Pathophysiology and treatment of atherosclerosis: Current view and future perspective on lipoprotein modification treatment. *Neth Heart J* 2017; 25: 231-242.
89. Shanmugam N1, Román-Rego A, Ong P, Kaski JC. Atherosclerotic plaque regression: fact or fiction? *Cardiovasc Drugs Ther* 2010; 24: 311-317.
90. Lupoli R, Di Minno MN, Guidone C, et al. Effects of bariatric surgery on markers of subclinical atherosclerosis and endothelial function: a meta-analysis of literature studies. *Int J Obes* 2016; 40: 395-402.
91. Dixon JB, Dixon ME, Anderson ML et al. Daytime sleepiness in the obese: not as simple as obstructive sleep apnea. *Obesity (Silver Spring)* 2007; 15: 2504-2511.
92. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, et al. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med*. 2017;13: 479-504
93. Seetho IW, Wilding JP. Screening for obstructive sleep apnoea in obesity and diabetes: potential for future approaches. *Eur J Clin Invest* 2013; 43: 640-655.
94. Lecube A, Sampol G, Lloberes P, et al. Asymptomatic sleep-disordered breathing in premenopausal women awaiting bariatric surgery. *Obes Surg* 2010; 20: 454-461.
95. Shinohara E, Kihara S, Yamashita S et al. Visceral fat accumulation as an important risk factor for obstructive sleep apnoea syndrome in obese subjects. *J Intern Med* 1997; 241: 11-18.
96. Campo A, Frühbeck G, Zulueta JJ, et al. Hyperleptinaemia, respiratory drive and hypercapnic response in obese patients. *Eur Respir J* 2007; 30: 223-231.
97. O'Donnell CP, Tankersley CG, Polotsky VP, et al. Leptin, obesity and respiratory function. *Respir Physiol* 2000; 119: 163-170.
98. Jennum P, Ibsen R, Kjellberg J. Morbidity prior to diagnosis of sleep-disordered breathing: a controlled national study. *J Clin Sleep Med* 2013; 9: 103-108.
99. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, et al. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005; 365: 1046-1053.
100. Marshall NS, Delling L, Grunstein RR, et al. Self-reported sleep apnoea and mortality in patients from the Swedish Obese Subjects study. *Eur Respir J* 2011; 38: 1349-1354.

101. Krieger J, Grucker D, Sforza E, et al. Left ventricular ejection fraction in obstructive sleep apnea. Effects of long-term treatment with nasal continuous positive airway pressure. *Chest* 1991; 100: 917-921.
102. Peiser J, Ovnat A, Uwyied K, et al. Cardiac arrhythmias during sleep in morbidly obese sleep-apneic patients before and after gastric bypass surgery. *Clin Cardiol* 1985; 8: 519-521.
103. Trombetta IC, Somers VK, Maki-Nunes C, et al. Consequences of comorbid sleep apnea in the metabolic syndrome-implications for cardiovascular risk. *Sleep* 2010; 33: 1193-1199.
104. Gasa M, Salord N, Fortuna AM, et al. Obstructive sleep apnoea and metabolic impairment in severe obesity. *Eur Respir J* 2011; 38: 1089-1097.
105. Goodfriend TL, Calhoun DA. Resistant hypertension, obesity, sleep apnea, and aldosterone: theory and therapy. *Hypertension* 2004; 43: 518-524.
106. Lavie L. Oxidative stress-a unifying paradigm in obstructive sleep apnea and comorbidities. *Prog Cardiovasc Dis* 2009; 51: 303-312.
107. Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Predictors of elevated nuclear factor-kappaB-dependent genes in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 824-830.
108. Drager LF, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: an emerging risk factor for atherosclerosis. *Chest* 2011; 140: 534-542.
109. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. Sec. 2. In *Standards of Medical Care in Diabetes 2017*. *Diabetes Care* 2017; 40(S1): S11-S24.
110. Grupo de Trabajo para el Tratamiento de la Hipertensión arterial de la Sociedad Europea, Sociedad Europea de Cardiología, Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. Guías de práctica clínica para el tratamiento de la hipertensión arterial 2007. *Rev Esp Cardiol*. 2007; 60: 968. e1-94.
111. Sabetai MM, Tegos TJ, Nicolaidis AN, et al. Reproducibility of computer-quantified carotid plaque echogenicity: can we overcome the subjectivity? *Stroke* 2000; 31: 2189-2196.
112. Touboul PJ, Hennerici G, Meairs S, et al. Mannheim intima-media thickness consensus. *Cerebrovasc Dis* 2004; 18: 346-349.
113. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from

- the American society of echocardiography carotid intima-media thickness task force endorsed by the society for vascular medicine. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008; 21: 93-111.
114. Bland M, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurements. *Lancet* 1986; 1: 307-310.
 115. Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep* 2005; 28: 499-521.
 116. Lloberes P, Durán-Cantolla J, Martínez-García MÁ, et al. Diagnosis and treatment of sleep apnea-hypopnea síndrome. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. *Arch Bronconeumol* 2011; 47; 143-170.
 117. Buse JB, Caprio S, Cefalu WT, et al. How do we define cure of diabetes? *Diabetes Care* 2009; 32: 2133-2135.
 118. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013; 34: 2159-2219.
 119. Mauricio MD, Aldasoro M, Ortega J, Vila JM. Endothelial dysfunction in morbid obesity. *Curr Pharm Des.* 2013; 19: 5718-5729.
 120. Fleiner M, Kummer M, Mirlacher M, et al. Arterial neovascularization and inflammation in vulnerable patients: early and late signs of symptomatic atherosclerosis. *Circulation* 2004; 110: 2843-2850.
 121. Peters SA, Bots ML. Carotid intima-media thickness studies: study design and data analysis. *J Stroke* 2013; 15: 38-48.
 122. Arcidiacono MV, Martinez-Alonso M, Belart M, et al. High Levels of Hemoglobin Promote Carotid Adventitial Vasa Vasorum Neoangiogenesis in Chronic Kidney Disease. *Mediators Inflamm* 2017; 2017: 3795142
 123. Rubinat E, Ortega E, Traveset A, et al. Microangiopathy of common carotid vasa vasorum in type 1 diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 2015; 241: 334-338.
 124. Sampson UK, Harrell FE Jr, Fazio S, et al. Carotid adventitial vasa vasorum and intima-media thickness in a primary prevention population. *Echocardiography* 2015; 32: 264-270.

125. Prospective Studies Collaboration, Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009; 373: 1083-1096.
126. Tchkonia T, Thomou T, Zhu Y, et al. Mechanisms and metabolic implications of regional differences among fat depots. *Cell Metab* 2013; 17: 644-656.
127. Lemne C, Jogestrand T, de Faire U. Carotid intima-media thickness and plaque in borderline hypertension. *Stroke* 1995; 26: 34-39.
128. Bots ML, Hofman A, de Bruyn AM, et al. Isolated systolic hypertension and vessel wall thickness of the carotid artery. The Rotterdam Elderly Study. *Arterioscler Thromb* 1993; 13: 64-69.
129. Zarins CK, Giddens DP, Bharadvaj BK, et al. Carotid bifurcation atherosclerosis. Quantitative correlation of plaque localization with flow velocity profiles and wall shear stress. *Circ Res* 1983; 53: 502-514.
130. Kwok CS, Pradhan A, Khan MA, et al. Bariatric surgery and its impact on cardiovascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2014; 173: 20-28.
131. Aggarwal R, Harling L, Efthimiou E, et al. The effects of bariatric surgery on cardiac structure and function: a systematic review of cardiac imaging outcomes. *Obes Surg* 2016; 26: 1030-1040.
132. Gómez-Martin JM, Aracil E, Galindo J, et al. Improvement in cardiovascular risk in women after bariatric surgery as measured by carotid intima-media thickness: comparison of sleeve gastrectomy versus gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis* 2017; pii: S1550-7289(17)30054-0.
133. Tromba L, Tartaglia F, Carbotta S, et al. The role of sleeve gastrectomy in reducing cardiovascular risk. *Obes Surg* 2017; 27: 1145-1151.
134. Yorulmaz G, Cilekar M, Bilge U, et al. Carotid intima-media thickness and insulin resistance changes in patients who underwent sleeve gastrectomy: A prospective study. *Niger J Clin Pract* 2016; 19: 344-348.
135. García G, Bunout D, Mella J, et al. Bariatric surgery decreases carotid intima-media thickness in obese subjects. *Nutr Hosp* 2013; 28: 1102-1108.
136. Saleh MH, Bertolami MC, Assef JE, et al. Improvement of atherosclerotic markers in non-diabetic patients after bariatric surgery. *Obes Surg* 2012; 22: 1701-1707.

137. Habib P, Scrocco JD, Terek M, et al. Effects of bariatric surgery on inflammatory, functional and structural markers of coronary atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2009; 104: 1251-1255.
138. Sturm W, Tschoner A, Engl J, et al. Effect of bariatric surgery on both functional and structural measures of premature atherosclerosis. *Eur Heart J* 2009; 30: 2038-2043.
139. Sarmiento PL, Plavnik FL, Zanella MT, et al. Association of carotid intima-media thickness and cardiovascular risk factors in women pre- and post-bariatric surgery. *Obes Surg* 2009; 19: 339-344.
140. Lupoli R, Di Minno MN, Guidone C, et al. Effects of bariatric surgery on markers of subclinical atherosclerosis and endothelial function: a meta-analysis of literature studies. *Int J Obes (Lond)* 2016; 40: 395-402.
141. Marchesi F, Giacosa R, Reggiani V, et al. Morphological Changes in the Carotid Artery Intima after Gastric Bypass for Morbid Obesity. *Obes Surg* 2017; 27: 357-363.
142. Lundby-Christensen L, Tarnow L, Hansen DL, et al. Carotid intima-media thickness is reduced 12 months after gastric bypass surgery in obese patients with type 2 diabetes or impaired glucose tolerance. *J Diabetes Complications* 2014; 28: 517-522.
143. Tschoner A, Sturm W, Gelsinger C, et al. Long-term effects of weight loss after bariatric surgery on functional and structural markers of atherosclerosis. *Obesity (Silver Spring)* 2013; 21: 1960-1965.
144. Karason K, Wikstrand J, Sjöström L, Wendelhag I. Weight loss and progression of early atherosclerosis in the carotid artery: a four-year controlled study of obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; 23: 948-956.
145. Kardassis D, Schönander M, Sjöström L, Karason K. Carotid artery remodelling in relation to body fat distribution, inflammation and sustained weight loss in obesity. *J Intern Med* 2014; 275: 534-543.
146. Salepci B, Fidan A, Ketenci SC, et al. The effect of obstructive sleep apnea syndrome and snoring severity to intima-media thickening of carotid artery. *Sleep Breath* 2015; 19: 239-246.
147. Gunnarsson SI, Peppard PE, Korcarz CE, et al. Obstructive sleep apnea is associated with future subclinical carotid artery disease: Thirteen-year follow-up from the Wisconsin sleep cohort. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014; 34: 2338-2342.

148. Sarioglu N, Demirpolat G, Erel F, Kose M. Which Is the Ideal Marker for Early Atherosclerosis in Obstructive Sleep Apnea (OSA) – Carotid Intima-Media Thickness or Mean Platelet Volume? *Med Sci Monit* 2017; 23: 1674-1681.
149. Zhou M, Guo B, Wang Y, et al. The association between obstructive sleep apnea and carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Angiology* 2016; pii: 0003319716665985.
150. Murphy DJ, Crinion SJ, Redmond CE, et al. Diagnostic accuracy of carotid intima media thickness in predicting coronary plaque burden on coronary computed tomography angiography in patients with obstructive sleep apnoea. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2017; pii: S1934-5925(17)30040-0.
151. Polotsky VY, Bevans-Fonti S, Grigoryev DN, Punjabi NM. Intermittent Hypoxia Alters Gene Expression in Peripheral Blood Mononuclear Cells of Healthy Volunteers. *PLoS One* 2015; 10: e0144725.
152. Vgontzas AN, Zoumakis E, Lin HM, et al. Marked decrease in sleepiness in patients with sleep apnea by etanercept, a tumor necrosis factor-alpha antagonist. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4409-4413.
153. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000; 342: 1378-1384.
154. Shamsuzzaman AS, Somers VK. Fibrinogen, stroke, and obstructive sleep apnea: an evolving paradigm of cardiovascular risk. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2018-2020.
155. Montesi SB, Edwards BA, Malhotra A, Bakker JP. The effect of continuous positive airway pressure treatment on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Sleep Med*. 2012; 8: 587-596.
156. Iftikhar IH, Valentine CW, Bittencourt LR, et al. Effects of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *J Hypertens*. 2014; 32: 2341-2350.
157. Schwarz EI, Puhan MA, Schlatzer C, et al. Effect of CPAP therapy on endothelial function in obstructive sleep apnoea: a systematic review and meta-analysis. *Respirology*. 2015; 20: 889-895
158. Campos-Rodriguez F, Martinez-Garcia MA, de la Cruz-Moron I, et al. Cardiovascular mortality in women with obstructive sleep apnea with or without continuous positive airway pressure treatment: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2012; 156: 115-122

159. McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, et al. CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med.* 2016; 375: 919-931.