



Universidad de Alcalá

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

***DISMINUCIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR
MEDIDO MEDIANTE EL ÍNDICE ÍNTIMA MEDIO
CAROTÍDEO TRAS CIRUGÍA METABÓLICA EN
VARONES: IMPLICACIÓN DE MEDIADORES
INFLAMATORIOS, LESIÓN ENDOTELIAL Y
TESTOSTERONA CIRCULANTE***

Tesis doctoral presentada por:

Pilar Cobeta Orduña

Dirección de Tesis:

José Ignacio Botella Carretero

David Pestaña Lagunas

Francisca García-Moreno Nisa

2020

Esta Tesis Doctoral ha sido realizada gracias al proyecto FIS PI18/00132 "Riesgo cardiovascular medido mediante el índice íntima media-carotídeo en varones, presencia de hipogonadismo asociado y cifras de testosterona circulantes"; Fundación Investigación Biomédica Hospital Ramón y Cajal, Instituto Ramón y Cajal de Investigación sanitaria (IRYCIS). El proyecto ha sido llevado a cabo en su totalidad en las infraestructuras del Hospital Universitario "Ramón y Cajal" y gracias a su capital humano.

A mi hija Pilar

CARTA DE AGRADECIMIENTOS

A los hombres importantes de mi vida:

A José Azqueta Cobeta, mi tesoro. Es a quién esta Tesis le ha robado más tiempo. Por recibirme siempre con su sonrisa infinita y ser el mejor refugio al que puedo acudir.

A José Azqueta Nerecán, el hombre de mi vida. Con él comparto a mis dos personas favoritas y he formado una familia preciosa, gracias por estar siempre a mi lado.

A Javier Cobeta Marco, por los valores sólidos que, junto a mamá, me habéis transmitido. Por vuestra educación, con orden y mucho cariño. Gracias por vuestra constante dedicación a la familia.

A José María Alonso Rico, siempre en mi memoria y en mis recuerdos.

A Ignacio Cobeta Marco, mi mejor referente de profesionalidad, honestidad y dedicación a la Medicina.

A Adrián Mira Betancur, parte de mi familia elegida y mi apoyo incondicional desde que comenzamos juntos nuestro camino profesional.

A Nacho Botella Carretero, por llevarme de la mano durante el tiempo que ha durado esta Tesis. Por su enorme dedicación, al proyecto y a mi trabajo, sin los que hubiera sido imposible estar hoy escribiendo estas líneas.

A David Pestaña Lagunas, por su continua insistencia, desde que nos conocimos, a que siguiera estudiando y formándome; gracias a ello, hoy soy mejor profesional. Gracias por empujarme a escribir esta Tesis.

A todas las personas que me han ayudado tanto en estos dos años:

a Álvaro Osorio, cuyo impecable trabajo, realizando la totalidad de las ecografías carotídeas, ha sido la base de esta Tesis. Gracias por ponérmelo siempre tan fácil.

A mi querida Marta Cuadrado, a Paqui García-Moreno, Pablo Priego, Julio Galindo y al resto del equipo de Cirugía de la Obesidad, con los que he pasado tanto tiempo en quirófano y con los que siempre es un placer trabajar.

A las secretarias de la Consulta de Anestesiología, Bea e Isabel, por ayudarme a organizar tanto trabajo. Y a nuestra maravillosa Sonia, por atender a mis pacientes cuando yo no pude hacerlo.

A Sonia Camaño y todo el personal que trabaja en el Biobanco del Hospital, gracias por vuestra eficacia y organización durante el tiempo que ha durado el Estudio.

Al Servicio de Inmunología y en particular a Roberto Pariente, por su gran trabajo con los ELISAs.

Al Dr. Bellón Caneiro, por su labor como Tutor en esta Tesis Doctoral.

Y sin olvidarme de Carlos, Manuel, Jacinto, Alfonso, Julián y el resto de los pacientes que, con su participación, han hecho posible esta Tesis. Gracias a todos.

“Disminución del riesgo cardiovascular medido mediante el índice íntima media-carotídeo tras cirugía metabólica en varones: implicación de mediadores inflamatorios, lesión endotelial y testosterona circulante”.

ÍNDICE

I.-INTRODUCCIÓN

1. Definición de obesidad
2. Epidemiología de la obesidad
 - 2.1-Introducción
 - 2.2-Obesidad infantil
 - 2.3-Obesidad en adultos
3. Fisiopatología de la obesidad
 - 3.1-Genética
 - 3.1.1-Introducción
 - 3.1.2-Tipos de obesidad genética
 - 3.1.2.1-Obesidad monogénica no sindrómica
 - 3.1.2.2-Obesidad sindrómica
 - 3.1.2.3-Obesidad por variantes genéticas de tipo estructural
 - 3.1.2.4-Obesidad poligénica
 - 3.2-Obesidad e inflamación
 - 3.2.1-Historia y características
 - 3.2.2-Marcadores inflamatorios
 - 3.2.3-Vías y señales inflamatorias
 - 3.2.3.1-Vía IKK2/NK- κ B.
 - 3.2.3.2-Vía JNK/AP1
 - 3.2.3.3-Vía JAK/STAT
 - 3.3.4-Inflamación y su asociación con la obesidad
 - 3.2.5-Relación entre microbiota intestinal y obesidad
 - 3.2.6-Comorbilidades asociadas a la obesidad
 - 3.2.6.1-Diabetes Mellitus tipo II
 - 3.2.6.2-Hipertensión arterial
 - 3.2.6.3-Síndrome de apnea-hipopnea del sueño
 - 3.2.6.4-Hipogonadismo secundario a la obesidad
 - 3.2.7-Sistema antiinflamatorio en obesidad

4. Asociación entre tejido adiposo y enfermedad cardiovascular
 - 4.1-Tipos de tejido adiposo
 - 4.1.1-Tejido adiposo blanco
 - 4.1.2-Tejido adiposo marrón
 - 4.2-Disfunción endotelial
 - 4.3-Aterogénesis y trombosis
 - 4.3.1-Introducción
 - 4.3.2-Desarrollo de aterosclerosis en obesidad
 - 4.3.3-Desarrollo de trombosis en obesidad
 - 4.4-Marcadores de aterogénesis precoz: grosor de la íntima-media carotídeo (C-IMT)
5. Tratamiento de la obesidad
 - 5.1-Tratamiento médico
 - 5.1.1-Requerimientos energéticos. Dieta y ejercicio.
 - 5.1.2-Tratamiento farmacológico
 - 5.1.3-Abordaje conductual de la obesidad
 - 5.2-Cirugía bariátrica
 - 5.2.1-Indicaciones
 - 5.2.2-Técnicas restrictivas
 - 5.2.3-Técnicas mixtas
 - 5.2.4-Técnicas malabsortivas: derivación biliopancreática
 - 5.2.5-Nuevos abordajes endoscópicos terapéuticos
 - 5.3-Cirugía metabólica
 - 5.3.1-Concepto. Indicaciones
 - 5.3.2-Gastrectomía vertical y *bypass* gástrico como técnicas metabólicas
 - 5.4-Costes de la cirugía bariátrica
6. Área de Incertidumbre. Evaluación del C-IMT en varones exclusivamente y papel del hipogonadismo en el riesgo cardiovascular

II.-OBJETIVOS

III.-MATERIAL Y MÉTODOS

IV.-RESULTADOS

1. Población final del estudio
2. Cambios observados tras 180 días de tratamiento
 - 2.1-Objetivo primario: cambios en el índice íntima-media carotídeo
 - 2.2-Objetivos secundarios
3. Relaciones entre las distintas variables del estudio tras 180 días de tratamiento
 - 3.1-Análisis de correlaciones bivariadas
 - 3.2-Análisis de regresión lineal múltiple

V.-DISCUSIÓN

1. Cumplimiento de los objetivos
2. Limitaciones del estudio
3. Ventajas del estudio

VI.-CONCLUSIONES

VII.-BIBLIOGRAFÍA

VIII.-ANEXOS

NOMENCLATURA INTERNACIONAL UNESCO

3213 Cirugía

321303 Anestesiología

321301 Cirugía abdominal

3206 Ciencias de Nutrición

320602 Metabolismo energético

3207 Patología

320702 Arterioesclerosis

320704 Patología cardiovascular

ABREVIATURAS

AND: Ácido desoxirribonucleico.

AHA: Asociación americana del corazón.

ARN: Ácido ribonucleico.

BM: Biomarcador.

BP: *Bypass* gástrico.

CV: Cardiovascular.

DBP: Derivación biliopancreática.

DM: Diabetes mellitus.

DL: Dislipemia.

ECA: Enfermedad coronaria aguda.

EEUU: Estados Unidos.

FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos.

FFA: Ácidos grasos libres.

FR: Factor de riesgo.

FRCV: Factor de riesgo cardiovascular.

GET: Gasto energético total.

GLUT: Transportador de glucosa.

HbA1c: Hemoglobina glicosilada.

HDL: Lipoproteínas de alta densidad.

HTA: Hipertensión arterial.

IAM: Infarto agudo de miocardio.

ICAM-I: Molécula de adhesión intercelular tipo 1.

ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva.

IDF: *International Diabetes Federation*.

IFSO: *International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders*.

IL: Interleucina.

IMC: Índice de masa corporal.

IMT: Grosor de la íntima-media carotídea.

IR: Insulinorresistencia.

IRS: Sustrato del receptor de insulina.

LDL: Lipoproteína de baja densidad.

LPL: Lipoproteinlipasa.

MCP1: Factor quimiotáctico de macrófagos tipo 1.

MCAR4: Receptor de melanocortina tipo 4.

MSH: Hormona estimulante de melanocitos.

NF- κ B: Factor nuclear kappa beta.

NIH: *National Institute of Health*.

NO: Óxido nítrico.

NPY: Neuropeptido Y.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PAI-1: Inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1.

PCKS1: prohormona convertasa 1.

PCR: Proteína C reactiva.

PI3K: Fosfatidil inositol 3 kinasa

PKC: Proteína Kinasa C.

POMC: Proopiomelanocortina.

RCV: Riesgo cardiovascular.

RMN: Resonancia magnética nuclear.

ROS: Especies reactivas del oxígeno.

SAHS: Síndrome de apnea-hipopnea del sueño.

SCORE: *Systematic Coronary Risk Evaluation*.

SHBG: Globulina transportadora de hormonas sexuales.

SG: Gastrectomía vertical o *sleeve*.

SM: Síndrome metabólico.

SNC: Sistema nervioso central.

SOSS: *Swedish Obese Subjects Study*.

TA: Tejido adiposo.

TAC: Tomografía axial computarizada.

TAD: Tensión arterial diastólica.

TAS: Tensión arterial sistólica.

TG: Triglicéridos.

TLR: Receptores *Toll-Like*.

TNF: Factor de necrosis tumoral.

TVP: Trombosis venosa profunda.

UK: Reino Unido

VCAM-1: Molécula de adhesión vascular-1.

VLDL: Proteínas de muy baja densidad.

I.-INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

1. Definición de obesidad

Abordar el término "obesidad" impone, en primer lugar, aclarar su origen. La primera aparición de la palabra se registra en un texto datado en 1651 del médico inglés Noha Biggs al que se le atribuye la introducción de la palabra en la nomenclatura médica. En su formación, "obesidad" procede del adjetivo latino "obesus", palabra originada por la unión de la preposición latina *ob* (por, a causa de) y *usus*, participio del verbo *edere* (comer). El significado de "obesidad" expresa, por tanto, la condición, naturaleza o cualidad de ser obeso.

Desde siempre, la obesidad ha sido considerada una patología definida por la presencia de un exceso de tejido adiposo con efecto directo sobre la salud ¹. Debido a ello, la obesidad es considerada una enfermedad cuyo origen reside en la falta de equilibrio calórico motivado por una excesiva ingesta de calorías, superior a las consumidas por el organismo y cuya consecuencia se manifiesta en el aumento de peso corporal ².

Si se quiere valorar y calibrar el nivel de gravedad de esta enfermedad, se puede fijar un valor de peso saludable a partir del Índice de Masa Corporal (IMC) ^{3,4}, herramienta de medida sólida y vinculada de forma eficaz con la adiposidad. El IMC se define como el producto final que resulta de dividir el peso corporal de una persona expresado en kilogramos, entre su altura en metros al cuadrado. El IMC es una variable de referencia que recomiendan las instituciones sanitarias de nivel mundial tales como la Organización Mundial de la Salud (OMS) ⁵, el Instituto Americano de Salud ⁶ y otras muchas, como las Asociaciones Internacionales de Obesidad, de Endocrinología y de Cardiología.

En función del IMC, se define sobrepeso como el IMC entre 25 kg/m² y 29,9 kg/m² y la obesidad como el IMC \geq 30 kg/m² ⁷. También podemos observar la creación de subcategorías adicionales como la de la SEEDO en 2007 donde subdivide el sobrepeso en grado 1 (25-26,9 Kg/m²) y grado 2 (27-2,9 Kg/m²) y el cambio de nomenclatura para la obesidad mórbida por la obesidad grado 3 extendiendo la cuantificación de la misma hasta 49,9 kg/m² y la creación de la categoría de obesidad extrema o supermórbida para valores iguales o superiores a 50 kg/m² ⁸.

De igual forma, la Asociación Americana del Corazón (AHA) introdujo subcategorías adicionales de obesidad teniendo en consideración la rápida expansión de pacientes con obesidad muy severa, ahora definida según la AHA como grado 4 (BMI \geq 50 kg/m²) y grado 5 (BMI \geq 60 kg/m²) ⁹.

La utilización del IMC presenta, como principal ventaja, la facilidad y el bajo coste de su medición; además, es una herramienta universalmente utilizada, que permite poder realizar fácilmente estudios epidemiológicos y comparaciones entre estudios de diferentes poblaciones. Sin embargo, actualmente este índice está en entredicho, fundamentalmente porque está afectado por la composición corporal, sobrestimando el grado de adiposidad en individuos con mucha masa muscular, como atletas e infraestimándolo en individuos con muy baja masa muscular como ancianos.

El exceso de grasa corporal es el parámetro responsable de la mayoría de los problemas de salud asociados a la obesidad. En función del porcentaje de masa grasa se puede clasificar al individuo como paciente con sobrepeso si presenta un porcentaje de

masa grasa de 20,1-24,9 en hombres y 30,1-34,9 en mujeres y como paciente con obesidad si el porcentaje de masa grasa es superior a 25 en hombres y 35 en mujeres. Además del exceso de grasa corporal, es fundamental la distribución de la misma, por su relación con el riesgo cardiovascular y metabólico. Por ello, independientemente del exceso de grasa corporal total, es imprescindible la valoración de la distribución regional de la grasa. Para ello, se han utilizado varias circunferencias, índices y perímetros, siendo la más ampliamente utilizada a día de hoy, la circunferencia de cintura.

La circunferencia de cintura es un indicador de adiposidad abdominal, también llamada obesidad central, visceral, androide o de patrón masculino. En combinación con el IMC, mejora la estimación del riesgo cardiovascular de un individuo, resultando útil ya desde los estadios precoces como el sobrepeso ¹⁰⁻¹⁴. Así, un perímetro mayor o igual de 94 cm en varones y mayor de 80 cm en mujeres ¹⁵ representa un aumento importante del riesgo cardiovascular, cardiopatía, diabetes, hipertensión, dislipemia y esteatosis hepática.

El perímetro de cintura, junto al índice cintura-cadera, nos permitirá diferenciar la obesidad androide (central, visceral o masculina) de la ginecoide (periférica, glúteo-femoral o femenina) cuyo pronóstico metabólico es mucho más favorable ¹⁶. Se evita así, con un sencillo cálculo, la necesidad de otras pruebas más costosas como la resonancia magnética (RMN) o la tomografía axial computarizada (TAC) para determinar la grasa abdominal, que se reservarán para casos muy seleccionados e investigación.

Tabla 1. Clasificación de sobrepeso y obesidad según IMC, porcentaje de grasa corporal, circunferencia de cintura y riesgo asociado de enfermedad. *Alberti KG, Zimmet P, Shaw J, IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome: a new worldwide definition. Lancet. 2005 Sep;366(9491):1059-62.*

CLASIFICACIÓN	IMC	GRASA CORPORAL		RIESGO DE ENFERMEDAD Circunferencia de cintura	
		Hombres	Mujeres	Hombres < 94 cm Mujeres ≤ 80 cm	Hombres ≥ 94 cm Mujeres > 80 cm
Sobrepeso	25-29.9	21-25%	31-33%	Incrementado	Elevado
Obesidad grado I	30-34.9	> 25%	> 33%	Elevado	Muy alto
Obesidad grado II	35-39.9			Muy alto	Muy alto
Obesidad clase III	> 40			Extremadamente alto	Extremadamente alto

2. Epidemiología de la obesidad.

2.1-Introducción.

No puede olvidarse que, en los últimos años, la obesidad ha llegado a ser uno de los mayores problemas de salud que las sociedades desarrolladas y emergentes padecen. Los datos que arroja la OMS manifiestan que, la sobrecarga ponderal es el quinto factor de riesgo de mortalidad en el mundo, tras la hipertensión arterial, el tabaquismo, la hiperglucemia y el sedentarismo. Es cercano a los 2,8 millones el número de personas que mueren cada año a causa de la obesidad y la prevalencia de esta enfermedad casi se ha triplicado en los últimos cuarenta años. Son tales las proporciones que ha adquirido a nivel mundial, que, evidentemente, puede considerarse una epidemia. Varios son los datos que relacionan el índice de masa corporal (IMC) con el aumento de mortalidad y que además, evidencian ese carácter epidémico: uno de los ocho factores de riesgo que motivan el 61% de muerte por enfermedad cardiovascular y más del 75% de las muertes por enfermedad isquémica cardíaca, causa principal de mortalidad, no es otro que un IMC elevado.

Analizando los datos del *Prospective Studies Collaboration* ¹⁷, que contienen información de los cincuenta y siete estudios que se realizaron en Europa Occidental y en Estados Unidos relacionando el IMC y la mortalidad asociada, se advirtió que el aumento del valor del IMC en 5 kg/m² se asociaba con una elevación del 30% de mortalidad global: del 40% por muerte cardiovascular, entre el 60 y el 120% de muerte por diabetes, patologías renales y hepáticas, del 10% por enfermedad neoplásica, y del 20% por problemas respiratorios. En resumen, el resultado último del análisis de este estudio evidenciaba que, para valores de IMC comprendidos entre 30-35 kg/m², se reducía la supervivencia media de 2 a 4 años y para valores entre 40-45 kg/m², la reducción era de 8-10 años, semejante a los efectos del tabaquismo.

Son muchos los proyectos que se desarrollan a partir de la colaboración entre organismos que investigan las causas y los aspectos del aumento de la obesidad. La *NCD Risk Factor Collaboration (NCD-Risk)*, en el que participa la OMS ¹⁸, o la *Global Burden of Disease (GBD)* ¹⁹, liderada por la Universidad de Washington, Seattle, se han centrado en la reunión y estudio sistemático de datos en los cinco continentes; han constatado estimaciones de posibles tendencias obtenidas a través de la observación en millones de individuos.

Pero no solo la población adulta ve afectada su salud por la sobrecarga ponderal, sino que también la niñez ve condicionada su salud física, emocional y social como veremos más adelante. Mención especial merece el sobrepeso y la ganancia ponderal en las mujeres embarazadas; además de las posibles consecuencias que puede tener sobre la salud del feto, como son alteraciones del crecimiento e incluso el aumento del riesgo de muerte fetal, las gestantes obesas tienen más riesgo de sufrir preeclampsia, diabetes y cesárea que las gestantes que presentan un peso normal.

2.2-Obesidad infantil.

Como se apuntaba anteriormente es, dentro de esta situación general, donde la obesidad infantil constituye un importante problema de salud pública que se muestra no sólo en los países desarrollados, sino también en los de rentas medias y bajas. En los últimos años, son muchas las instituciones y los organismos que están informando y aportando datos sobre esta situación. En Europa, desde los últimos años de los 90, la Organización Mundial de la Salud (OMS), sobre todo a través de la Organización *Childhood Obesity Surveillance Initiative* (iniciativa COSI), dedica trabajo y esfuerzo para vigilar y hacer un seguimiento profundo del problema ²⁰. La Organización para la Cooperación y Desarrollo Económico (OCDE), en el año 2010 publicó un documento en el que se exponía un serio análisis del panorama general; señalaba los costes materiales y económicos de la sobrecarga ponderal e insistía en la necesidad urgente de abordar esta situación y reducirla ²¹.

Y a esta preocupante tendencia general no es ajena España. La Administración central y las Comunidades Autónomas, así como organizaciones privadas y no gubernamentales, intentan enfrentar el problema creando programas informativos y desarrollando estudios que aclaren y den pautas eficaces, susceptibles de ser llevadas a cabo, para combatir la obesidad infantil. En la siguiente tabla, a fin de tener una visión general, se exponen los principales estudios epidemiológicos que se han realizado en España y que han supuesto el soporte para iniciar acciones y estrategias institucionales a fin de intervenir e ir paliando esta situación. Se exponen en ella las estimaciones de prevalencia respecto al sobrepeso y la obesidad siguiendo el criterio IOTF-2000 (*Internatinal Obesity Task Force*) cuando es asequible.

Tabla 2. Prevalencia de la obesidad infantil en nuestro país. Aranceta-Bartrina J, Pérez-Rodrigo C. La obesidad infantil: una asignatura pendiente. Rev Esp Cardiol. 2018 Nov;71(11):888–891.

Tabla

Prevalencia de sobrepeso y obesidad en la población infantil y juvenil en España según distintos estudios

Estudio	Año	n	Grupo de edad	Criterio	Ámbito	Prevalencia de sobrepeso, %			Prevalencia de obesidad, %		
						Total	V	M	Total	V	M
PAIDOS ⁵	1985	4.321	6-13 años	PI Tric iz				4,9	4,6	5,1	
ENKID ⁷	2000	3.534	2-24 años	IOTF ⁶	Estatal	18,1	21,6	14,4	6,3	7,9	4,6
ENKID ⁷	2000	385	2-5 años	IOTF	Estatal	16,8	13,6	19,96	10,4	8,3	12,7
ENKID ⁷	2000	423	6-9 años	IOTF	Estatal	24,8	25,8	23,8	10,4	12,1	8,6
ENKID ⁷	2000	567	10-13 años	IOTF	Estatal	22,4	26,2	19,3	4,7	6,6	2,6
ENKID ⁷	2000	682	14-17 años	IOTF	Estatal	15,4	20,7	9,9	6,5	10,0	2,8
PERSEO ⁸	2007-2008	11.642	6-10 años	IOTF	Estatal	22,7	21,7	23,9	11	11,1	10,9
Sánchez Cruz ⁹	2012	978	8-17 años	IOTF	Estatal	22,3	24,6	20,0	8,6	7,7	9,5
Sánchez Cruz ⁹	2012	647	8-13 años	IOTF	Estatal	25,3			9,6		
Sánchez Cruz ⁹	2012	331	14-17 años	IOTF	Estatal	16,4			6,7		
ALADINO ¹⁰	2011		6-9 años	IOTF	Estatal	24,2	23,8	24,6	11,0	10,9	11,2
ALADINO ¹¹	2013		7-8 años	IOTF	Estatal	21,4	25,4	17,7	5,4	8,0	3,0
ALADINO ¹²	2015	10.899	6-9 años	IOTF	Estatal	21,8	21,5	22,2	11,2	10,6	11,8
ENPE ^{13,*}	2014-2015	1.054	2-18 años	IOTF	Estatal	22,2			11,4		
ANIBES ¹⁴	2013	415	9-17 años	IOTF	Estatal	28,0			8,0		
ANIBES ¹⁴	2013		9-12 años	IOTF	Estatal	33,8			10,1		
ANIBES ¹⁴	2013		13-17 años	IOTF	Estatal	22,1			5,8		
ENSE ¹⁵	2006-2007	4.341	5-14 años	IOTF (AR)	Estatal		31,8	28,4		9,9	9,1
ENSE ¹⁵	2011-2012	2.938	5-14 años	IOTF (AR)	Estatal		30,3	29,1		8,8	9,2
ENSE ¹⁵	2006-2007		5-9 años	IOTF (AR)	Estatal	36,8			15,4		
ENSE ¹⁵	2006-2007		10-14 años	IOTF (AR)	Estatal	25,0			5,1		
ENSE ¹⁵	2011-2012		5-9 años	IOTF (AR)	Estatal	37,0			14,7		
ENSE ¹⁵	2011-2012		10-14 años	IOTF (AR)	Estatal	22,9			3,7		
OBESGAL ¹⁶	2013	12.643	2-15 años	IOTF	CS Galicia	25,2			5,95		
Cuenca y Ciudad Real ¹⁷	2015	1.585	4-6 años	IOTF	Cuenca, Ciudad Real	11,84	10,30	13,44	8,58	8,44	8,83
Cuenca ¹⁸	2004	1.119	8-11 años	IOTF	Cuenca	22,2	21,6	22,7	9,3	10,0	8,6
Cuenca ¹⁸	2010	1.070	8-11 años	IOTF	Cuenca	25,9	28,0	23,7	9,5	9,8	9,2
Oviedo ¹⁹	1992	734	5-14 años	IOTF	Oviedo				4,9		
Oviedo ¹⁹	2004-2006	735	5-14 años	IOTF	Oviedo				8,4		
Oviedo ¹⁹	2012	709	5-14 años	IOTF	Oviedo				5,1		
ELOIN ²⁰	2012-2013	3.186	4 años	IOTF	Madrid	8,6	7,0	10,3	3,0	2,4	3,7
ELOIN ²⁰	2014-2015	2.435	6 años	IOTF	Madrid	13,8	13,0	14,4	6,1	6,5	6,7
Murcia-AP ²¹	2005-2011	178.894	2-14 años	IOTF	CS Murcia	20,6	19,7	21,7	11,4	11,2	11,6
Murcia-AP ²¹	2005-2011		2 años	IOTF	CS Murcia	9,2	8,2	10,3	2,5	2,2	2,9
Murcia-AP ²¹	2005-2011		3 años	IOTF	CS Murcia	15,0	13,5	16,6	7,0	6,3	7,8
Murcia-AP ²¹	2005-2011		4 años	IOTF	CS Murcia	16,6	14,5	18,7	8,5	7,7	9,4
Murcia-AP ²¹	2005-2011		5 años	IOTF	CS Murcia	17,6	16,2	19,1	13,4	12,6	14,2
Murcia-AP ²¹	2005-2011		6 años	IOTF	CS Murcia	19,6	18,1	21,2	13,7	13,0	14,4
Murcia-AP ²¹	2005-2011		7 años	IOTF	CS Murcia	19,8	18,5	21,1	20,0	18,8	21,3
Murcia-AP ²¹	2005-2011		8 años	IOTF	CS Murcia	22,8	20,5	24,8	21,0	21,4	20,7
Murcia-AP ²¹	2005-2011		9 años	IOTF	CS Murcia	24,1	22,6	25,5	21,6	21,8	21,4
Murcia-AP ²¹	2005-2011		10 años	IOTF	CS Murcia	29,0	29,1	28,9	13,1	14,0	12,2
Murcia-AP ²¹	2005-2011		11 años	IOTF	CS Murcia	28,0	28,7	27,3	12,3	13,9	10,7
Murcia-AP ²¹	2005-2011		12 años	IOTF	CS Murcia	26,5	27,5	25,5	12,7	14,5	10,7
Murcia-AP ²¹	2005-2011		13 años	IOTF	CS Murcia	24,8	26,3	23,3	11,3	12,6	10,0
Murcia-AP ²¹	2005-2011		14 años	IOTF	CS Murcia	22,3	23,4	21,1	10,5	11,8	9,3

AP: atención primaria; CS: centro de salud; IOTF: *International Obesity Task Force*; IOTF (AR): criterios IOTF, datos autorreferidos; M: mujeres; PI Tric iz: pliegue tricipital izquierdo; V: varones.

* Datos provisionales del estudio ENPE, no publicados, recogidos según el protocolo y el muestreo descrito en la publicación sobre obesidad en la población adulta (Aranceta-Bartrina et al.¹³).

La Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición (AECOSAN) ha promovido y apoyado los estudios ALADINO de 2011²², 2013²³ y 2015²⁴, dentro de la iniciativa COSI, que suponen una aportación importante para la atención y observación del problema y su proceso. El trabajo se ha organizado de forma compartida con otros países en base a métodos y protocolos semejantes y comenzando con una población de escolares de 6 a 9 años de edad.

Los datos obtenidos confirmaron que la prevalencia de obesidad infantil en España alcanzaba uno de los niveles más altos de Europa. No obstante, los datos más recientes, indican que va disminuyendo ligeramente el sobrepeso en este grupo infantil estudiado, cifras que coinciden con la estimación del estudio ENPE respecto a la población infantil general²⁵. Esta misma tendencia a la disminución y estabilización se aprecia en los análisis realizados sobre peso y talla en cuarenta y cuatro países europeos sobre una población de adolescentes de 11-15 años, sobre la que ha trabajado el Estudio de Comportamientos relacionados con la Salud de los Escolares (HBSC, por sus siglas inglesas) y la Encuesta Nacional de Salud en España (ENSE)²⁶.

En la Revista Española de Cardiología se ha publicado recientemente un trabajo de la cohorte de Estudio Longitudinal de Obesidad (ELOIN) y firmado por los doctores Ortiz-Marrón et al.²⁷ que se centra en una población de niños de cuatro a seis años de la Comunidad de Madrid, con seguimiento de dos años. Este estudio constata un aumento de la proporción del exceso de peso en la población infantil analizada y expone un panorama actualizado sobre la prevalencia de la obesidad en España, al que se añaden aportaciones interesantes sobre los aspectos en los que se debería incidir en los años siguientes. Es necesario y de justicia valorar estos estudios que informan eficazmente sobre poblaciones del colectivo infantil.

No obstante, no es halagüeño el panorama general referido a la obesidad infantil. Urge diseñar estrategias que impliquen a las instituciones y a la sociedad a fin de crear una amplia red de medidas preventivas que, progresivamente, vayan paliando esta situación, estrategias que son vitales para frenar la enfermedad que limita la calidad de vida y, además de un gasto económico relevante, conlleva la reducción de las oportunidades en la vida y el deterioro severo de la salud²⁸.

Entre las medidas de acción emprendidas, destaca las llevadas a cabo por la Unión Europea y la OMS en las que a través de AECOSAN, el Ministerio de Sanidad, Servicios sociales e Igualdad del Estado Español, ha iniciado el Plan de Colaboración para incrementar la vigilancia y mejora de la composición de los alimentos y bebidas (2017-2020)²⁹. Destaca la llamada de atención, oportuna y necesaria, respecto a la reducción de grasas, azúcares y sal promovidas por AECOSAN. Cambios en la dieta, combatir el sedentarismo infantil potenciando las actividades físicas y los deportes y crear entornos saludables, son los caminos para desterrar, progresivamente en el tiempo, el sobrepeso y la obesidad en los niños que, si son obesos en su infancia, repetirán ese patrón en su vida adulta.

En resumen, se puede afirmar que, respecto a esas y otras medidas en esa dirección, se está en el camino acertado, aunque la obesidad infantil y los malos hábitos alimenticios deben ser objeto de constante vigilancia a fin de ir reduciendo los niveles de la enfermedad y ampliando la tendencia favorable actual. El compromiso de las instituciones políticas y la implicación de la sociedad civil deben caminar en ese sentido.

2.3-Obesidad en adultos.

Es en los años 90 cuando se conocen los primeros datos de poblaciones acerca de mediciones de peso y talla de adultos y aparecen en estudios autonómicos y locales. La Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO) fue pionera en realizar la primera estimación para todo el Estado ³⁰ y, posteriormente, sus datos fueron actualizados por el estudio DORICA ³¹. Nuevas estimaciones en adultos a nivel estatal fueron realizadas por el estudio ENRICA ³² utilizando como base datos antropométricos.

Ambos estudios fueron comparados con los datos obtenidos por el estudio ENPE ³³ en una población adulta de edad comprendida entre 25 y 60 años, estimando la prevalencia de sobrepeso del 39,3% y de obesidad general del 21,6%. Estos datos están en consonancia con los resultados del estudio ENRICA y se aprecia un aumento de la sobrecarga ponderal en la población adulta española si se comparan estas cifras con los datos del estudio DORICA. No obstante, hay que señalar que aparece, como tendencia general, un crecimiento de las tasas de obesidad y sobrepeso con la edad en adultos varones.

Respecto a la situación en los países europeos, señalar que, en Reino Unido, con datos de 2013 ³⁴, estiman la prevalencia de obesidad en mujeres adultas del 28,3% y el 26% en los varones; en Alemania, (2008-2011) ³⁵, el 23,2% de las mujeres y 23,2% de los varones entre 18-79 años serían obesos. A nivel mundial, tenemos que hablar de la tasa de obesidad en Estados Unidos, con una prevalencia de obesidad adulta que se sitúa en el 35,1% ³⁶. Es en países del Oriente Medio y el Golfo Pérsico ³⁷ donde se estiman las tasas de prevalencia de obesidad en población adulta más altas. En Arabia Saudí, esa prevalencia alcanza el 50,4% en mujeres de 25-65 años y el 31,5% en los varones.

Llama la atención las diferencias que se aprecian también entre las Comunidades Autónomas que expone el estudio DORICA ³¹ antes mencionado, que expuso que la tendencia a cifras más altas de prevalencia de obesidad, se situaban en el sur, con estimaciones en Andalucía, Región de Murcia y Canarias más altas. Las más bajas aparecían en País Vasco y Cataluña. En un análisis semejante del estudio ENPE las cifras más altas de prevalencia se estimaban en el Principado de Asturias y en Galicia, aunque seguidas de Andalucía y Región de Murcia, y en Canarias la prevalencia apuntaba a una estabilización en torno al 20,1%. Este modelo de distribución es similar al descrito en el estudio ENRICA ³² y a estudios recientes hechos en poblaciones escolares como el PERSEO o el ALADINO mencionados anteriormente.

Aunque estudios de estimaciones más recientes apuntan hacia una cierta estabilización, el panorama general de la población española adulta respecto al padecimiento de sobrepeso y obesidad, no es tranquilizadora y, en algunos aspectos, se presenta como alarmante. Es necesario el mantenimiento de medidas preventivas y líneas de acción generales que enfrenten este serio problema de salud general.

J. Aranceta-Bartrina et al./Rev Esp Cardiol. 2016;69(6):579-587

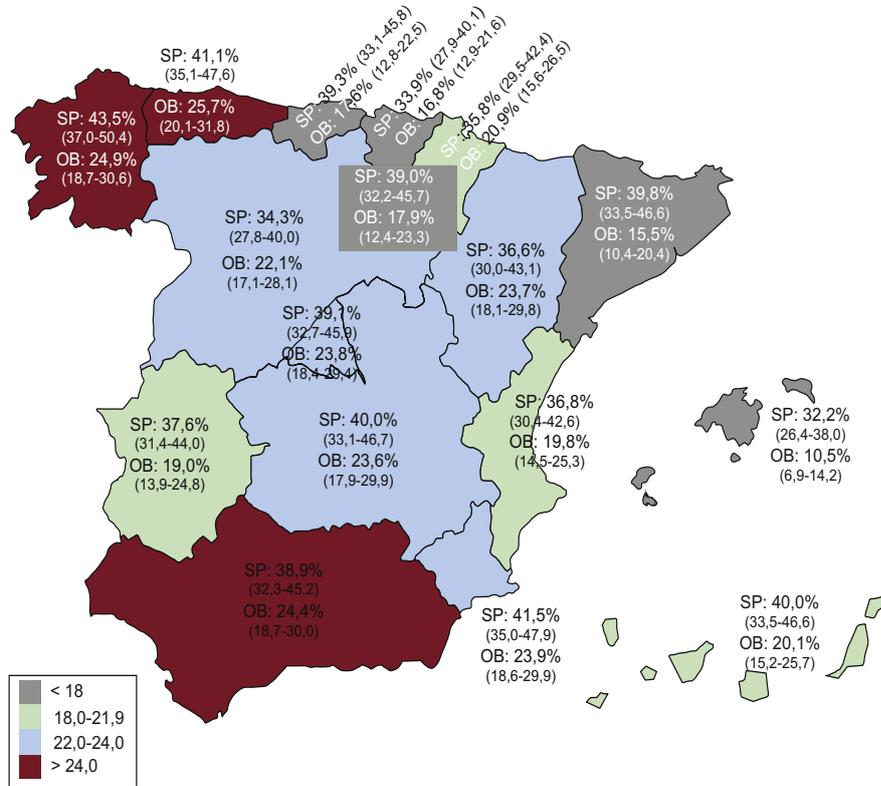


Figura 1. Distribución de la tasa de obesidad en la población adulta en España. OB: obesidad, SP: sobrepeso. Aranceta-Bartrina J, Pérez-Rodrigo C, Alberdi-Aresti G, Ramos-Carrera N, Lázaro-Masedo S. Prevalence of General Obesity and Abdominal Obesity in the Spanish Adult Population (Aged 25-64 Years) 2014-2015: The ENPE Study. Rev Esp Cardiol. 2016 Jun; 69(6):579-587.

3. Fisiopatología de la obesidad

3.1-Genética

3.1.1-Introducción

Responder a la pregunta de por qué existe obesidad es enormemente complicado. Es una patología en la que interaccionan multitud de factores entre los que se encuentran factores genéticos y ambientales. Ha experimentado un aumento en su prevalencia en los últimos diez años, que podría deberse al auge del consumo de comida con alto número de calorías y al sedentarismo, que produce un desequilibrio entre las calorías tomadas y las consumidas. Es conocida la existencia de una susceptibilidad individual que justificaría que, a pesar de que los factores ambientales sean los mismos, unos individuos desarrollen obesidad y otros no lo hagan ³⁸⁻³⁹.

Se han realizado estudios con individuos gemelos que han sido útiles para conocer qué factores son influyentes y profundizar en el conocimiento de su patrón de herencia ⁴⁰⁻⁴¹. Se ha llegado a la conclusión de que los genes pueden ser causantes de un porcentaje elevado (entre el 40 y el 70%) de las diferencias de peso, de que los niños con ambos padres obesos tienen unas altas probabilidades de ser igualmente obesos ⁴² y de que existe una probabilidad entre 3 y 7 veces mayor de sufrir obesidad si un familiar de primer grado presenta esta patología ⁴³.

La clasificación de la obesidad atendiendo a esta característica es la que presentamos a continuación:

-Obesidad monogénica no sindrómica: provocada por la mutación en un único gen. Fenotípicamente, son pacientes con obesidad mórbida que desarrollan durante los primeros años de vida. No son frecuentes, y suelen combinarse con otras alteraciones centrales a nivel hipotalámico.

-Obesidad sindrómica: la obesidad forma parte de un síndrome heredado con un patrón de tipo mendeliano. Suelen cursar, además, con retraso mental y del desarrollo.

-Obesidad poligénica: la más frecuente. Existe facilidad genética unido a un ambiente favorable, siendo fundamentales el tipo de dieta y la falta de ejercicio físico que favorece la ingesta alimenticia frente al gasto calórico. Existiría una combinación, por tanto, de ambos tipos de factores: ambientales y genéticos ⁴⁴.

3.1.2-Tipos de obesidad genética

3.1.2.1-Obesidad monogénica no sindrómica

Su origen se debe a mutaciones en genes que afectan los mecanismos del consumo de alimentos y de la saciedad. Suponen menos del 5% de los casos de obesidad. Gran parte de ellos tienen lugar debido a mutaciones en genes del sistema regulador de la ingesta a nivel hipotalámico.⁴⁵ Las características genéticas y los fenotipos más característicos de este tipo de obesidad se encuentran representados en la Tabla 4. De forma esquemática serían los siguientes:

- Obesidad por mutaciones en los genes de la vía de la melanocortina:
 - Mutación en el gen del receptor de melanocortina 4 (MCAR).
 - Mutación en el gen de la proopiomelanocortina (POMC).
 - Mutación en el gen de la prohormona convertasa 1 (PCSK1).
 - Mutación en el gen Single-minded 1.
- Obesidad por mutaciones en el gen de la leptina (LEP) y de su receptor (LEPR).

3.1.2.2 -Obesidad sindrómica

Se produce debido a la existencia de alteraciones genéticas de herencia autosómica o ligada al cromosoma X. Suelen cursar con discapacidad intelectual y alteraciones del desarrollo, dismórficas y otras malformaciones. Unidas frecuentemente a disfunción hipotalámica ⁴⁶.

- Síndrome de Prader-Willi.
- Síndromes de disfunción ciliar.
- Síndrome de Bardet-Biedl.
- Síndrome de Alstrom.
- Osteodistrofia de Albright.
- Otros síndromes raros asociados a disfunción hipotalámica: síndrome

ROHHAD.

3.1.2.3-Obesidad por variantes genéticas de tipo estructural

Podemos destacar dentro de este subgrupo:

- Delecciones cromosómicas 16p11.2.
- Otras variantes asociadas a obesidad: delecciones en el gen de BDNF.

3.1.2.4-Obesidad poligénica

Es la clase de obesidad más común. Se considera producto del choque entre factores de tipo genético y ambiental, influidos por el comportamiento. Asimismo, existirá una respuesta individualizada a la dieta y al ejercicio.

- **Factores genéticos**

Los factores genéticos son genes de susceptibilidad para desarrollar obesidad en un ambiente favorable. En este caso, una combinación de alelos de efecto menor en distintos genes controla cuantitativamente la herencia de un rasgo como puede ser el peso. Estudios realizados establecen una intervención de más de 100 genes en los mecanismos de control de peso ⁴³. La identificación de estas variantes genéticas en las últimas décadas se ha realizado mediante estudios de asociación de genes candidatos, estudios de ligamiento del genoma completo (*genoma-wide linkage scan, GWLS*) y, en los últimos años, estudios de asociación integral de todo el genoma (*genome-wide association study, GWA*).

La epigenética es el término que denomina los procesos que inducen cambios hereditarios en el fenotipo, sin alterar la secuencia de los genes. Son variaciones a nivel molecular que, sin modificar la estructura de los genes, cambian su expresión y función. Dentro de ellas podemos señalar la metilación del ADN, los cambios en la cromatina por acetilación de histonas y la metilación de ARN como las más frecuentes. Durante el embarazo y primera época tras el nacimiento, se establecen estos cambios que resultan en expresiones genéticas alteradas. Los cambios en la nutrición materna durante la gestación pueden desencadenar cambios fenotípicos mediante estos procesos en la descendencia⁴⁷⁻⁴⁹ al igual que, el medio ambiente uterino también puede modificar la expresión genética regulando, entre otros, los mecanismos que controlarán el grado de adiposidad con acción estimuladora o inhibidora. Se elabora una predisposición hacia la obesidad que perdurará siempre. Es lo que se conoce como programación fetal⁵⁰.

Los primeros estudios que establecían relación entre feto y obesidad en época adulta tuvieron lugar en los años 50⁵⁰. Se objetivó que los niños gestados en ambiente de pobreza y falta de alimentos, tenían más probabilidad de desarrollar enfermedades metabólicas, como por ejemplo diabetes, además de enfermedades cardiovasculares. Se generaría resistencia a la insulina en tejidos periféricos como respuesta fetal al déficit de nutrientes, garantizando de esta manera, la llegada de glucosa al cerebro, lo que predispondría a enfermedades en edad adulta. Es lo que se conoce como “fenotipo ahorrador” o “*thrifty phenotype*”. Por el contrario, la sobrealimentación durante el embarazo con un excesivo aporte de nutrientes al feto genera cambios en el control del apetito y de los sistemas de almacenamiento de energía, favoreciendo la adipogénesis⁵¹⁻⁵³.

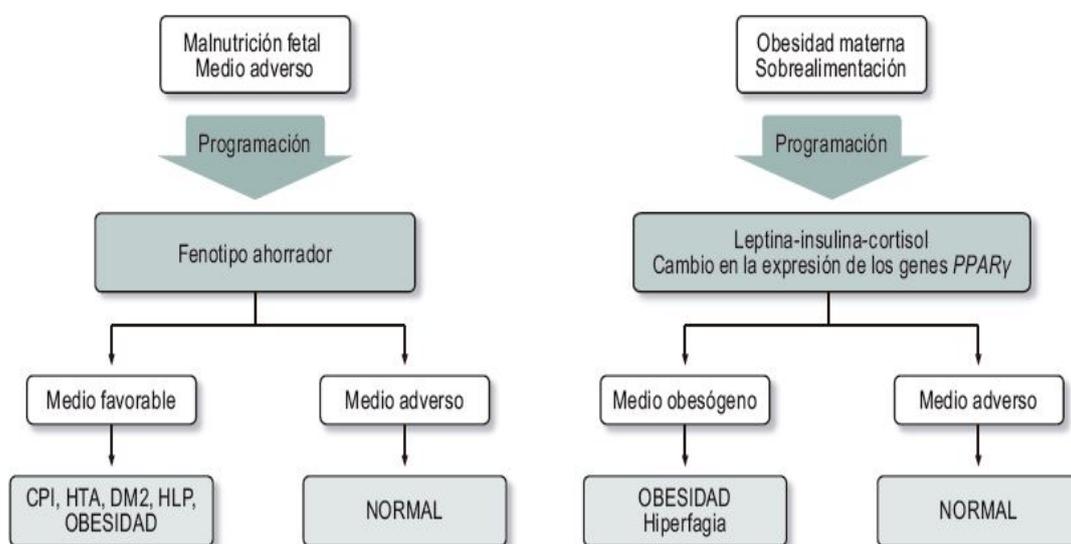


Figura 2. Orígenes fetales de las enfermedades en el adulto. CPI: cardiopatía isquémica. HTA: hipertensión arterial. HLP: hiperlipidemia. Rubio Herrera MA, Ballesteros Pomar MD, Sánchez Permaute A, Torres García AJ. Manual de Obesidad Mórbida. Editorial Panamericana; año 2015.

- **Factores ambientales y de comportamiento**

En nuestro país, la obesidad es una patología que cursa más frecuentemente dentro de las clases sociales más desfavorecidas y más aún, ha sido descrita como posible motivo de desigualdad laboral afectando sobre todo al sexo femenino ⁵⁴. La adquisición de unos hábitos de vida comunes a los países de Occidente, en el que la comida hipercalórica, rica en grasas y azúcares simples se impone a la comida rica en vegetales, azúcares complejos y fibra, es la causa de que actualmente la obesidad y toda la patología secundaria a ella, sea considerada un problema de salud de preocupación creciente ⁵⁵. En los últimos diez años, la obesidad ha presentado una incidencia aumentada en nuestro país ⁵⁶ de forma paralela al consumo aumentado de alimentos procesados que, según los estudios realizados, ya suponen el tercio de los productos consumidos de forma diaria mientras que se reduce el consumo de alimentos vegetales y de fruta ⁵⁷.

A día de hoy, se considera que al menos el 25% de la población tiene síndrome metabólico. Se sabe que existe una relación directa entre la dieta rica en alimentos ultraprocesados y grasas saturadas, con la existencia de índices de masa corporal y cifras tensionales más altas y en último término, con cifras de mortalidad por todas las causas más elevadas ⁵⁸. El grupo de población más vulnerable lo constituyen niños, adolescentes y adultos jóvenes con un patrón de alimentación alejado de lo considerado como “sano” ⁵⁹, en el que se encuentra un consumo de frutas y verduras deficitario, situándose en cifras alejadas a lo recomendado, que serían consumir al menos cinco porciones diarias. Nuestro país está situado a la cabeza de los países europeos con menor consumo de frutas y verduras ⁶⁰.

Es de sobra conocida la influencia y relación de una dieta considerada como “poco sana” con una gran cantidad de enfermedades entre las que se encuentran la enfermedad cardiovascular, la patología renal y el cáncer colorrectal ⁶¹. En los últimos años estamos asistiendo a una enorme promoción de alimentos ricos en grasas saturadas y bebidas con gran cantidad de azúcar a precios bastante por debajo de los que encontramos en alimentos recomendables como las frutas y verduras de tipo ecológico, influyendo enormemente en la dieta ⁶², en el consumo preferido y en la compra habitual ⁶³.

Además, durante los últimos años, se ha establecido un patrón de vida común a los países desarrollados en el que la alimentación entre horas y el consumo de comida con gran cantidad de calorías es cada vez más frecuente; unido a ello, existe una disminución de las horas de sueño que suponen una alteración en la secreción de algunas hormonas como por ejemplo la melatonina. Existen numerosas evidencias científicas de la existencia de un estrecho nexo de unión entre cronobiología y obesidad ⁶⁴⁻⁶⁷, que se encuentran representadas en la tabla 3. En los últimos años se ha postulado la idea de que la introducción de un índice de cronodisrupción basado en la determinación de varias variables (temperatura periférica, cifra de cortisol en saliva y patrón de sueño) podría ser útil para clasificar a los obesos y poder realizar estrategias personalizadas de tratamiento.

Tabla 3. Evidencias científicas de la relación entre cronobiología y obesidad.

Evidencias científicas de la relación entre cronobiología y obesidad		
Expresión de genes reloj en TA	Ritmicidad circadiana en TA	Estudios epidemiológicos
En animales de experimentación <ul style="list-style-type: none"> • La expresión de genes reloj en ratones se atenúa con la obesidad. • Ratones mutantes CLOCK -/- poseen alterados los ritmos de alimentación, son hiperfágicos, obesos y con síndrome metabólico. 	En animales de experimentación <ul style="list-style-type: none"> • Los genes reloj y varias adipocinas, muestran ritmicidad circadiana en ratones. 	Polimorfismos en humanos <ul style="list-style-type: none"> • Polimorfismos del gen CLOCK, se asocian con parámetros de obesidad y SM. • Alteraciones del gen PER2, se ha demostrado que pueden influir en comportamientos que hacen favorable el desarrollo de obesidad. Otros <ul style="list-style-type: none"> • Los cambios en el patrón del sueño cursan como factores predisponentes a la obesidad.

TA: tejido adiposo. SM: síndrome metabólico. El Gen Clock («Circadian Locomotor Output Cycles Kaput») se relaciona con una proteína que juega un papel destacado en el control de los ritmos circadianos.

Tabla 4. Características genéticas y fenotipos más característicos de los tipos de obesidad monogénica no sindrómica. Choquet H, Meyre D. *Genetics of obesity: what have we learned? Curr Genomics.* 2011 May;12(3):169-79.

Proteína	Gen	Región cromosómica	Tipo de herencia	Obesidad	Rasgo fenotípico asociado más característico
Leptina	LEP	7q32.1	Autosómica recesiva	Grave, inicio precoz desde los primeros días de vida	Hiperfagia, hipogonadismo hipogonadotrópico.
Receptor de leptina	LEPR	1p31.3	Autosómica recesiva	Grave, inicio precoz desde los primeros días de vida	Hiperfagia, hipogonadismo hipogonadotrópico.
Proopiomelanocortina	POMC	2p23.3	Autosómica recesiva	Heterocigotos: Obesidad en la infancia. Homocigotos: obesidad grave de inicio precoz	Hiperfagia, pelirrojos
Prohormona convertasa tipo 1	PCSK1	5q15	Autosómica recesiva	Heterocigotos: no obesidad Homocigotos: obesidad importante de inicio en primeros años.	Alteración en la glucemia. Diarrea neonatal.
Receptor 4 de melanocortina	MC4R	18q21.32	Autosómica Dominante/recesiva	Heterocigotos: Obesidad en la infancia. Homocigotos: obesidad importante en infancia	Heterocigotos: obesidad infantil. Homocigotos: obesidad grave de inicio precoz.
Single-minded homolog 1	SIM1	6q16.3	Autosómica dominante	Obesidad grave de inicio precoz	Hipotonía

3.2-Obesidad e inflamación.

3.2.1- Historia y características.

La historia de la inflamación en obesidad fue documentada en un artículo de revisión escrito por Shoelson et al. en 2006 ⁶⁸. En el año 1876 se descubre que la administración de ácido acetilsalicílico a pacientes diabéticos consigue disminuir las cifras de glucosa en sangre. Es la evidencia indirecta más temprana que tenemos de la existencia de inflamación en obesidad. La primera evidencia directa se encontró hace seis décadas, al demostrarse cifras elevadas de fibrinógeno circulante en la sangre de pacientes obesos. Hotamisligil et al. en el año 1993 publican la existencia de valores elevados de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), producido por células adiposas en pacientes con obesidad ⁶⁹. Este hecho da pie al inicio del estudio de la relación existente entre obesidad e inflamación.

Han sido numerosas las publicaciones que han puesto de manifiesto la existencia de una relación entre inflamación y obesidad, entre las que se encuentran la constatación de concentraciones plasmáticas elevadas de proteína C reactiva (PCR), varias interleucinas y otros mediadores inflamatorios, por ejemplo, el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1) así como el conocimiento de las vías de señalización (kinasa I κ B α beta y kinasa c-Jun N terminal) que a día de hoy, se sabe juegan un papel importante en la patogenia de la obesidad ⁷⁰⁻⁷¹.

La inflamación que acompaña a la obesidad puede considerarse sistémica, no infecciosa, crónica y de bajo grado. Reflejaría la alteración en el equilibrio de energía secundario al consumo excesivo de grasa y azúcares. Uno de los órganos diana de la obesidad es el tejido adiposo blanco: en él, se producen cambios celulares (en las células grasas, los llamados adipocitos) y extracelulares (en el propio tejido) secundarios a la puesta en marcha de los mecanismos inflamatorios. Otro órgano de suma importancia es el hígado, que constituye una pieza clave en la generación de un estado inflamatorio con afectación global a todo el organismo.

Se ha demostrado que el estado inflamatorio generalizado que acompaña a la obesidad está provocado por la confluencia de diferentes vías vinculadas entre ellas y con otros mecanismos, como son, por ejemplo, los causantes de la generación de resistencia a la hormona insulina. Todos ellos serían los responsables de la existencia de las comorbilidades secundarias de la obesidad que trataremos más adelante. Los mecanismos responsables, en último término, serían las vías proinflamatorias que estarían activadas de forma permanente ⁷²⁻⁷⁵.

En obesidad, existen niveles plasmáticos altos de moléculas inflamatorias (TNF- α , PAI-1, interleucinas y PCR) con una acción doble: por un lado, favorecen el depósito de grasas y por otro, a nivel central, modifican la sensación de saciedad, disminuyéndola y, por lo tanto, favoreciendo la ingesta y dando lugar al acúmulo de grasa. Se genera un círculo vicioso cuyo resultado final es el depósito aumentado de lípidos. Podemos decir, por tanto, que existe un vínculo entre inflamación y depósito de grasa (tanto periférico en tejido adiposo como en órganos, por ejemplo, a nivel hepático) cuyo resultado es el aumento y mantenimiento de la obesidad ⁷⁶⁻⁷⁸.

3.2.2-Mediadores inflamatorios.

Son moléculas encargadas de transmitir señales entre células para la integración de la respuesta inflamatoria. Incluyen proteínas (como citocinas y enzimas), lípidos (diacilglicerol y ceramida), especies reactivas de oxígeno -ROS- (radicales libres y peróxido de hidrógeno) y nitrógeno (óxido nítrico). De ellas, las más numerosas y con mayor importancia en obesidad son las citocinas.

Las citocinas proinflamatorias están aumentadas de forma local y sistémica en obesidad, hecho bien documentado en la literatura ⁷⁹⁻⁸⁰. El tejido adiposo es la mayor fuente de citocinas proinflamatorias circulantes en obesidad, siendo los adipocitos y los macrófagos las estirpes celulares mayoritariamente productoras de estas citocinas, entre las que se encuentran TNF- α , PAI-1 e IL-6 además de la proteína quimiotáctica de monocitos (MCP-1). Otras hormonas que participan en la regulación de la inflamación en estos tejidos son la leptina y la adiponectina.

El término "citocinas" fue originalmente usado para nombrar a proteínas secretadas que mediaban señales entre células inmunes (células T, B y macrófagos) a través de receptores de membrana. Actúan en el sistema paracrino para regular la diferenciación y proliferación celular. A día de hoy, el término citocina es usado para llamar a todas aquellas proteínas secretadas por todos los tipos celulares, siempre y cuando, actúen como receptores de superficie. Las citocinas que son mayoritariamente producidas por adipocitos se llaman adipocinas. Las producidas por macrófagos o linfocitos se denominan quimiocinas.

La función de las citocinas en obesidad es complicada de definir. De forma general, las actividades en las que participan son:

- Influencia en los adipocitos: inhibición de la adipogénesis sufrida por los preadipocitos y supresión funcional de adipocitos maduros, bien documentada para las citocinas inflamatorias TNF- α e IL-1 ⁸¹⁻⁸². Se alterarían, por tanto, las funciones habituales de los adipocitos que consisten en la oxidación y almacenamiento de los lípidos.
- Resistencia sistémica a la insulina: las citocinas inflamatorias interrumpen la homeostasis de la glucosa y ácidos grasos mediante la inducción local y sistémica de resistencia a la insulina. Lo hacen inhibiendo la señal de transducción de la insulina a nivel post receptor. Tiene lugar en múltiples órganos del cuerpo incluyendo músculo esquelético, hígado y tejido adiposo ⁸³⁻⁸⁶. La resistencia sistémica a insulina condiciona un estado de hiperinsulinemia e hiperglucemia, característico del paciente obeso.
- Movilización energética: los ácidos grasos y la glucosa son los sustratos energéticos fundamentales de nuestro organismo. Son convertidos en triglicéridos o glucógeno y almacenados en células cuando hay balance energético positivo por ejemplo tras las comidas o durante el sueño. Las citocinas inflamatorias como TNF- α , IL-1 e IL-6 pueden tener una acción importante dentro del proceso de movilización energética ⁸⁷⁻⁸⁸. Inhiben la actividad de varias enzimas, por ejemplo, la lipoproteinlipasa (LPL) y favorecen los depósitos de ácidos grasos en tejido no adiposo, por ejemplo, el hepático y los vasos sanguíneos, favoreciendo de esta forma, el hígado graso y la aterosclerosis.

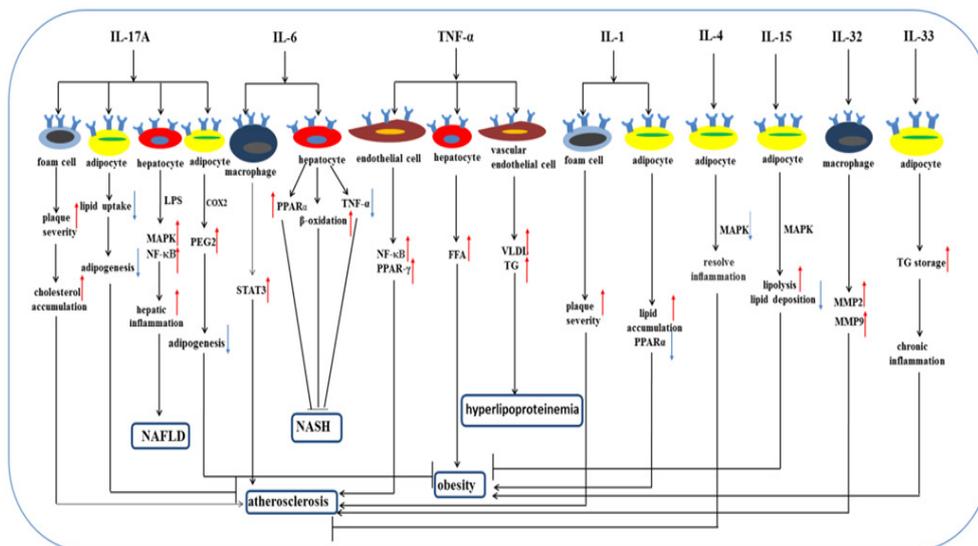


Figura 3. Esquema de los roles de las principales citocinas en el metabolismo lipídico de numerosas enfermedades metabólicas. Yan Chen, Chun-Yan Yu, Wei-Min Deng. *The role of pro-inflammatory cytokines in lipid metabolism of metabolic diseases. Int Rev Immunol. 2019 Jul;38(6):1-28.*

De forma más detallada, la relación de las principales citocinas con el metabolismo lipídico y la obesidad es la siguiente:

- IL-1: actúa sobre el adipocito inhibiendo su maduración y es probable que tenga un papel en el transporte de los ácidos grasos dentro del tejido adiposo⁸⁹. Las IL-1 se ligan a dos receptores de la superficie celular. Sólo el receptor de tipo I (IL-1 RI) tiene penetración citoplasmática y es capaz de transmitir la señal intracelular. La interacción con el receptor tipo II (IL-1 Ra) no transmite ninguna señal y no produciría actividad⁹⁰. García et al.⁹¹ demostraron que ratones con déficit del receptor tipo I (IL-1R1) desarrollaron obesidad temprana (a los 5-6 meses de edad). Este dato fue confirmado por otro estudio posterior⁹². Se conoce igualmente que la IL-1beta influencia el metabolismo lipídico hepático en ratones obesos estimulando *de novo* la lipogénesis y la acumulación de triglicéridos⁹³.
- IL-6: presenta un efecto negativo sobre la resistencia insulínica en hepatocitos y adipocitos⁹⁴⁻⁹⁵. Presenta numerosas acciones en hígado, a nivel de la regulación del metabolismo lipídico, correlacionándose con obesidad y diabetes tipo II⁹⁶. En obesidad, los adipocitos son las células que presentan una mayor producción de IL-6⁹⁷. Numerosos artículos han considerado a la IL-6 como una citocina inflamatoria que promueve el inicio de esteatosis y esteatohepatitis (NASH)⁹⁸⁻¹⁰⁰.
- TNF-α: numerosos estudios han ayudado a entender la relación entre TNF-α y obesidad. Se ha demostrado que la inhibición del TNF-α supone una disminución de la hiperinsulinemia y del estrés oxidativo celular asociado a la obesidad¹⁰¹. Igualmente, se conoce que aumenta la lipólisis y la secreción plasmática de ácidos grasos a nivel de los adipocitos, contribuyendo a la formación de esteatosis

hepática, muy frecuente en individuos obesos¹⁰². Igualmente, se ha encontrado asociación entre la concentración de TNF- α y la existencia de hiperlipoproteinemia, al disminuir la actividad de la enzima LPL¹⁰³. Además, produce un aumento de la expresión del receptor de LDL en hepatocitos, favoreciendo el acúmulo de colesterol en ellos.

- Moléculas de adhesión intercelular (ICAM-1) y vascular (VCAM-1): Su expresión aparece aumentada en las células endoteliales como parte del proceso de disfunción endotelial que existe en obesidad. Estudios prospectivos indican que las concentraciones de ICAM-1 son marcadores de eventos cardiovasculares futuros¹⁰⁴; mientras que VCAM-1 es la primera de las CAMs expresada antes del desarrollo de las placas ateroscleróticas¹⁰⁵.

3.2.3 -Vías y señales inflamatorias.

3.2.3.1-Vía IKK2/NF- κ B.

Es una vía inflamatoria ampliamente estudiada en los campos de la inmunología y el cáncer. Fue introducida en obesidad en el año 2001, cuando se descubrió que ratones obesos que presentaban déficit de la enzima kinasa IKKbeta presentaban un efecto protector frente a la resistencia insulínica⁷⁰. Desde entonces, la activación de la vía IKK2/NF- κ B se ha observado en adipocitos, hepatocitos y neuronas en condiciones de obesidad.

La serin kinasa IKK presenta tres isoformas principales: IKK α (IKK1), IKK β (IKK2) e IKK γ que se ensamblan formando un complejo en el citosol. En obesidad, puede ser activada mediante señales tanto intracelulares, por ejemplo, especies reactivas de oxígenos (ROS), estrés del retículo endoplasmático (ER), diacilglicerol (DAG) y ceramida como por señales extracelulares entre las que se encuentran IL-1, TNF- α , lipopolisacárido (LPS) y ácidos grasos, que interactuarían con receptores de membrana. El complejo IKK induce la activación del factor de transcripción NF- κ B mediante la fosforilación de la isoforma IKK α ¹⁰⁶.

NF- κ B controla el metabolismo mediante su actividad como factor de transcripción. Tiene una acción dual: por un lado, favorece la secreción de TNF- α e interleucinas 1 y 6, además de moléculas de adhesión como ICAM-1 y VCAM-1 y por otro, es activada por estas mismas sustancias, cerrando de esta manera un círculo de perpetuación de la inflamación.

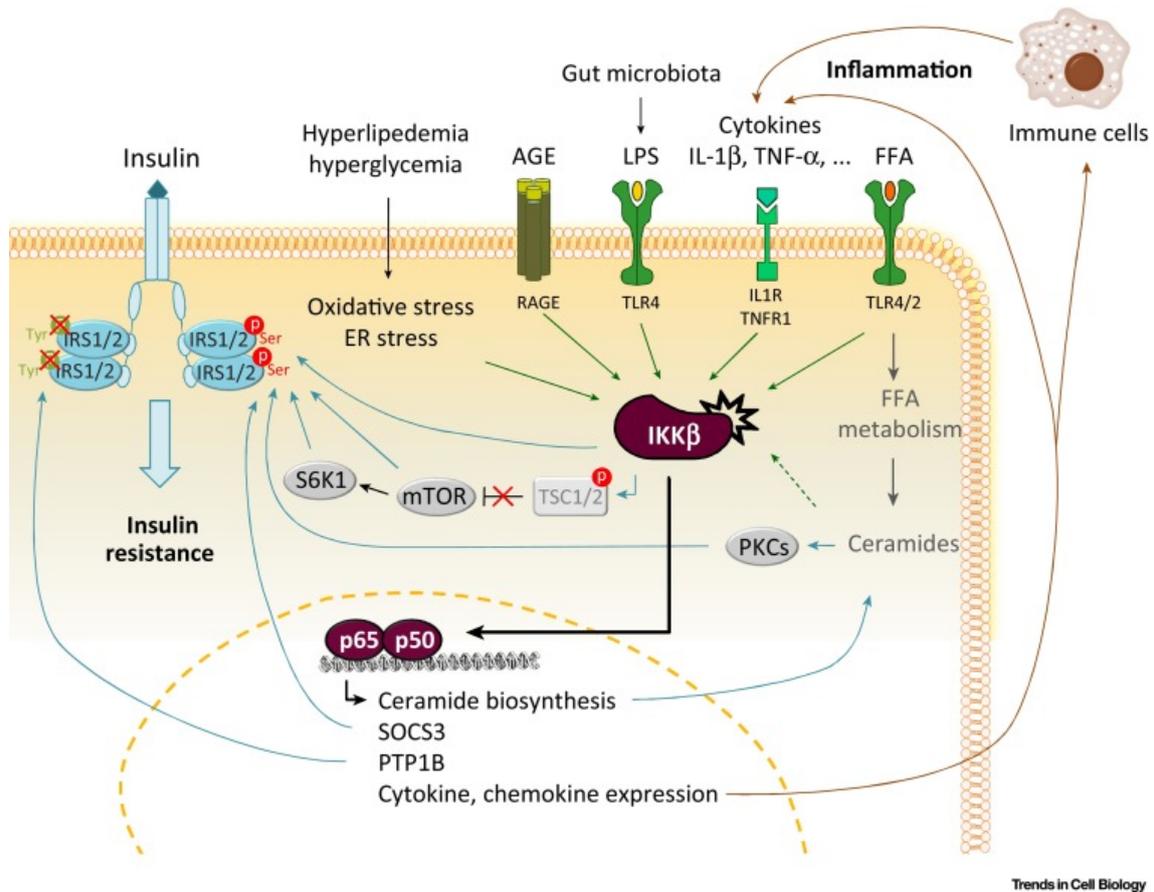


Figura 4. Vía inflamatoria IKKβ y síndrome metabólico. Catrysse L, Van Loo G. *Inflammation and the Metabolic Syndrome: The Tissue-Specific Functions of NF-κB.* Trends Cell Biol. 2017 Jun;27(6):417-429.

3.2.3.2-Vía JNK/AP1.

Es una vía ampliamente estudiada en cáncer y apoptosis. Su relación con la obesidad se estableció al realizar investigaciones que demostraban su capacidad para disminuir las señales en la vía de la insulina y secundariamente producir resistencia a la misma ¹⁰⁷⁻¹⁰⁸. JNK presenta numerosas isoformas (JNK1, JNK2, JNK3) y tiene un papel regulador en la expresión génica a través del factor de transcripción AP-1.

Promueve la inflamación mediante la activación transcripcional de mediadores inflamatorios. En obesidad, JNK1 es activada por TNF-α, ácidos grasos, insulina, diacilglicerol, ceramida y el estrés del retículo endoplásmico ¹⁰⁹⁻¹¹¹. Sus sitios de acción preferentes son el hígado ¹¹² y el tejido adiposo ¹¹³.

En la patogenia de la resistencia insulínica, tal y como se muestra en la figura siguiente, existe relación con la vía inflamatoria IKKβ/NF-κB, ya que los estímulos que activan las dos vías, entre los que se encuentran el TNF-α, la IL-1, ceramidas y glicerol, son comunes a ambas.

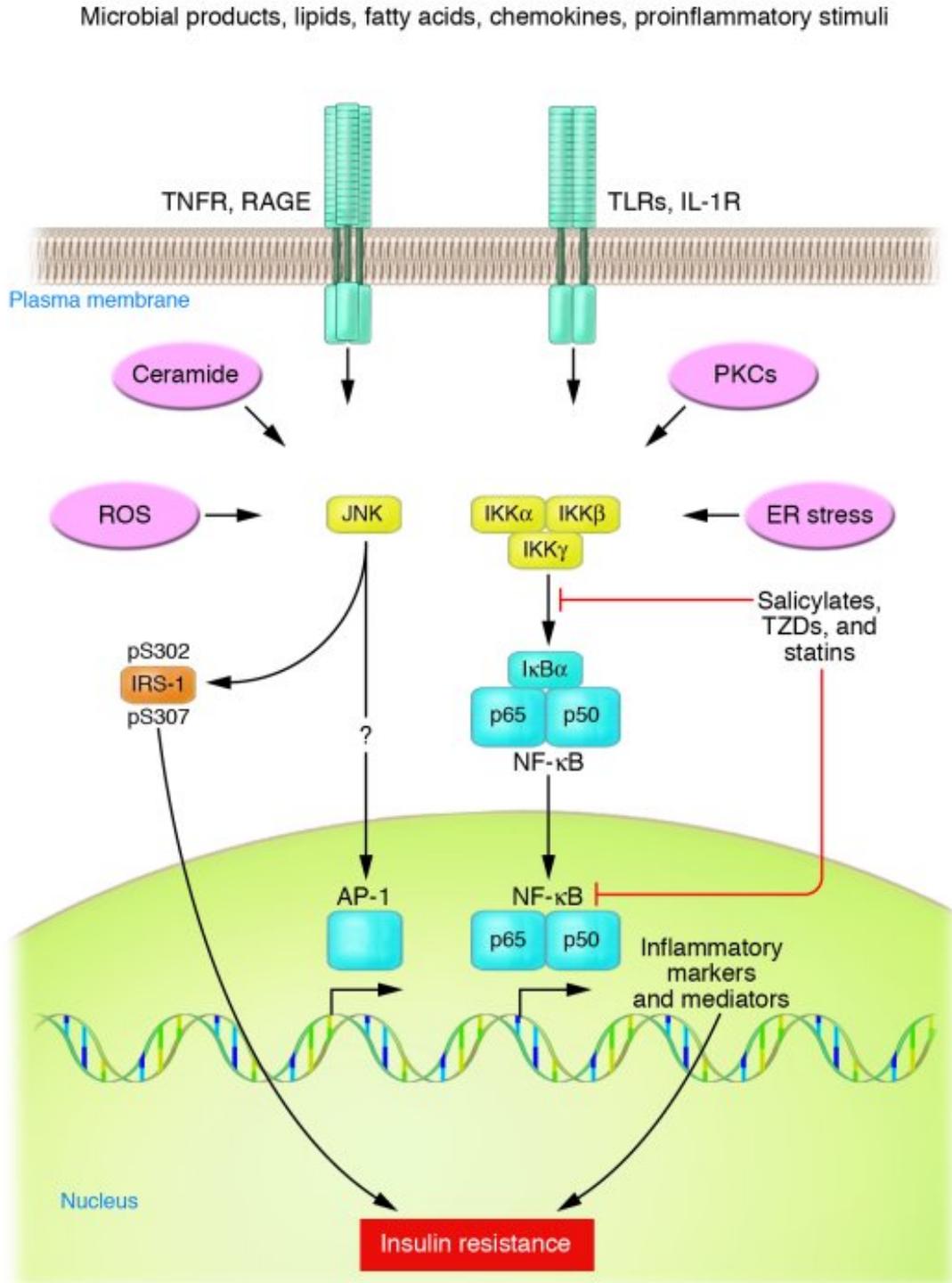


Figura 5. La obesidad y la dieta rica en grasas favorece la activación de ambas vías inflamatorias (IKKβ/NF-κB y JNK-AP1); ambas juegan un papel clave en la resistencia insulínica. Steven E. Shoelson, Jongslon Lee. *Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. J Clin Invest. 2006 Jul; 116(7):1793-1801.*

3.2.3.3-Vía JAK/STAT.

Consiste en la activación mediante citocinas y factores de crecimiento de STAT, factor de transcripción que se encuentra latente en el citoplasma celular. La activación requiere la fosforilación mediante kinasas JAK, que inducen la dimerización y traslocación de STAT al núcleo donde tiene lugar la transcripción génica. Su relación con la obesidad viene dado al realizarse su activación por marcadores inflamatorios entre los que se encuentran IL-6, leptina, prolactina, e IL-10 entre otros. Unido a ello, además, regula el comienzo y la función de los preadipocitos, adipocitos y macrófagos del tejido graso.

Ha sido publicada la existencia y puesta en marcha de esta vía en los preadipocitos participando en el proceso de adipogénesis ¹¹⁴⁻¹¹⁵. Igualmente, existe evidencia del papel importante de esta vía en los adipocitos maduros, participando en distintos procesos metabólicos que incluyen el metabolismo lipídico, de hidratos de carbono e insulina ¹¹⁶

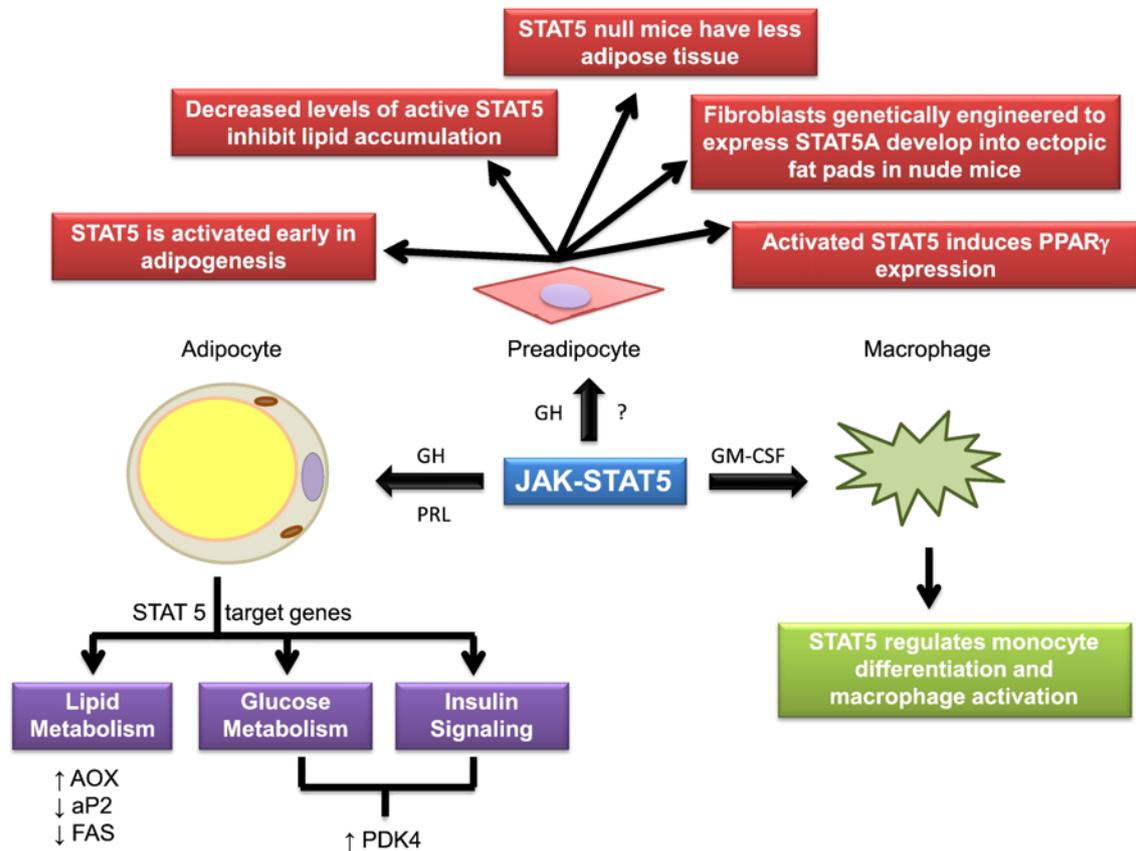


Fig. 6. Papel de la vía JAK-STAT en el tejido adiposo. Richard AJ, Stephens, JM. The role of JAK-STAT signaling in adipose tissue function. *Biochim Biophysica*. 2014 Mar; 1842(3):431-439.

3.2.4-Inflamación y su asociación con la obesidad.

La relación de la inflamación con la obesidad tiene varios elementos que podemos considerar como importantes:

- **Lípidos:** los ácidos grasos libres inducen inflamación de tres formas distintas: por un lado, su unión a los receptores tipo Toll-Like (TLR4) induce la vía IKK/NK- κ B a nivel de las células adiposas y en macrófagos ^{108,117,118} Por otro lado, la ceramida o diacilglicerol, que es uno de los productos generados en el proceso metabólico de los ácidos grasos libres, activa las formas convencionales de la proteína quinasa C (PKC) ¹¹⁹. En último lugar, la ceramida es capaz de activar también las formas no convencionales de PKC ¹²⁰. La puesta en marcha de ambas PKC tiene como resultado la inducción de los sistemas IKK y JNK que participan de forma fundamental en la resistencia a la insulina ^{108,121} Lo que, a día de hoy necesita ser establecido mediante consenso, es la importancia relativa de cada uno de estos tres mecanismos.
- **Hipoxia:** La respuesta a la hipoxia (entendida la hipoxia como una reducción en la presión intersticial de oxígeno) en tejido adiposo ha sido descrito como uno de los mecanismos inductores de inflamación crónica en obesidad ¹²². La hipoxia induce una respuesta inflamatoria en macrófagos y adipocitos, incrementando la liberación de mediadores inflamatorios.
- **Estrés del retículo endoplásmico (ER):** En la búsqueda de la causa de la inflamación del tejido adiposo, se encontró que el estrés del retículo endoplásmico producía, en tejido adiposo de ratones obesos, la activación de JNK y de esta forma, inducía resistencia a la insulina mediante la inhibición de la señal IRS-1 ¹¹¹. El ER es una red membranosa con funciones de síntesis y procesamiento de proteínas de membrana y secretadas. Determinadas condiciones (hipoxia, infecciones, acúmulo de grasa, demanda aumentada de insulina) pueden alterar el correcto funcionamiento de este órgano, generando el conocido como "estrés de RE" ¹²⁵, cuyo resultado final sería el ensamblaje erróneo de proteínas y su acumulación citoplasmática. Para contrarrestarlo, se inicia el proceso UPR (*unfolded protein response*), fenómeno consistente en la activación de numerosas cascadas de señalización ¹²⁶, consiguiendo de esta manera, disminuir el proceso de síntesis de proteínas alteradas, evitando así la congestión del ER.
- **Estrés oxidativo:** se genera producto del desequilibrio entre los reactantes de oxígeno (ROS) generados y los necesarios. Los ROS proceden del metabolismo de los ácidos grasos y la glucosa en la mitocondria y son útiles para un funcionamiento celular adecuado ¹²⁷. En obesidad, los ROS se producen en exceso debido al consumo tan elevado de azúcares y grasas, generando estrés oxidativo que secundariamente conduce a inflamación; lo hace mediante la puesta en marcha de las vías inflamatorias antes descritas ¹²⁸.

3.2.5-Relación entre microbiota intestinal y obesidad.

Se conoce con el nombre de microbiota al conjunto de microbios que se encuentran en nuestro organismo. Forman parte de ella eucariotas, bacterias y virus, con capacidad para relacionarse entre ellas. Tienen multitud de funciones: participan en el

metabolismo de los hidratos de carbono, electrólitos y minerales, además de estar implicadas en el mecanismo de motilidad intestinal y de presentar influencia sobre el sistema inmunitario, protegiendo nuestro organismo de la posible invasión por microorganismos potencialmente patógenos. Las principales bacterias corresponden a tres grandes grupos: firmicutes (grampositivos), bacteroidetes (gramnegativos) y actinobacterias (grampositivos) ¹²⁹.

Los cambios dietéticos han mostrado tener importantes efectos en la microbiota. Existe evidencia de la capacidad de modificación de la microbiota a muy corto plazo (en pocos días) en función de la dieta administrada ¹³⁰. Se han publicado numerosos estudios que demuestran que el consumo excesivo de grasas aumenta el porcentaje de bacterias gramnegativas ¹³¹⁻¹³².

Han sido bastantes las líneas de investigación que han establecido una posible relación de la microbiota intestinal con determinadas enfermedades metabólicas, entre las que se encuentran la obesidad y la diabetes. Como ejemplo, las mutaciones en el gen de leptina que producen obesidad, se han relacionado con cambios en la microbiota que no tienen lugar en aquellos animales de experimentación que no presentan la mutación. En este caso, se produciría un mayor procesamiento de azúcares y un balance energético positivo que facilitaría la existencia de un estado inflamatorio de bajo grado persistente, característico de la obesidad. En la misma línea, destaca el estudio realizado por Turnbaugh et al. en 2006 ¹³³ que demostró un incremento de peso significativo en ratones delgados a los que se les realizó un trasplante de microbiota procedente de ratones obesos.

Se demuestra, por tanto, la influencia de una dieta rica en grasas saturadas y azúcares simples en la población de bacterias intestinales, que favorecería la presencia de las bacterias gramnegativas y condicionaría la existencia de un estado inflamatorio de bajo grado, pero mantenido en el tiempo. La modulación de la microbiota mediante cambios en la dieta, con la aportación de diferentes probióticos y prebióticos, por ejemplo, podría contribuir a cambiar el perfil inflamatorio que caracteriza a la obesidad ¹³⁴⁻¹³⁵.

3.2.6-Comorbilidades asociadas a la obesidad.

3.2.6.1-Diabetes Mellitus tipo II (DM tipo II)

La inflamación existente en la obesidad contribuye a la DM tipo II mediante la inducción de resistencia a la insulina. La diabetes es una enfermedad asociada fuertemente a la obesidad. La tríada de diagnóstico de la diabetes incluye resistencia a la insulina, hiperinsulinemia e hiperglucemia. La reacción pancreática a la resistencia insulínica es la hipertrofia de los islotes pancreáticos cuya consecuencia inmediata es la hiperinsulinemia. Los niveles plasmáticos altos de glucosa traducen el fallo de los mecanismos de respuesta iniciados.

Someter a nuestro organismo a una situación de resistencia insulínica tiene consecuencias: por un lado, encontramos un estado de dislipemia, al aumentar la producción de triglicéridos y de lipoproteínas de baja densidad (VLDL) y por otro, promueve alteraciones de las células endoteliales y del sistema de la coagulación; ambos hechos suponen un aumento del riesgo cardiovascular y de la generación de arterioesclerosis ¹³⁶⁻¹³⁷.

3.2.6.2-Hipertensión (HTA)

La existencia de hipertensión se asocia con frecuencia a la obesidad. Parece que podría ser una posible respuesta del organismo del paciente obeso a la demanda aumentada de aporte sanguíneo al tejido adiposo.

Los mecanismos que contribuyen a la hipertensión en obesidad son varios: resistencia insulínica, hiperglucemia, hiperlipidemia, estrés oxidativo y aterosclerosis¹³⁸⁻¹³⁹. La inflamación, además, aumenta la actividad vasoconstrictora (actuando sobre el sistema renina-angiotensina II)¹⁴⁰. El angiotensinógeno (precursor de la angiotensina) es expresado en los adipocitos. La hipertrofia del tejido adiposo da lugar a elevaciones en las cifras del angiotensinógeno. El angiotensinógeno es transformado a angiotensina I (biológicamente inactiva) por acción de la renina y posteriormente esta es hidrolizada a angiotensina II (sustancia activa biológicamente), que actuará, a su vez, sobre los receptores tipo 1 (AT1) y tipo II (AT2)¹⁴¹⁻¹⁴².

El paciente hipertenso obeso cursa con aumento de la precarga (por la obesidad) y de la postcarga (por la hipertensión); ambos mecanismos unidos, por un lado, a la infiltración grasa muscular que afecta a los miocitos y que tiene lugar en la obesidad y, por otro lado, a la aparición de fibrosis, también frecuente en el paciente obeso, generan una situación favorable para la aparición de cuadros de insuficiencia cardiaca¹⁴³.

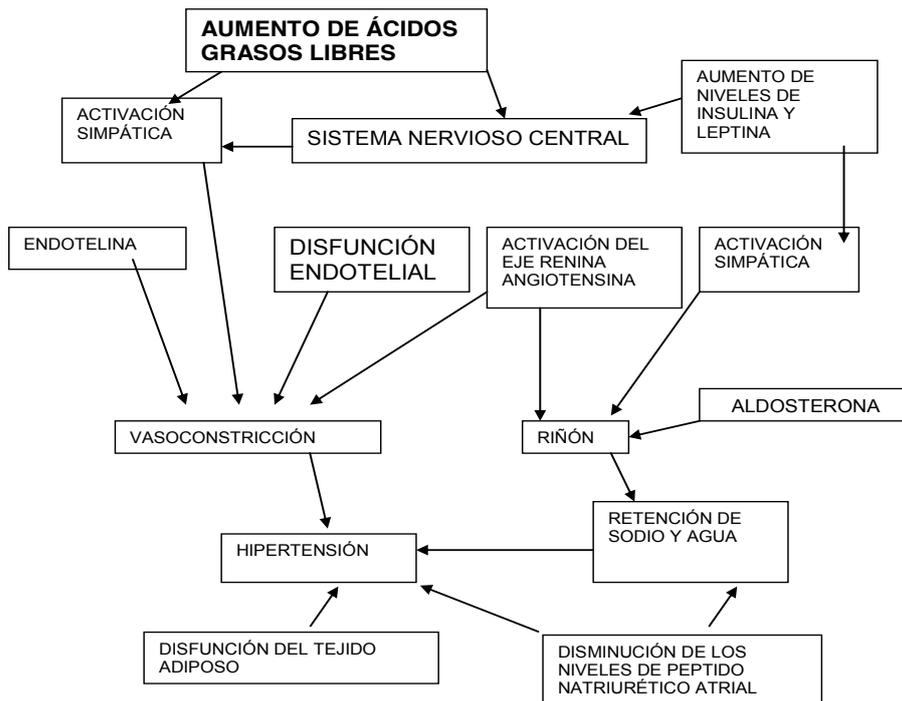


Figura 7. Mecanismos hipertensores en la obesidad. Rubio Guerra A, Narváez Rivera J. Hipertensión en el paciente obeso. Archivos en Medicina Familiar. 2017 Jul-Sep;19(3):69-80.

3.2.6.3-Síndrome de Apnea-Hipopnea del sueño (SAHS)

Es una patología definida por la existencia de cuadros obstructivos de la vía aérea superior. Como consecuencia, existe una interrupción de la entrada de aire que condiciona una bajada de la saturación periférica de oxígeno. Se restaura la permeabilidad de la vía aérea mediante un despertar transitorio provocado por la hipoxemia. Se clasifica en tres grupos atendiendo al número de episodios de apneas e hipopneas que se produzcan durante la noche. Se establece el llamado Índice de Apnea-Hipopnea (IAH). En general, se consideran los puntos de corte de 10, 20 y 30 eventos por hora para diagnosticarlo (IAH>10) e igualmente, para clasificarlo: como leve (IAH entre 10 y 20), moderado (IAH entre 21 y 29) o grave (≥ 30)¹⁴⁴⁻¹⁴⁵.

La prevalencia del SAHS en población de mediana edad, hombres y mujeres, es aproximadamente del 4-9% y del 1-2% respectivamente. Esta prevalencia aumenta de forma paralela al incremento del IMC, hasta el 40-70% en sujetos cuyo IMC supera los 35 Kg/m²; por ello se considera el IMC como el mejor predictor de la gravedad del SAHS¹⁴⁴⁻¹⁴⁵.

Para su diagnóstico, hay que realizar una anamnesis detallada de los síntomas diurnos asociados al SAHS (somnolencia, cefalea, falta de concentración, irritabilidad). La *Epworth Sleepiness Scale*¹⁴⁶ es un cuestionario ampliamente utilizado que puede ser útil para evaluar la tendencia a quedarse dormido en diversas situaciones de la vida diaria. En pacientes candidatos a cirugía bariátrica, el test STOP-BANG ha demostrado una alta eficacia en el diagnóstico preoperatorio, permitiendo realizar estrategias de tratamiento previas a la cirugía¹⁴⁷.

El tratamiento del SAHS requiere la intervención conjunta de especialistas. La pérdida ponderal, independientemente de cómo se consiga, presenta claros beneficios en los parámetros respiratorios del sueño. En individuos intervenidos de cirugía bariátrica, la práctica totalidad de los sujetos reevaluados a los 12 meses han resuelto su SAHS, pudiendo abandonar el tratamiento con CPAP a las pocas semanas de la cirugía por la franca y rápida mejoría de los síntomas¹⁴⁸.

3.2.6.4-Hipogonadismo masculino secundario asociado a la obesidad (MOSH)

Los pacientes obesos presentan con una alta frecuencia trastornos hormonales que, en muchos casos, condicionan alteraciones de los mecanismos reproductivos¹⁴⁹⁻¹⁵⁰. La existencia de obesidad abdominal es un factor de riesgo importante para la aparición de comorbilidades¹⁵¹. El aumento del riesgo cardiovascular y metabólico asociado con la obesidad, está mediado por la secreción disfuncional de numerosas citocinas, mediadores inflamatorios y otras moléculas que tienen lugar a nivel del tejido adiposo¹⁵². Este tejido, además, juega un papel protagonista en el metabolismo de hormonas secretadas por otras glándulas, incluyendo hormonas sexuales en ambos, hombres y mujeres¹⁵³.

Uno de los trastornos frecuentemente padecidos por los varones obesos es el hipogonadismo masculino secundario asociado a la obesidad (*male obesity associated secondary hypogonadism, MOSH*)¹⁵⁴, que cursa, con una alta frecuencia, en pacientes que van a ser sometidos a cirugía bariátrica. Tal y como se ha publicado, muchos de estos pacientes operados experimentan una mejoría y completa resolución del cuadro

posteriormente a la intervención. Esta mejoría es secundaria a la pérdida de peso posterior a la cirugía ¹⁵⁵.

Uno de los puntos clave en la patogenia de esta enfermedad es el efecto que ejerce el tejido graso sobre el eje central hipotálamo hipofisario: el resultado es un déficit en la secreción de gonadotrofinas causante, a su vez, del descenso en la concentración de hormonas masculinas (andrógenos) evidenciado en estos pacientes ¹⁵⁴. Este hecho estaría apoyado por el efecto beneficioso que tienen los fármacos inhibidores de la enzima aromatasa en varones obesos ¹⁵⁶. Existiría un efecto perjudicial recíproco entre andrógenos que aumentarían el depósito graso y el efecto de estos depósitos de grasa sobre la secreción central de gonadotrofinas ¹⁵⁷, tal y como está representado en la figura 8.

Atendiendo a los datos de un reciente metaanálisis ¹⁵⁸, podemos decir que la prevalencia del MOSH es de dos tercios de los pacientes intervenidos y que existe un 87% de remisión del cuadro tras la cirugía ¹⁵⁸. Además, la resolución del cuadro de MOSH se acompañó de aumentos de hormona luteinizante, folículo estimulante y testosterona total y libre, apoyando el hecho de la importancia del eje hipotálamo-hipófisis ya señalado en estudios previos ^{154,157}.

Existen preguntas todavía sin respuesta: la primera de ellas sería por qué hay un porcentaje de pacientes obesos que no desarrollan el cuadro. La segunda sería si existe posibilidad de una predisposición genética a padecer el cuadro. Existe evidencia de que los pacientes con MOSH tienen grados de obesidad más severos ^{159,160}, con frecuencia asocian comorbilidad importante ³¹⁰ y presentan una media de edad elevada ¹⁶¹.

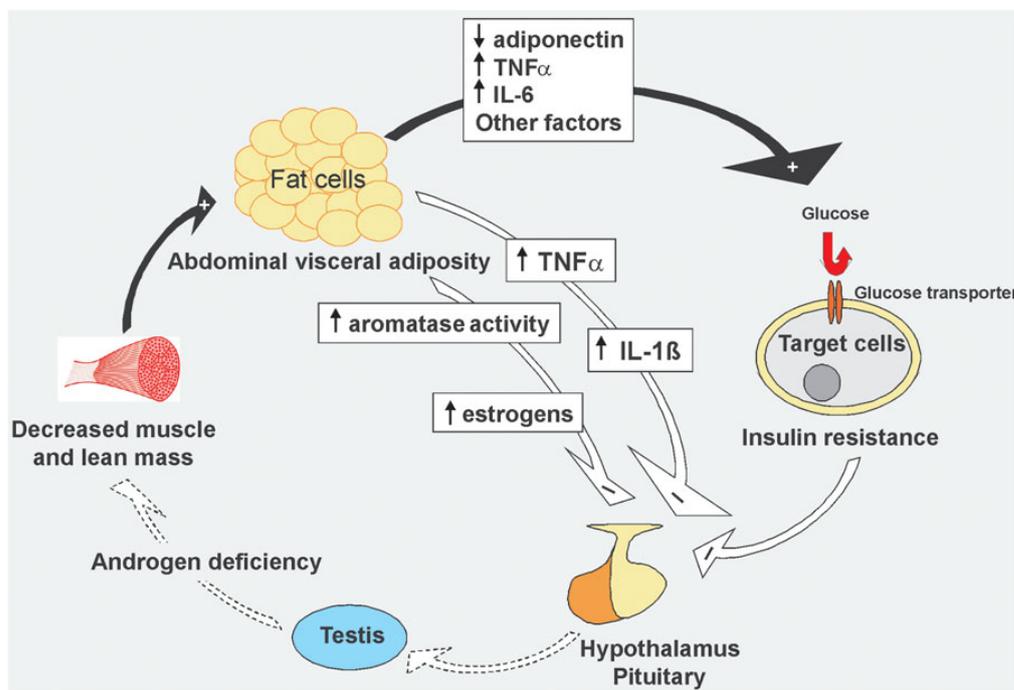


Figura 8. La relación entre MOSH y tejido adiposo abdominal. Escobar-Morreale HF, Alvarez-Blasco F, Botella-Carretero JI, Luque-Ramirez M. The striking similarities in the metabolic associations of female androgen excess and male androgen deficiency. Hum Reprod. 2014 Oct;29(10):2083–2091.

3.2.7-Sistema antiinflamatorio en obesidad.

Cada vez hay más evidencia de la existencia de un sistema que contrarresta los efectos inflamatorios del tejido graso. Sería lo que conocemos con el nombre de sistema antiinflamatorio. Hablaremos de los componentes más relevantes de este sistema: adiponectina, el receptor antagonista de interleucina 1 (IL-1Ra) y la interleucina 10 (IL-10). Analizándolas más en detalle:

- Adiponectina: In vitro, inhibe la respuesta inflamatoria en ratones y macrófagos humanos ¹⁶²⁻¹⁶³. Actúa inhibiendo las vías inflamatorias de las que hemos hablado anteriormente ¹⁶⁴.
- IL-1Ra: Citocina que inhibe competitivamente la unión de la IL-1 a su receptor. La reducción de peso que se consigue tras la cirugía afecta a sus niveles, que disminuyen de forma paralela ¹⁶⁵. La mayor fuente de IL-1Ra en obesidad es el tejido adiposo ¹⁶⁶.
- IL-10. Se ha observado una reducción de IL-10 en obesidad y una relación con la resistencia insulínica en humanos ¹⁶⁷. Por otro lado, una sobreexpresión de IL-10 en ratones transgénicos previene la inflamación y mejora la sensibilidad a insulina en ratones con obesidad inducida por dieta ¹⁶⁸. Su mecanismo de acción consiste en la reducción de la expresión y actividad de la mayoría de las citocinas inflamatorias.

4. Asociación entre tejido adiposo y enfermedad cardiovascular

Tal y como hemos comentado de forma previa, la obesidad asocia numerosas comorbilidades entre las que se encuentran las ya nombradas DM tipo II, HTA, SAHS y DL que, además son, a su vez, FRCV clásicos. Se sabe igualmente que, en el sexo masculino, existe una prevalencia mayor de estos FRCV; sin embargo, el papel de la testosterona masculina sobre el riesgo cardiovascular no está suficientemente aclarado. Se conoce la relación bidireccional entre obesidad y los niveles de andrógenos circulantes, si bien, a día de hoy, parece que la influencia que ejerce la obesidad sobre los niveles de testosterona es más acusada que el efecto que pueden tener los niveles bajos de testosterona sobre la acumulación del tejido adiposo ¹⁶⁹. Unido a ello, se sabe que el déficit de testosterona está directamente relacionado con el SM y la resistencia a insulina ¹⁷⁰.

Como está reflejado en la figura 9, el papel del tejido adiposo en el RCV se explicaría por distintas vías fisiopatológicas; a pesar de ello, todas estas vías presentan como denominador común la excesiva producción de mediadores inflamatorios con afectación, a su vez, de diferentes órganos y sistemas del cuerpo.

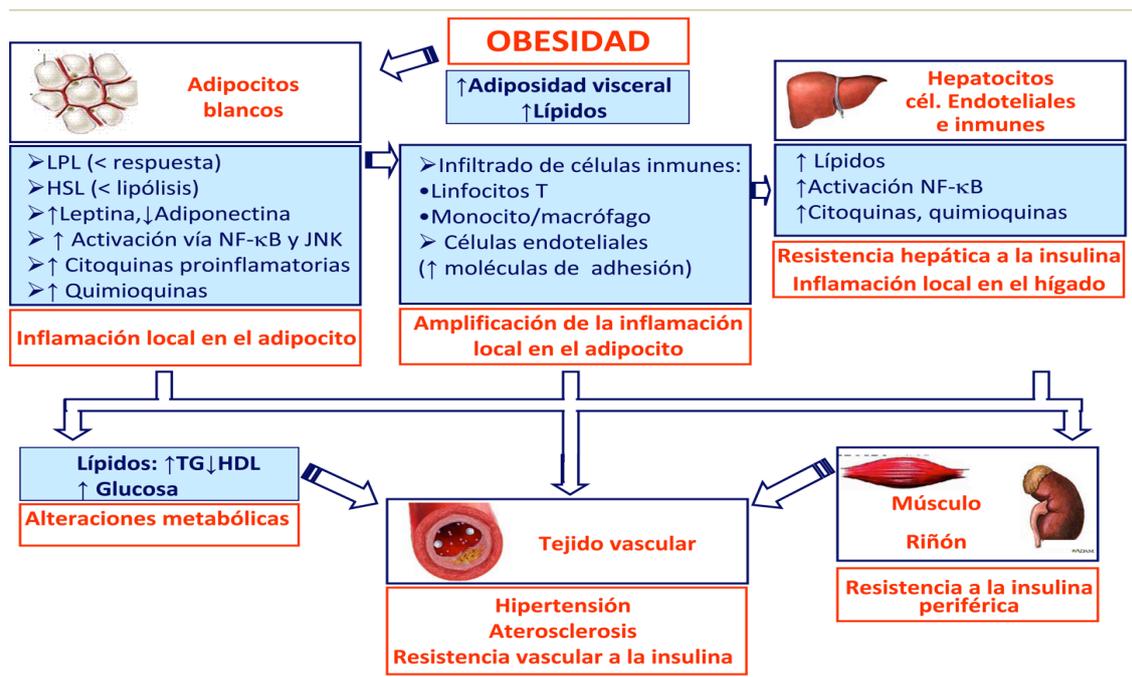


Figura 9. Papel del tejido adiposo en el RCV. Gómez-Hernández A, Beneit N, Díaz Castroverde S, Escribano E. Differential role of adipose tissues in obesity and related metabolic and vascular complications. *Int J Endocrinol.* 2016; 1216783.

4.1.-Tipos de tejido adiposo.

4.1.1-Tejido adiposo blanco

Este tipo de tejido muestra una distribución completa por todo nuestro organismo, presentando una organización en diferentes compartimentos. En el ser humano, podemos distinguir dos zonas en las que se deposita el tejido adiposo blanco: por un lado, lo hace en la zona subcutánea, situada bajo la piel y, por otro lado, se acumula rodeando las vísceras, constituyendo el llamado tejido adiposo visceral. Se han descrito varias características diferenciales entre ambos, atendiendo a aspectos celulares y moleculares ¹⁷¹⁻¹⁷³.

Llamamos obesidad periférica a aquella obesidad en la que predomina el acúmulo de tejido graso a nivel subcutáneo, es el tipo de obesidad predominante en el sexo femenino. Por el contrario, los varones presentan con una frecuencia mayor la llamada obesidad central, en la que la concentración de tejido adiposo es a nivel visceral. Este tipo de obesidad se relaciona de forma directa con el riesgo cardiovascular.

Las funciones que presenta este tipo de tejido son ¹⁷¹⁻¹⁷³.

-Reservorio de energía: en el tejido adiposo se almacenan los ácidos grasos formando triglicéridos. Su capacidad de almacenamiento va a depender de la acción de la LPL que es la enzima encargada de liberar los ácidos grasos de las lipoproteínas. Una vez liberados y almacenados en forma de triglicéridos, se metabolizan, proceso conocido como lipólisis.

-Órgano Endocrino: se ha demostrado la función secretora de una gran cantidad de sustancias entre las que se encuentran la leptina, adiponectina, interleucinas (IL-1, IL-6), TNF- α y angiotensina II.

Las relaciones entre este tipo de tejido y la obesidad se explicarían al existir en el paciente obeso una acumulación excesiva de grasa. Este hecho genera un estrés celular, que da lugar a la activación de las vías de la inflamación de las que hemos hablado previamente (JNK/AP1 y IKK2/NF- κ B). La fosforilación de diferentes proteínas provocada por esta activación tiene como consecuencia final un aumento de la producción de moléculas y mediadores inflamatorios que, a su vez, provocan una amplificación de la respuesta. Los efectos de este proceso se producen a nivel hepático, vascular, renal y muscular; de esta forma, participan en la generación de resistencia periférica a la insulina, aterosclerosis, hipertensión y alteraciones metabólicas (Figura 9).

4.1.2-Tejido adiposo marrón (TAM).

Recientemente se ha conocido que el tejido adiposo marrón puede encontrarse en adultos (inicialmente se pensaba que únicamente aparecía en el periodo neonatal). Estaría influenciado por el frío y el sistema nervioso autónomo (activación simpática). Las localizaciones en las que aparece son a nivel cervical, paravertebral, mediastínica, supraclavicular, paraaórtica y suprarrenal.

Las funciones que presenta este tipo de tejido son ¹⁷⁴:

-Termogénesis: cataboliza triglicéridos y produce calor a partir de los ácidos grasos obtenidos.

-Implicación en el metabolismo lipídico y glucídico: realiza captación de glucosa y triglicéridos, disminuyendo los niveles de ambos. Los mecanismos de acción

utilizados están en estudio actualmente, pero parece que podría actuar a nivel de los transportadores de ambas moléculas.

-Órgano endocrino: del mismo modo que el tejido adiposo blanco, va a producir la secreción de hormonas y citocinas. Además de ello, va a secretar unas moléculas de forma exclusiva, son las llamadas BATOquinas (adipocinas derivadas del tejido adiposo marrón).

La relación con la obesidad ¹⁷⁴⁻¹⁷⁶ se explicaría al ser capaz el tejido adiposo marrón de captar y cataboliza triglicéridos, produciendo energía a partir de los ácidos grasos obtenidos de los triglicéridos (TG) por la LPL. El proceso está estimulado por la expresión aumentada de factores de crecimiento que, a su vez, incrementan los niveles de LPL además de la permeabilidad a la misma, que permite que los TGs salgan de los capilares. El resultado final es el aumento en el gasto energético que puede tener efectos beneficiosos para el tratamiento de la obesidad: los pacientes obesos podrían beneficiarse de terapias o fármacos novedosos que aumentasen la cantidad y la función de este tipo de tejido graso.

4.2-Disfunción endotelial.

Una de las preguntas claves en este campo es por qué los pacientes obesos están expuestos de una forma tan llamativa a las enfermedades cardiovasculares. La obesidad supone un exceso de peso que induce una elevada demanda metabólica que es compensada mediante una serie de cambios hemodinámicos entre los que se encuentra el incremento del gasto cardíaco ¹⁷⁷. Está claro que, en cualquier nivel de actividad, el trabajo cardíaco hecho por el organismo de una persona obesa es mayor que el realizado por una persona con un peso normal ¹⁷⁸. Como consecuencia, el ventrículo izquierdo de las personas obesas sufre un aumento de volumen y un incremento en las cifras de las presiones de llenado, provocando secundariamente una dilatación ventricular.

En los pacientes obesos, el endotelio es particularmente susceptible a numerosas agresiones. Los vasos sanguíneos están compuestos por varias capas: íntima, media y adventicia. El tejido graso que se encuentra en la adventicia es el llamado tejido graso perivascular (PVAT). Presenta una doble función moduladora ¹⁸⁰:

-La primera de ellas es la liberación de óxido nítrico (NO), que produciría vasodilatación. Es considerada su función fundamental.

-En segundo lugar y de forma opuesta es, además, susceptible a la contracción en respuesta a factores vasoconstrictores.

Es sobradamente conocido que, en obesidad, el aumento de la masa grasa con la consiguiente hipertrofia adipocitaria producida, da lugar a una situación proinflamatoria que tendría como consecuencia el descenso de la actividad vasodilatadora del PVAT ¹⁸¹. Se ha descrito la existencia de cantidades elevadas de TNF- α y ácidos grasos libres que van a producir una respuesta predominantemente vasoconstrictora en el endotelio ¹⁸². El resultado final es una acumulación de tejido graso en vasos sanguíneos, pericardio y miocardio que va a ejercer efectos deletéreos sobre el corazón y sistema circulatorio de forma directa (lipotoxicidad) e indirecta (secreción de citocinas) ¹⁸³. Los niveles aumentados de TNF- α , IL-6, IL-8 y PAI-1 perpetúan el círculo inflamatorio al aumentar la cantidad de tejido adiposo, la proliferación celular y la disfunción endotelial ¹⁸⁴.

Otro de los mecanismos alterados en la obesidad es el sistema renina-angiotensina-aldosterona expresado en el PVAT. El funcionamiento de este sistema depende fundamentalmente de la captación de renina de la circulación general, ya que existe una expresión cinco veces mayor de receptores de renina en el PVAT que en otros tipos de tejido. El resultado final sería, por tanto, una vasoconstricción aumentada¹⁸⁵⁻¹⁸⁶.

Añadido a esto, el aumento en la cantidad de lípidos característica de la obesidad, va a provocar un aumento de la permeabilidad de la barrera endotelial. La causa fundamental es la introducción de lípidos en la capa íntima endotelial secundaria a la hiperlipidemia existente¹⁸⁷. Este hecho podría situarse como punto clave del inicio de la disfunción endotelial existente en obesidad.

A modo de resumen, podríamos decir que el descenso del NO, el aumento de los mediadores inflamatorios con actividad vasoconstrictora, la hipertrofia del sistema renina-angiotensina y la hiperlipidemia podrían explicar el inicio del daño endotelial y su relación con la enfermedad cardiovascular que es motivo de estudio en este trabajo de investigación.

4.3 -Aterogénesis y trombosis.

4.3.1-Introducción

Se define aterosclerosis como una enfermedad inflamatoria crónica, con afectación de la pared de las arterias, que presenta una relación directa con la acumulación de lípidos¹⁸⁸⁻¹⁹⁰. Como resultado del depósito lipídico, se engrosan focalmente las paredes de la íntima media arterial; generalmente, las arterias afectadas son de mediano y gran calibre y las zonas en las que se localizan las lesiones son muy variadas, pudiendo verse afectadas las paredes externas, las internas y lugares de bifurcación arterial¹⁹¹⁻¹⁹². La consecuencia final es el cese del flujo sanguíneo y la posible isquemia de los órganos correspondientes al trayecto del flujo¹⁹³⁻¹⁹⁴.

Uno de los puntos clave del proceso de aterogénesis es la infiltración de la íntima arterial por las proteínas de alta densidad (LDL). Generalmente, las áreas más susceptibles de la infiltración son aquellas que presentan menos resistencia¹⁹⁰⁻¹⁹². Desde el punto de vista local, las LDL producen una reacción inflamatoria en la íntima arterial al sufrir ellas mismas procesos de oxidación y degradación enzimática¹⁹⁰⁻¹⁹².

Las células endoteliales afectadas producen la secreción de mediadores inflamatorios y expresan moléculas de adhesión. Existe, unido a ello, un desplazamiento de varios tipos de células inflamatorias entre las que se encuentran macrófagos y monocitos que responden a la llamada inflamatoria. Los macrófagos realizan la captación de los lípidos acumulados transformándose en células espumosas¹⁹¹⁻¹⁹³.

Con la acumulación en la íntima de las células espumosas y del resto de células inflamatorias, se sintetizan grandes cantidades de componentes de la matriz extracelular, formándose una capa fibrosa que retiene el exceso de lípidos y perpetúa la reacción inflamatoria. Es el proceso de formación de la llamada placa aterosclerótica, que debido a la actividad proteolítica que sufre, puede presentar zonas más finas y débiles susceptibles de fracturarse. La consecuencia última de esto, es la formación de un trombo que, si continúa creciendo, puede realizar una oclusión completa del vaso o bien, puede romperse y migrar a otras zonas. El daño final provocado depende de la zona afectada, pudiendo ocasionar síntomas muy variados.

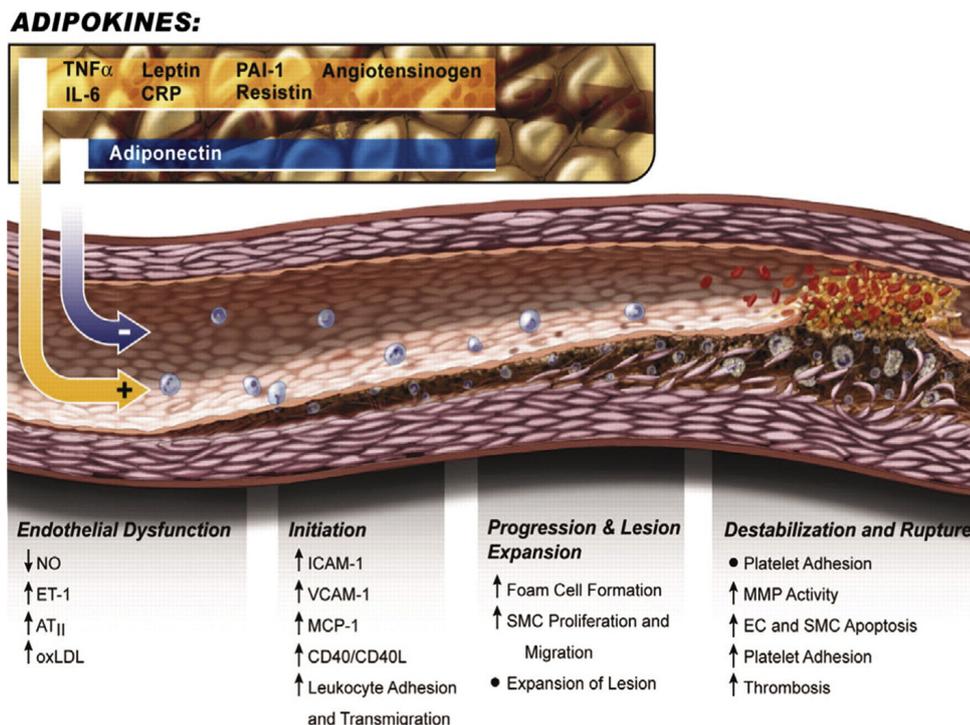


Figura 10. El proceso de aterogénesis puede verse afectado por diversas adipocinas:

1. La disfunción endotelial y trans migración de partículas de LDL puede estar influenciado por TNF- α y leptina. La adiponectina (reducida en obesidad) recupera la función endotelial.
2. A nivel subendotelial, se produce la oxidación de LDL. A su vez, se produce expresión de moléculas de adhesión, con estímulos que provienen de la leptina, IL-6 y TNF- α .
3. Los monocitos se transforman en macrófagos y estos en células espumosas. La adiponectina inhibe esta transformación.
4. Las células de músculo liso producen IL-6 bajo el estímulo de Angiotensina II. Se aumenta el reclutamiento y proliferación de células musculares y depósitos de matriz extracelular para formar una capa fibrosa alrededor de la capa necrótica rica en lípidos. Lovern F, Teoh H, Verma S. Obesity and Atherosclerosis: mechanistic insights. *Can J Cardiology*. 2015 Feb;31(2):177-83.

4.3.2-Desarrollo de aterosclerosis en obesidad.

El tejido adiposo, además de órgano de reserva energético, ejerce funciones secretoras y es una importante fuente de obtención de numerosas hormonas (leptina, adiponectina, resistina) y citocinas (TNF- α , IL-6, IL-8) ¹⁹⁵⁻¹⁹⁶. El desbalance energético presente en obesidad predispone al almacenamiento del exceso energético en forma de depósitos de triglicéridos dentro de los adipocitos; tendríamos, por tanto, hiperplasia e hipertrofia de estos tipos celulares. El exceso de lípidos ha sido unido al estrés del retículo endoplásmico y al estrés mitocondrial, ambos puntos centrales de la patofisiología de la obesidad ¹⁹⁷. La acumulación de lípidos dentro de los adipocitos da lugar a diferentes alteraciones que tienen como resultado la generación y progresión de la aterosclerosis. Están representados en la figura siguiente:

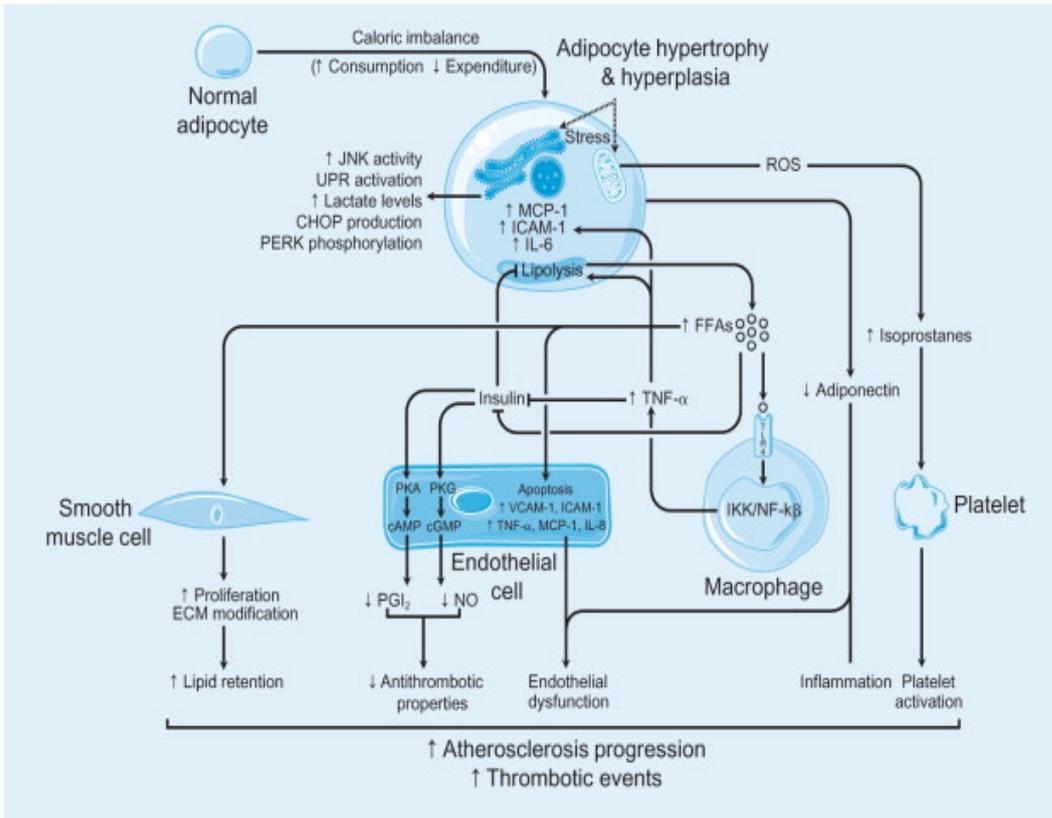


Figura 11. Efectos sistémicos de la alteración del tejido adiposo. Serrano-Ríos M, Ordovás JM, Gutiérrez Fraile JA. *Obesity*. Editorial Elsevier; Año 2011.

Según lo dicho previamente, las principales moléculas causantes del daño son:

- Ácidos Grasos libres: obtenidos del tejido adiposo mediante la lipólisis de los triglicéridos. La lipólisis¹⁹⁸ es un proceso estrechamente regulado en el que los triglicéridos son separados en una molécula de glicerina y tres de ácidos grasos libres. En obesidad, los adipocitos hipertróficos dan lugar a una gran cantidad de ácidos grasos, que contribuyen al proceso de aterosclerosis¹⁹⁹ por su efecto proaterogénico sobre las células endoteliales, macrófagos y células musculares y también inhibiendo el efecto anti lipolítico de la insulina (que en condiciones normales reduce la lipólisis estimulando la fosfodiesterasa 3B). Por otro lado, se produce una fosforilación aumentada del receptor de insulina (IRS-1), empeorando la señal de transducción y provocando resistencia a la insulina.
- Niveles descendidos de adiponectina: proteína secretada por los adipocitos, que circula en el plasma formando complejos de 2-6 trímeros, con funciones anti-aterosclerótica y antiinflamatoria²⁰⁰⁻²⁰¹. En obesidad, sus niveles descienden. Los mecanismos responsables de su descenso no se conocen con exactitud, pero parece que los niveles elevados de citocinas inflamatorias presentes en el tejido adiposo en obesidad, inhiben la expresión y secreción de esta hormona^{195,200} Sus

efectos principales son: inhibir la vía NF- κ B en adipocitos y células endoteliales, y consecuentemente bloquear la producción de TNF- α e IL-6. Causa igualmente, disminución de la oxidación de LDL, de la expresión de ICAM-1 y V-CAM y la transformación macrofágica. Está descrito, igualmente, la facilitación de acciones vasodilatadoras mediante el aumento en la síntesis de NO ²⁰².

- **Mediadores inflamatorios:** la producción del TNF- α es realizada por adipocitos y también por macrófagos. Tiene un potente efecto sobre el metabolismo adipocitario, inhibiendo la adipogénesis y estimulando la lipólisis ²⁰³. Incrementa la proteína C reactiva (PCR) y las moléculas de adhesión, al igual que numerosas citocinas ²⁰⁴. Estudios clínicos han demostrado que etanercept, un inhibidor de TNF- α , es capaz de producir niveles más bajos de PCR, IL-6 y fibrinógeno a la vez que aumenta los niveles de adiponectina ²⁰⁵. Podría constituir una alternativa terapéutica para interrumpir la cascada inflamatoria que tiene lugar en la obesidad. La IL-6 es otra de las citocinas inflamatorias secretadas en cantidad importante en el tejido adiposo, siendo el mayor estimulante de la producción de proteínas de fase aguda ¹⁹⁵; igualmente reduce la secreción de adiponectina ²⁰⁰ y favorece la transformación de macrófagos en células espumosas.

4.3.3-Desarrollo de trombosis en obesidad.

El síndrome coronario agudo está causado por la ruptura o erosión de una placa ateromatosa y la subsecuente formación de un trombo ²⁰⁶⁻²⁰⁷. La obesidad aumenta la vulnerabilidad de la placa a su ruptura ²⁰⁸. La alteración en la función endotelial de la que hemos hablado previamente, altera las funciones plaquetarias y los sistemas fibrinolítico y hemostático, y todo ello, afecta a la iniciación, progresión y estabilización del trombo intraluminal ²⁰⁹ tal y como se ha representado en la figura 11. Es causa, por tanto, de que exista en estos pacientes, un elevado riesgo cardiovascular independientemente de la existencia añadida de otros factores de riesgo ²¹⁰.

4.4 -Marcadores de aterogénesis precoz: grosor de la íntima-media carotídeo (C-IMT).

La enfermedad cardiovascular es una causa común de muerte entre la población general, estimándose que es responsable de la muerte de 7 millones de personas al año. Existe un tratamiento médico efectivo y asociado a una gran cantidad de evidencia, pero a pesar de ello, se ha descrito una baja adhesión y cumplimiento por parte de los pacientes afectados ²¹¹.

Debido a que la causa fundamental de la aparición de enfermedades cardiovasculares es la presencia de aterosclerosis, es crucial la estratificación del riesgo cardiovascular individual. Para ello, existen escalas validadas como la *Framingham* para población americana o el SCORE (*Systematic Coronary Risk Evaluation*) para población europea y española ²¹²⁻²¹³. Representan una manera rápida y sencilla de estimar el riesgo CV de un individuo en la práctica clínica diaria. A pesar de ello, los *scores* de riesgo CV

presentan una discrepancia significativa entre lo predicho y la realidad de los eventos CV²¹⁴.

Otro de los métodos utilizados ampliamente para establecer el riesgo cardiovascular es mediante el uso de la ecografía; con ella pueden realizarse mediciones del grosor de la capa íntima media carotídea (C-IMT) cuyos valores han demostrado relacionarse con el riesgo cardiovascular, de forma que valores elevados representarían un riesgo aumentado²¹⁵. Como ventajas, podríamos señalar que se trata de un método no invasivo, que es rápido y reproducible y que podría tener utilidad en el seguimiento de la enfermedad²¹⁶.

Como se muestra en la Figura 12, su medición se realiza mediante el modo B de la ecografía, determinando la distancia desde el lumen-íntima a la interfase media-adventicia de la pared posterior de la arteria observada en un corte longitudinal. La concordancia intra e inter-observador es elevada, siendo mayor en la carótida común, seguida por la bifurcación carotídea y la carótida interna. Su medida es igualmente útil en cualquier localización carotídea que elijamos²¹⁷.

La primera vez que el C-IMT fue descrito como un elemento predictor de eventos cardiovasculares fue en un estudio holandés en el que se evaluaron 7,983 pacientes²¹⁸; a todos ellos se realizaron mediciones del C-IMT además de considerar otras variables, como el IMC y los niveles de colesterol. El objetivo del estudio consistió en estimar el riesgo existente de enfermedad coronaria (EAC) a 10 años. El riesgo absoluto de EAC aumentó un 3,7% cada 0,15 mm de aumento de C-IMT. Estos resultados fueron obtenidos en ausencia de un nivel significativo de estenosis carotídea, lo cual sugiere que la medición del C-IMT podría ayudar a predecir y detectar el riesgo de eventos cardiovasculares de forma más temprana frente a otras medidas usadas.

Lorentz et al.²¹⁹ siguieron a 37,197 pacientes durante 5 años y medio, demostrando que un incremento en el C-IMT de 0,1 mm supuso un incremento del riesgo de sufrir un infarto agudo de miocardio de un 10-15% y de sufrir un ictus de 13-18%. En el estudio CAPS²²⁰ (*Carotid Atherosclerosis Progression Study*), se realizaron medidas del C-IMT a 5,056 pacientes y fueron seguidos a lo largo de 4,2 años, recogiendo la incidencia de infartos de miocardio, ictus y mortalidad en ese tiempo. C-IMT fue un factor predictor positivo (riesgo relativo > 1) para todos los eventos recogidos. En el estudio PROG-IMT²²¹ se evaluó una población de 36,984 sujetos, a los cuales se les había hecho al menos dos mediciones de C-IMT seguidas de un periodo de control, recogiendo la existencia de eventos cardiacos y neurológicos, encontrándose una asociación positiva entre el valor del C-IMT y la existencia de eventos cardiovasculares.

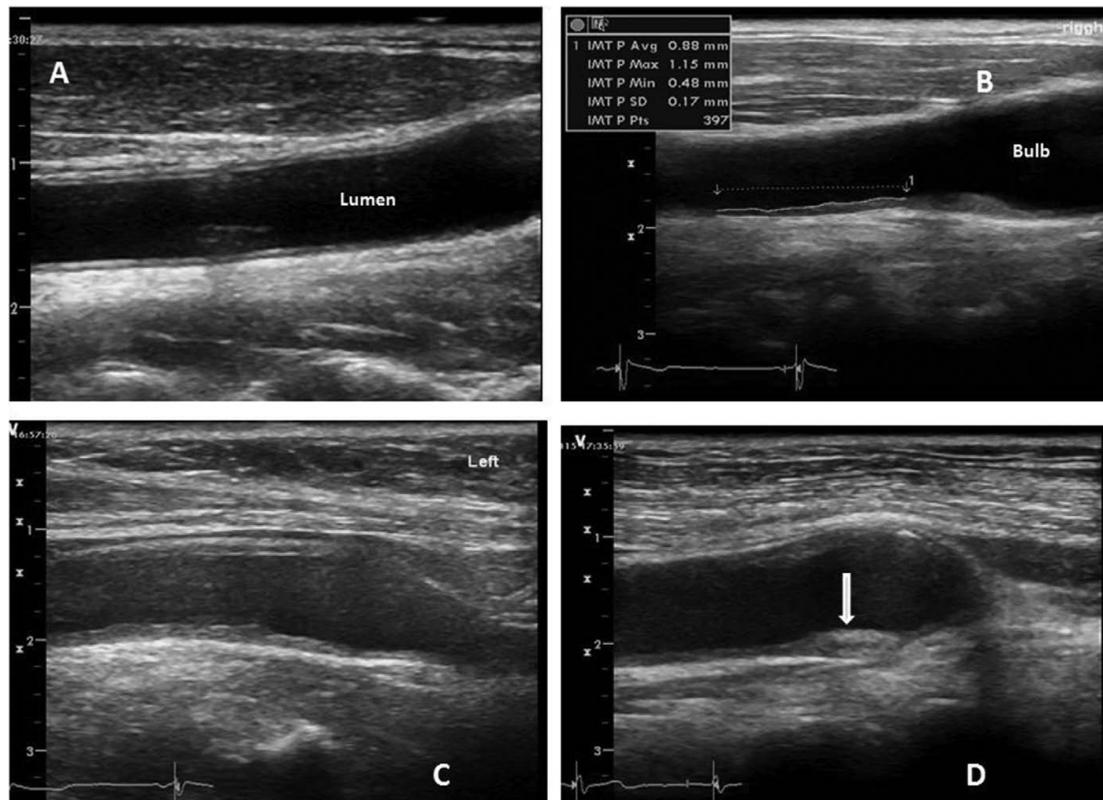


Figura 12. Grosor de la íntima media carotídea. A: Normal. B: Medida C-IMT. C: engrosamiento difuso de la íntima media. D: placa de ateroma en el bulbo carotídeo.

Utilidad del C-IMT en la predicción de efectos adversos en grupos de riesgo

- **En pacientes diabéticos:** la principal causa de muerte de los pacientes diabéticos son los eventos cardiacos ²²². Por ello, tiene mucha importancia ser capaces de identificar a los pacientes de riesgo, pudiendo poner en marcha programas de prevención con el objetivo de disminuir la morbimortalidad. Una extensa revisión sistemática (23 estudios incluyendo 24,111 pacientes) ²²² ha demostrado que pacientes diabéticos tipo II presentan un C-IMT más alto si los comparamos con individuos no diabéticos, con una media estimada de diferencia de 0,13 mm.
- **En pacientes que presentan factores de riesgo vascular:** en el año 2013 se publicó un estudio multicéntrico europeo (*IMPROVE study*) ²²³, realizado con 3,482 pacientes a los que se les siguió durante 21,5 meses, cuyo objetivo principal fue conocer si la medida del C-IMT se asociaba a un riesgo aumentado de padecer eventos cardiacos. Durante el tiempo de seguimiento, 129 pacientes sufrieron un evento cardiovascular mayor. Todas las medidas del C-IMT experimentaron una progresión en los primeros 15 meses ($p < 0,001$), pero únicamente aquellas con una progresión mayor de 1,5 mm. se asociaron de forma significativa al riesgo de futuros eventos cardiovasculares.

Limitaciones del C-IMT

En primer lugar, la medición del C-IMT no distingue entre tejido vascular normal y necrótico. La composición de la placa vascular es un marcador más exacto de la existencia de aterosclerosis que la determinación del C-IMT ²²⁴. La aterosclerosis carotídea ocurre principalmente en la región del bulbo, que no es fácilmente visible con el ecógrafo en modo M. Una placa carotídea crece a lo largo más rápido que a lo ancho, por lo que el C-IMT podría no realizar una medida correcta de forma precoz en la evolución de la placa ²²⁵. Una de las preguntas pendientes de responder es, si un aumento en el valor de C-IMT se corresponde con el nivel de aterosclerosis presente, pudiendo reflejar únicamente cambios en la pared vascular secundarios al estrés ²²⁶. Por último, pueden existir falsos positivos correspondientes a la existencia de hipertrofia en la pared vascular sin que exista aterosclerosis asociada ²²⁷, haciéndonos cuestionar si realmente el valor de C-IMT refleja de forma fiable el proceso aterosclerótico.

5. Tratamiento de la obesidad

5.1-Tratamiento médico.

5.1.1-Requerimientos energéticos. Dieta y ejercicio.

Definimos el requerimiento energético como la energía obtenida tras ingerir los alimentos; combinado con el gasto de energía, son los encargados de que nuestro estado de salud sea el adecuado. Los individuos obesos presentan un gasto energético total (GET) diario mayor que los individuos normopeso, debido a la mayor cantidad de masa libre de grasa. Sin embargo, al ajustar por la masa libre de grasa, no existen diferencias significativas entre obesos y delgados, lo que sugiere que los individuos obesos presentan un GET diario adecuado a su composición corporal.

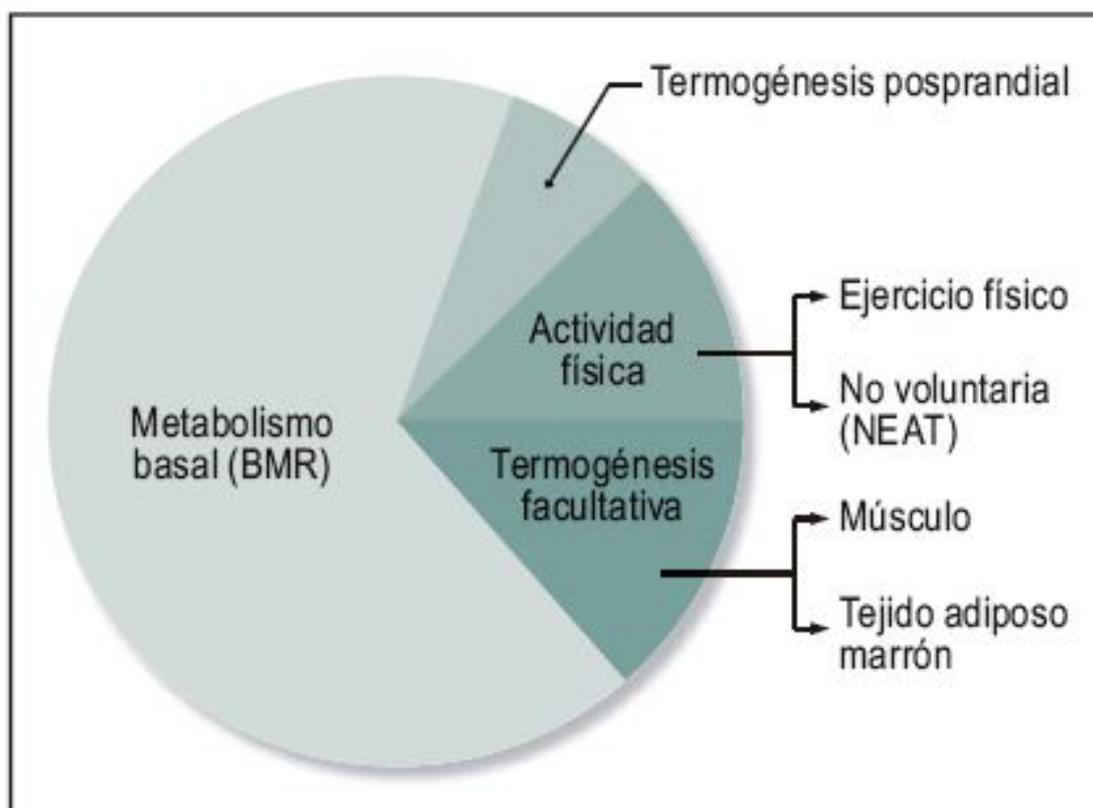


Figura 13. Distintos componentes del gasto energético en cualquier individuo. Ilustración perteneciente a: Rubio Herrera MA, Ballesteros Pomar MD, Sánchez Permaute A, Torres García AJ. *Manual de Obesidad Mórbida*. Editorial Panamericana; año 2015.

Según aparece reflejado en la figura, los componentes del GET diario son:

-Gasto energético basal (GEB): energía consumida por un individuo en reposo, en ayunas y en condiciones de termoneutralidad (28°C). Se estima en unas 1,600-2,000 kcal/día/adulto de 70 kg de peso. Supone en torno al 70% del GETD.

-Actividad física: 10% del GET en individuos sedentarios mientras que en deportistas puede llegar al 50%. Puede ser voluntaria y no voluntaria (*non exercise activity thermogenesis, NEAT*), son los movimientos que inconscientemente se realizan en

situación de reposo. La obesidad se asocia a niveles de actividad física disminuida, tanto voluntaria como involuntaria.

-Termogénesis posprandial o efecto termogénico de los alimentos (ETA): empleada en la digestión, absorción, distribución y almacenamiento de nutrientes. Representa el 10% del GET y en pacientes obesos está reducida ²²⁸, bien por existir una disponibilidad reducida de glucosa (secundaria a la resistencia a la insulina, tan frecuente en estos pacientes), bien por una alteración del funcionamiento del sistema nervioso autónomo o por el efecto inhibitorio del pániculo adiposo.

Para el cálculo de los requerimientos energéticos en la práctica clínica diaria, se utilizan desde hace prácticamente un siglo, ecuaciones predictivas del GEB, que tienen en cuenta básicamente el sexo, la edad y las características antropométricas del individuo. Para paciente obeso se utiliza la ecuación de Mifflin-St. Jeor; ha demostrado mejor correlación en este grupo de pacientes (incluso en aquellos con varias comorbilidades) y es la que menor desviación presenta respecto a la calorimetría indirecta ²²⁹. Para completar el cálculo y obtener el GET, necesitamos incorporar el factor de actividad física, que según los niveles de actividad corresponde a 1.3 (actividad ligera) en paciente obeso.

TABLA: Ecuación Mifflin-St.Jeor para estimar el metabolismo basal

Hombres: (9.99 x peso) + (6.25 x altura) - (4.92 x edad) + 5

Mujeres: (9.99 x peso) + (6.25 x altura) - (4.92 x edad) - 161

Las unidades del peso son kilos y la altura en centímetros

Tabla 5. Ecuación de Mifflin-St Jeor. Mifflin MD, St Jeor ST, Hill LA, Scott BJ, Daugherty SA, Koh YO et al. A new predictive equation for resting energy expenditure in healthy individuals. *Am J Clin Nutr.* 1990 Feb;51 (2): 241-7.

Las dietas bajas en grasas son consideradas el pilar esencial para el tratamiento dietético del exceso de peso. El documento de consenso español sobre la ingesta de grasa y salud cardiovascular aconseja, al igual que otras guías internacionales, una ingesta inferior al 35% del aporte calórico total ²³⁰. La eficacia y beneficio de las dietas pobres en grasa ha quedado evidenciada en múltiples estudios y ha sido evaluada por varias revisiones sistemáticas ²³¹⁻²³³.

Por otro lado, se han realizado gran cantidad de estudios en los últimos años analizando otros tipos de dieta: el estudio PREDIMED ²³⁴ evaluó la eficacia de la dieta mediterránea (alto contenido en grasas mono insaturadas, carbohidratos complejos y fibra) frente a una dieta baja en grasas en la prevención primaria de eventos cardiovasculares, llegando a la conclusión de que la dieta mediterránea provocaba una reducción del riesgo absoluto de 3 eventos cardiovasculares por 1,000 personas al año. El estudio (DIRECT) ²³⁵ realizado de forma previa, concluyó que ambas dietas, mediterránea y con bajo porcentaje de hidratos de carbono, tenían mayores pérdidas de peso que la dieta pobre en grasa (4,4 y 4,7 frente a 2,9 Kg con p<0,001).

Los pacientes que padecen obesidad mórbida y son candidatos a cirugía bariátrica habitualmente realizan una dieta preoperatoria ²³⁶. En este caso, las dietas hiperproteicas muy bajas en calorías han demostrado ser eficaces ²³⁷. Los efectos beneficiosos de esta dieta preoperatoria son varios: por un lado, consigue reducir la cantidad de grasa visceral,

así como el tamaño hepático y el porcentaje de esteatosis hepática. Todo ello va a facilitar la realización de la cirugía además de tener un efecto positivo sobre las comorbilidades tan habituales en este tipo de pacientes. El objetivo último de todo ello es disminuir las complicaciones perioperatorias y el tiempo de estancia hospitalaria. Postoperatoriamente, también es necesaria además de una dieta líquida los primeros días, una posterior con alto contenido de proteínas además de suplementos de vitaminas y minerales ²³⁸.

Sabemos que, en individuos con obesidad, existe un contenido graso elevado en el músculo ²³⁹. Es secundario a la llamada "inflexibilidad metabólica" del paciente obeso: existe una disminución del catabolismo de los ácidos grasos que se traduce en una predisposición para almacenar grasa en lugar de procesarla ²⁴⁰.

Desde hace algunos años, se conoce la importancia de los programas de entrenamiento de fuerza ²⁴¹ (también llamados programas de acondicionamiento neuromuscular, PANM) para la pérdida de peso. El ejercicio aeróbico también es importante en sujetos obesos. Se podría llevar a cabo tras el acondicionamiento neuromuscular y una vez conseguida cierta reducción de tejido graso, con una intensidad moderada. La mejor combinación sería la de ejercicios aeróbicos con sobrecarga ²⁴²⁻²⁴³.

5.1.2 -Tratamiento farmacológico.

Podemos decir que actualmente el tratamiento más eficaz para la obesidad es la cirugía bariátrica, ya que consigue una pérdida de peso mayor (20-30% del peso inicial) que el tratamiento farmacológico (reducción de peso entre el 10-15%) y que los cambios en el estilo de vida (reducción del 5-10% del peso inicial). No existe ningún fármaco para tratar la obesidad que haya demostrado un efecto beneficioso a largo plazo.

Actualmente, lo recomendado por prácticamente todas las Guías es un tratamiento de la obesidad combinado, en el que el tratamiento con fármacos complementa al tratamiento dietético, al ejercicio físico y a cambios en el estilo de vida junto a la terapia conductual que puede ser igualmente beneficiosa en estos pacientes ²⁴⁴⁻²⁴⁵.

A día de hoy, las indicaciones para el comienzo del tratamiento con fármacos son: pacientes con IMC de al menos 30 Kg/m² o aquellos con IMC de 27 Kg/m² con comorbilidades asociadas. Los mejores resultados conseguidos con la farmacoterapia han sido en combinación con cambios en el estilo de vida ²⁴⁶. Los fármacos actualmente comercializados para el tratamiento de la obesidad son los siguientes:

-Orlistat (Xenical® de 120 mg y Alli® de 60 mg): se inició su comercialización en 1998, siendo el primero de los fármacos desarrollados frente a la obesidad. Inhibe la absorción de grasa de la dieta, actuando sobre la enzima lipasa gástrica y pancreática. Se administra 3 veces al día. Su eficacia ha quedado demostrada en numerosos estudios ²⁴⁷⁻²⁴⁹.

-Fentermina-Topiramato (Qsymia®): aprobado únicamente por la FDA. Los mecanismos de acción utilizados son a nivel central fundamentalmente y también, aunque en menor medida, periféricos ²⁵¹. La aprobación para su uso en Estados Unidos estuvo basada en 3 grandes ensayos clínicos ²⁵²⁻²⁵⁴. La EMA ha justificado su veto al no existir de forma contundente una demostración de la superioridad de los efectos beneficiosos frente a los adversos.

-Lorcaserina (Belviq®): aprobada únicamente por la FDA en 2012. Suprime el apetito activando de forma selectiva el receptor serotoninérgico 2C en el sistema nervioso central. Su aprobación en Estados Unidos fue apoyada por la realización de 3 estudios: los dos primeros con pacientes obesos no diabéticos ^{255- 257} y otro estudio posterior hecho con pacientes obesos y diabéticos en tratamiento con antidiabéticos orales ²⁵⁸. Los dos hechos que han evitado su aprobación por la FDA es la elevada incidencia de efectos secundarios ²⁵⁸ y la existencia de una incidencia aumentada de fibroadenomas y adenocarcinomas de mama ²⁵⁹.

-Naltrexona-bupropión (Contrave®, Mysimba®): su mecanismo de acción es central, inhibiendo varios neurotransmisores (noradrenalina y dopamina). La asociación de naltrexona refuerza su acción anorexígena. Su eficacia ha sido demostrada frente a placebo ²⁶⁰.

-Liraglutide (Saxenda®): Es un análogo del receptor GLP1. Se administra de forma subcutánea. Su eficacia quedó probada en un ensayo clínico con pacientes que además de obesidad presentaban, en un alto porcentaje, prediabetes ²⁶¹.

El panorama actual de los fármacos anti obesidad está aún lejos de ofrecer un abanico de oportunidades donde elegir acorde a las necesidades de los pacientes. En Estados Unidos hay más opciones terapéuticas que en Europa y no parece que en nuestro continente vayan a producirse cambios en un futuro a corto o medio plazo.

Fármaco	Nombre comercial	Dosis máxima	Eficacia en la dosis máxima* (%)	Duración máxima de los estudios (semanas)	Candidato ideal	Coste mensual (€)
Orlistat	Xenical® 120 mg, cápsulas Alli® 60 mg, cápsulas	360 mg/día	2,5-3,9	208	Hipercolesterolemia o estreñimiento	87,28 (28 días)
Naltrexona/bupropión	Mysimba® 8 mg/90 mg, pastillas	32 mg/360 mg	3,2-5,2	56	Adicciones (alcoholismo, tabaquismo) y/o de presión	129,97 (28 días)
Liraglutida	Saxenda® 3 mg, inyectable subcutáneo	3 mg	5,4-6	56	Falta de saciedad, diabetes o prediabetes, uso de otras medicaciones psiquiátricas	283,05
Fentermina/topiramato	Qsymia®, cápsulas, disponible en 4 dosis	15 mg/92 mg	8,7-9,3	108	Jóvenes con necesidad de supresión del apetito	NP
Fentermina	Adipex-P®, cápsulas o pastillas	15 mg	4,35	28	Jóvenes con necesidad de supresión del apetito	NP
Lorcaserina	Belviq® 10 mg/Belviq XR® 20 mg, pastillas	20 mg	3-3,6	52	Necesidad de supresión del apetito	NP

NP: no procede. *Porcentaje medio de pérdida de peso sobre placebo.

Tabla 6. Esquema del tratamiento farmacológico para la obesidad. Lecube A, Freitas P, Monereo S, Souto S, Tinahones F. Consenso Ibérico sobre el tratamiento farmacológico de la obesidad en el adulto: Posicionamiento de las Sociedades Española y Portuguesa para el Estudio de la Obesidad (SEEDO-SPEO) 2018. Disponible en: https://www.seedo.es/images/site/notasprensa/consenso_SEEDO-SPEO_rueda_prensa_12_julio.pdf.

5.1.3-Abordaje conductual de la obesidad.

Existe numerosa evidencia ²⁶²⁻²⁶³, basada en estudios realizados en personas que sufren obesidad mórbida con comorbilidades asociadas, que han mostrado que los programas encaminados a conseguir que el paciente modifique sus hábitos de vida, entre los que se encuentran mejorar los hábitos alimenticios, pueden dar lugar a pérdidas de peso y en última instancia a mejorías en el estado general de salud.

Es fundamental el cambio del comportamiento del paciente y el abordaje por parte del terapeuta debe estar enfocado, por un lado, a trabajar de manera conjunta aquellas acciones que necesiten llevarse a cabo y por otro, en proporcionar al paciente las habilidades y la confianza necesarias para que sean capaces de materializar el cambio ²⁶⁴.

Se ha puesto de manifiesto la efectividad de realizar un abordaje conductual posterior a la cirugía bariátrica a fin de conseguir que la pérdida de peso lograda permanezca a medio y, sobre todo, a largo plazo ²⁶⁵⁻²⁶⁶.

El *American Health Institute* recomienda desde 1991 la inclusión de profesionales de salud mental en los programas de cirugía bariátrica, debido a la existencia de determinados trastornos mentales que pueden contraindicar la cirugía. La entrevista clínica es el principal elemento de la valoración psiquiátrica. Como contraindicaciones a la cirugía bariátrica conviene citar:

- Trastornos mentales graves (esquizofrenia, trastorno bipolar).
- Falta de motivación.
- Mala adherencia al tratamiento unido a enfermedad mental.
- Pacientes con bajo nivel de funcionamiento psicosocial.

Es preciso realizar una evaluación cuidadosa e individualizada a cada paciente dado que la obesidad no es una enfermedad homogénea ²⁶⁷. La cirugía bariátrica, acompañada posteriormente de un tratamiento psicoterapéutico, es considerado a día de hoy, como la combinación más efectiva para lograr mantener la pérdida de peso conseguida tras la intervención quirúrgica. La razón para ello es que existe una marcada influencia de factores psicológicos en la etiopatogenia de la obesidad.

5.2-Cirugía Bariátrica

5.2.1-Indicaciones

La incidencia creciente de la obesidad en la última década, junto al gran número de obesos mórbidos que no responden de manera adecuada al tratamiento médico ha supuesto, como consecuencia, una evolución rápida de la cirugía bariátrica, en España y el resto de Europa ²⁶⁸⁻²⁶⁹. Produce una mejoría del estado de salud de los pacientes, con una disminución marcada de la comorbilidad asociada a la obesidad que se traduce en una mejora de la supervivencia de vida presentada por estos pacientes ²⁷⁰⁻²⁷¹. Es la base del concepto de la llamada "cirugía metabólica" ²⁷²⁻²⁷³ que dada su importancia merece un capítulo aparte.

Los procedimientos quirúrgicos han evolucionado, mejorado sus resultados en la última década de una forma llamativa, predominando a día de hoy las técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas y los programas de recuperación avanzada

(*enhanced recovery after surgery, ERAS*) consiguiendo una marcada reducción de los tiempos de estancia y los costes hospitalarios ²⁷⁴⁻²⁷⁵.

A principios de la década de los 90, el *National Institute of Health* estableció los criterios de inicio de la cirugía bariátrica ²⁷⁶. Se establecieron los que a día de hoy consideramos criterios “clásicos” de cirugía bariátrica: se intervendrían a pacientes con IMC por encima de 40 kg/m² y a aquellos pacientes con IMC entre 35 y 40 Kg/m² y que además presentasen comorbilidades asociadas a la obesidad.

Actualmente y teniendo en cuenta, por un lado, que la mayor parte de los procedimientos de cirugía bariátrica se realizan por vía laparoscópica, mucho menos agresiva para los pacientes y que las técnicas anestésicas utilizan cada vez fármacos más seguros, la mayoría de las sociedades científicas consideran que, para que se pueda garantizar el buen resultado de este tipo de cirugía, el paciente obeso debe reunir una serie de criterios que se enumeran a continuación ²⁷⁷⁻²⁷⁸.

Tabla 7. Criterios generales de selección para cirugía bariátrica. Rubio MA, Martínez C, Vidal O, Larrad A, Salas-Salvadó J, Pujol J et al. Documento de consenso sobre cirugía bariátrica. *Rev Esp Obes.* 2004;4:223-249.

-
- Edad: 18-55 años.
 - IMC: ≥ 40 kg/m² o ≥ 35 kg/m² con comorbilidades mayores asociadas, susceptibles de mejorar tras la pérdida ponderal.
 - Que la obesidad mórbida esté establecida al menos 5 años.
 - Fracasos continuados a tratamientos conservadores debidamente supervisados.
 - Ausencia de trastornos endocrinos que sean causa de la obesidad mórbida.
 - Estabilidad psicológica:
 - Ausencia de abuso de alcohol o drogas.
 - Ausencia de alteraciones psiquiátricas mayores (esquizofrenia, psicosis), retraso mental, trastornos del comportamiento alimentario (bulimia nerviosa).
 - Capacidad para comprender los mecanismos por los que se pierde peso con la cirugía y entender que no siempre se alcanzan buenos resultados.
 - Comprender que el objetivo de la cirugía no es alcanzar el peso ideal.
 - Compromiso de adhesión a las normas de seguimiento tras la cirugía.
 - Consentimiento informado después de haber recibido toda la información necesaria (oral y escrita).
 - Las mujeres en edad fértil deberían evitar la gestación al menos durante el primer año poscirugía.
-

Sin embargo, pueden existir casos que generen algunas dudas en cuanto a su indicación, como por ejemplo el planteamiento de una cirugía bariátrica en pacientes adolescentes o por el contrario en pacientes que superen el límite de edad establecido. En ambos casos, se requiere la evaluación cuidadosa por parte de un equipo multidisciplinar ²⁷⁹⁻²⁸⁰.

Recientemente, la *International Federation for the Surgery Obesity and Metabolic Disorders (IFSO)* y la *American Society for Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS)* han manifestado su recomendación acerca del papel de la cirugía bariátrica en

aquellos casos de pacientes con obesidad grado I (IMC 30-35 Kg/m²) ²⁸¹⁻²⁸². Estas recomendaciones están apoyadas por la *American Diabetes Association (ADA)* y avaladas por la *Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons*:

- La cirugía de la obesidad debería ser ofertada a pacientes con IMC entre 30-35 Kg/m² y comorbilidades secundarias a la obesidad, que no han conseguido una pérdida de peso significativa y duradera con el tratamiento médico adecuado. La opción quirúrgica debe ser considerada después del fracaso del tratamiento médico.
- En pacientes con obesidad grado I y diabetes tipo II, la opción quirúrgica debe ser evaluada de forma prioritaria.
- Tanto la gastrectomía vertical (SG) como el *bypass* (BP) son técnicas seguras y eficaces en estos pacientes.

5.2.2-Técnicas restrictivas

Como su nombre indica, se trata de técnicas que reducen el tamaño del estómago con el objetivo de realizar una limitación en la cantidad de alimentos ingeridos por los pacientes.

Gastrectomía vertical (SG)

Presenta grandes ventajas respecto a las técnicas malabsortivas: preserva la anatomía del aparato digestivo y no precisa anastomosis digestivas. Sus comienzos fueron hace más de 30 años y a día de hoy, se ha convertido en el tipo de cirugía bariátrica más frecuentemente realizada.

El objetivo es reducir la capacidad de la cámara gástrica, por lo que se realiza una gastrectomía subtotal que diseña un remanente gástrico tubular a expensas de la sección de la curvatura mayor. La sección y extirpación del estómago nativo ronda el 85-90% de la cámara gástrica. El estómago remanente tiene un volumen de 80-100 mililitros por lo que se limita significativamente el volumen de la ingesta. Como aspectos técnicos relevantes destacan que, en el momento actual, se utiliza una sonda 32-34 French para determinar el diámetro del remanente y se reseca el fundus gástrico; de esta forma, desaparecerían las células secretoras de ghrelina y debido a ello, se favorecería la pérdida de peso y se disminuiría la probabilidad de desarrollar fístulas postoperatorias. Unido a ello, la sección gástrica se inicia a 2-3 cm, del píloro (en lugar de los 5-6 cm descritos al inicio de la técnica), aumentando así el componente restrictivo ²⁸³⁻²⁸⁵. En el momento, es la técnica bariátrica de elección más realizada a nivel mundial, siendo el estándar el abordaje laparoscópico ²⁸⁶.

Las tasas de complicaciones son bajas. Encontramos complicaciones agudas: hemorragia, con una incidencia entre el 1-6%, dehiscencia de la línea de sutura en el 5% de pacientes intervenidos y formación de abscesos intraabdominales en menos del 1% de casos, tratándose la mayoría de las veces de forma mínimamente invasiva, mediante la colocación de *stents* endoscópicos o bien por punción con control radiológico. Dentro de las complicaciones crónicas podemos señalar la estenosis del canal tubular gástrico que se puede tratar mediante dilataciones endoscópicas, las deficiencias nutricionales y el reflujo gastroesofágico. Si tras esta técnica, ocurre recuperación de peso o mal manejo metabólico, se puede reconvertir en *bypass* gástrico en Y de Roux (BP) ²⁸⁷.



Figura 14. Gastrectomía vertical.

Modificado de Serra C, Pérez N, Bou N, Bengochea M, Martínez R, Baltasar A et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy: a multi-purpose bariatric operation. Obes Surg. 2005 Sep;15(8):1124-8.

El efecto secundario postoperatorio más frecuente serían los vómitos y como principal inconveniente, a medio y largo plazo, podríamos señalar que está descrita la recuperación de peso en un porcentaje amplio de pacientes. Esta ganancia de peso es secundaria a la persistencia de una dieta no adecuada en los pacientes operados y en algunos casos puede deberse a problemas técnicos como la recanalización de la zona gástrica que se ha suturado.

Son varios los estudios ²⁸⁸⁻²⁹⁰ que defienden unos mejores resultados técnicos en pacientes con IMC más bajos y en aquellos que no presentan un comportamiento alimenticio basado en los llamados "picoteos" continuos. Igualmente, podrían beneficiarse de mejores resultados, los pacientes que realizan ejercicio físico varias veces a la semana.

Está descrita una pérdida de peso media a 5 años tras la cirugía entre los valores de 33-54% respecto al peso inicial ²⁹¹.

Banda gástrica ajustable

Técnica más sencilla que la previa, ya que únicamente consiste en colocar un anillo cuya función sea la de comprimir el estómago en la zona fúndica. El resultado es la creación de un pequeño reservorio gástrico además de un estoma. El proceso de absorción de nutrientes quedaría inalterado. Es una técnica con muy bajos índices de morbimortalidad, rápida y que supone poco trastorno para el paciente, ya que en el 95% de los casos el tiempo de estancia hospitalaria es de 24 horas ²⁹²⁻²⁹³. Las complicaciones que están descritas son escasas: podría producirse una herniación del estómago por encima de la banda en menos del 10% de los casos, en menos del 13% de los casos pueden existir alteraciones del reservorio y están igualmente publicados casos de alteraciones en la motilidad de esófago y estómago ²⁹⁴⁻²⁹⁶.

El IMC tras la cirugía que hay reportada en varias series de pacientes oscila entre los 30 y los 35 Kg/m² y correspondería a tiempos de seguimiento postquirúrgico entre 5-7 años ²⁹⁷⁻²⁹⁸.

Gastroplastia tubular plicada

Nueva técnica quirúrgica, aún en fase de evaluación. Consiste en la invaginación de los pliegues gástricos desde la curvatura mayor para reducir el volumen de la luz gástrica. Los resultados presentan una técnica de baja morbilidad y mortalidad y con una pérdida ponderal similar a la de los procedimientos restrictivos ²⁹⁹⁻³⁰⁰.

Es una técnica de abordaje laparoscópico. La mayoría de grupos que han publicado sus series hasta el momento, indican este procedimiento en pacientes con IMC alrededor de 40 Kg/m² y sin comorbilidades metabólicas asociadas. También parece que puede ser una opción en cirugías de revisión de otros procedimientos mixtos o fracasados ³⁰¹⁻³⁰³.

Presenta resultados variables. Si hacemos caso a las series más largas y con mejores seguimientos, estas muestran una pérdida ponderal de aproximadamente el 50% del exceso de peso a partir del segundo año de seguimiento ³⁰⁴⁻³⁰⁵.

Las complicaciones postoperatorias descritas con mayor frecuencia son las náuseas y los vómitos. También se han descrito herniaciones de los pliegues gástricos ³⁰⁶, que es posible solucionar mediante endoscopia. Otras complicaciones menos frecuentes serían: perforaciones y fístulas gástricas, hemorragias digestivas altas y síndrome compartimental gástrico ³⁰⁷. No hay datos de mortalidad asociados al procedimiento.

El principal inconveniente de este procedimiento es estar en fase de desarrollo por lo que las principales Sociedades Científicas, nacionales e internacionales, no han encontrado suficientes evidencias que avalen su uso sistemático.

5.2.3 -Técnicas mixtas: bypass gástrico (BP).

El *bypass* gástrico laparoscópico es la técnica mixta restrictiva-malabsortiva por excelencia. Fue descrita inicialmente por Masson en 1966 y posteriormente ha sufrido una serie de modificaciones que la ha convertido en la técnica que conocemos en la actualidad. Durante muchos años ha sido considerada el *gold standard* de la cirugía bariátrica. Consiste en la creación de un reservorio gástrico generado a expensas de la curvatura menor gástrica, de no más de 30 ml de capacidad, una gastroenteroanastomosis a yeyuno y un pie de asa en Y de Roux. Por lo tanto, tras la realización del *bypass*, el paciente presenta un asa alimentaria, un asa biliopancreática y un asa común. El estómago distal permanece in situ y excluido del tránsito alimentario ³⁰⁸.

Resulta más adecuado que otras técnicas quirúrgicas para determinados pacientes ³⁰⁹:

-Pacientes con reflujo gastroesofágico, ya que tiene un efecto anti-reflujo del que carecen las técnicas restrictivas

-Pacientes comedores de dulces, ya que provoca un efecto “*dumping*” (explicado en el apartado de complicaciones).

-Pacientes con diabetes mellitus tipo II y síndrome metabólico por la respuesta hormonal secundaria al *bypass* gastrointestinal.

El resultado final de la cirugía es la alteración de los niveles de varias hormonas y péptidos gastrointestinales que condicionan la respuesta del sistema nervioso central a la ingesta. Estos cambios hormonales son consecuencia de la exclusión del fundus y del intestino proximal al tránsito digestivo además de la rápida llegada de nutrientes al íleon ³¹⁰.

La técnica realizada por vía laparoscópica mejora los resultados de la cirugía abierta atendiendo al menor número de complicaciones posquirúrgicas, menor mortalidad global, menores días de estancia y secundariamente, menores costes hospitalarios ³¹¹.

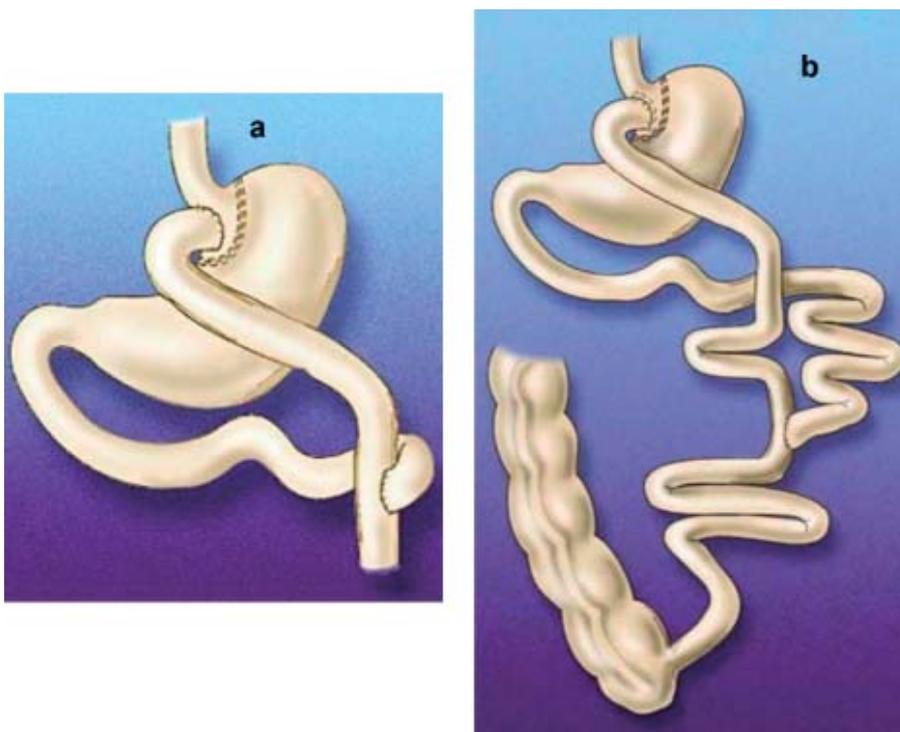


Figura 15. Cirugía de Bypass gástrico con ambas versiones: asa de Roux corta (a) y asa de Roux larga (b). Modificado de Rubio MA, Martínez C, Vidal O, Larrad A, Salas-Salvadó J, Pujol J et al. Documento de consenso sobre cirugía bariátrica. Rev Esp Obes. 2004;4:223-249.

Atendiendo a la mortalidad, en prácticamente todas las series publicadas en los últimos años, esta es inferior al 1%. ³¹²⁻³¹³. Las complicaciones descritas más frecuentes son ³¹⁴⁻³¹⁵:

-Fuga/dehiscencia de anastomosis: incidencia del 1% o incluso inferior. Sintomatología escasa, las opciones terapéuticas son variadas, desde manejo conservador a reintervención.

-Tromboembolismo pulmonar: incidencia baja (1%) pero con una mortalidad asociada del 30%.

-Obstrucción intestinal ³¹⁶: puede presentarse a corto o medio plazo. Las obstrucciones tardías presentan un diagnóstico más complicado al presentarse frecuentemente con cuadros de dolor abdominal difuso de forma recurrente.

-Estenosis de la gastroenteroanastomosis: 6,6% de los casos. La dilatación neumática con endoscopia o fluoroscopia es el tratamiento de elección.

-Úlcera de boca: se localiza en el borde yeyunal de la gastroenteroanastomosis y puede aparecer poco después de la cirugía. Su incidencia es inferior al 2%. Tratamiento médico en todos los casos.

-Síndrome de dumping: hasta en un 75% de pacientes operados aparece un cierto grado de dumping (dolor abdominal, náuseas, mareo, debilidad, taquicardia, diarrea). Es secundario a la rápida llegada de los nutrientes al reservorio. La sintomatología mejora con la adaptación de la ingesta, reducción de la cantidad de hidratos de carbono y con la administración de octeótrido.

-Hiperinsulinismo: poco frecuente, se produce por estimulación continua de las células beta pancreáticas con hiperplasia secundaria. Produce cuadros de hipoglucemia graves.

-Complicaciones nutricionales: el déficit de hierro aparece en el 20-50% de los casos, siendo más frecuente en mujeres. El déficit de vitamina B12 la encontramos en el 25-70% de los pacientes. Durante el seguimiento también pueden observarse deficiencias de vitamina D, calcio y vitaminas liposolubles. Todo ello obliga a realizar una estrecha monitorización postoperatoria de estos pacientes y a la suplementación de por vida con un complejo multivitamínico.

Los resultados publicados en las últimas series de pacientes son los siguientes ^{312-313,317-319}:

-Pérdida de peso: es progresiva y alcanza un máximo de sobrepeso perdido próximo al 75% a los 2-3 años después de la cirugía. Un resultado de menos del 50% de sobrepeso perdido se considera un fracaso del tratamiento, circunstancia que suele ocurrir en un 15% de los pacientes operados.

-Remisión de DM tipo II: existe reconocida una mejoría del cuadro en prácticamente todos los pacientes intervenidos y se logran remisiones de la enfermedad en más del 80% de los pacientes operados.

-Hipertensión arterial: la resolución varía entre el 65-90%. Los resultados son peores en pacientes superobesos.

-Hiperlipidemia: según los datos publicados en el estudio SOSS ³²⁰ existe una reducción de casi un 30% de los niveles de triglicéridos a los 10 años de la cirugía y del 12% de los niveles de colesterol y un aumento del 48% de las lipoproteínas de alta densidad (HDL).

-SAHS: se produce mejora en prácticamente todos los pacientes y los porcentajes de remisión del cuadro son superiores al 80%.

-Reflujo gastroesofágico: más del 35% de los pacientes intervenidos presentan clínica de reflujo, aunque 3 de cada 4 pacientes quedan asintomáticos tras la cirugía.

Tras más de cuatro décadas desde su introducción como técnica bariátrica, el BP es a día de hoy, una técnica bariátrica de resultados homogéneos y reproducibles. Realizada en unidades experimentadas, es una cirugía de corta estancia, con una rápida recuperación de los pacientes y un bajo índice de complicaciones y mortalidad.

5.2.4.-Técnicas malabsortivas: derivación biliopancreática

Desarrollado por Douglas S. Hess y Picard Marceau en los años 1980. Supone la creación de una gastrectomía vertical y una derivación biliopancreática en Y de Roux larga a través de una anastomosis duodenoileal a la altura de la primera porción del duodeno ³²¹. Es técnicamente complicado, pero presenta excelentes resultados ponderales a medio y largo plazo, asociado a una baja tasa de morbimortalidad y una excelente calidad de vida.

El punto clave de este proceso es la reducción de la curvatura mayor, antro y píloro gástrico y de la primera porción del duodeno, reduciendo la inervación vagal y reduciendo la cantidad de células parietales y su secreción ácida. Esto reduce la probabilidad de dumping y de ulceraciones marginales. La presencia de un canal común de 100 cm en lugar de los 50 cm de la técnica original descrita por Scopinaro, limita las alteraciones metabólicas por malabsorción, la frecuencia de malnutrición proteica o calórico-proteica y la patología producida por las deposiciones diarreicas crónicas ³²¹⁻³²³.

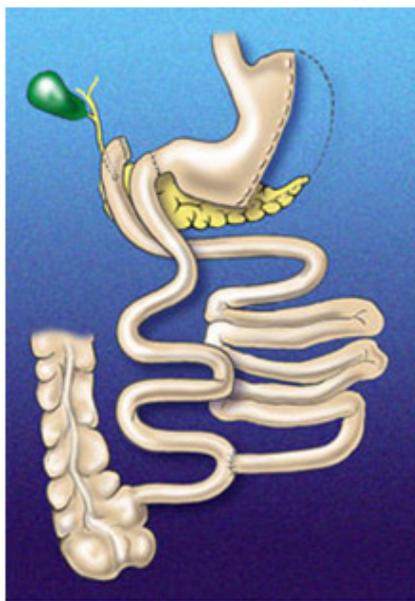


Figura 16. Derivación biliopancreática. Modificado de Rubio MA, Martínez C, Vidal O, Larrad A, Salas-Salvadó J, Pujol J et al. Documento de consenso sobre cirugía bariátrica. Rev Esp Obes. 2004;4:223-249.

Poco frecuente, en España representa menos del 5% del total de las cirugías bariátricas. Quedaría reservado para pacientes con más IMC, más edad y más comorbilidades, especialmente metabólicas ³²⁴.

Se han descrito pérdidas de peso muy altas, en torno al 70-80% del exceso de peso en seguimientos de 5 años tras la intervención ³²⁵. La tasa de resolución de comorbilidades metabólicas supera el 80% a largo plazo ³²⁵.

Como complicaciones ²⁶⁵, presenta una morbilidad entre 2,5-15%, con una mortalidad perioperatoria entre el 0-5%. Uno de los aspectos que más preocupa es el riesgo de desarrollar déficits nutricionales posteriores.

5.2.5-Nuevos abordajes endoscópicos terapéuticos

La terapia bariátrica endoscópica persigue varios objetivos: perder peso, reducir comorbilidad, ser segura, duradera y reproducible. Asocia riesgos inherentes al procedimiento y a la anestesia/sedación necesaria para realizarlo.

Sus indicaciones ³²⁶ a día de hoy son:

-Tratamiento primario: el objetivo es una pérdida de peso importante y la mejoría de las comorbilidades existentes. En obesidad clase II y III.

-Tratamiento precoz o de anticipación: en situaciones en las que se busque una pérdida de peso moderada. Casos de obesidad clase I y II.

-Tratamiento puente: el objetivo es una pérdida de peso dirigida específicamente a reducir el riesgo de una futura intervención bariátrica. Obesidad clase III.

-Tratamiento metabólico: el final buscado es la mejoría de los trastornos metabólicos presentes.

-Tratamiento adyuvante o de revisión de cirugía.

-Tratamiento de las complicaciones quirúrgicas tales como fístulas gastrogástricas, dilatación del estoma o dilatación de la bolsa gástrica.

Los procedimientos endoscópicos actuales que se realizan son:

- Procedimientos restrictivos:

- Dispositivos que ocupan espacio: balones intragástricos ³²⁷, gastroplastia transoral (TOGA®), gastroplastia vertical endoluminal (Band's EndoCinch®), sistema de sutura RESTORE y pastillas de polímeros.

- Procedimientos que modifican la anatomía gástrica mediante suturas o grapas: plicatura gástrica y gastroplastia endoscópica *sleeve* ³²⁸.

- Procedimientos malabsortivos:

- EndoBarrier®: cuestionado en los últimos tiempos debido al alto porcentaje de retirada precoz (hasta el 35-40%) debido a complicaciones (dolor abdominal, sangrado digestivo, migración del anclaje).

- ValenTx®: tasa alta también de retirada precoz (20%) y terapia más invasiva que las anteriores.

La terapia bariátrica endoscópica puede ser una técnica única, a veces combinada con otras técnicas para alcanzar efectividad o bien se puede combinar con la cirugía, pudiendo ser aplicada en distintas fases del tratamiento de la obesidad ³²⁹.

5.3.-Cirugía metabólica

5.3.1-Concepto. Indicaciones

El concepto de “cirugía metabólica” tuvo su origen en 1978, cuando Buchwald y Varco dieron este nombre al uso de técnicas quirúrgicas para tratar patologías que hasta la fecha había sido manejadas exclusivamente de forma médica. En un completo metaanálisis publicado por Buchwald et al.³³⁰, se cifró la resolución de la DM tipo II en un porcentaje cercano al 80% tras la cirugía bariátrica; igualmente, se objetivó una resolución de la DL que afectaba a más del 70% de los pacientes, la HTA experimentó una mejoría en el 78% de los casos y en el 85% de los pacientes intervenidos mejoraba igualmente el SAHS.

En el año 2016 se publica un amplio metaanálisis³³¹ señalando un porcentaje muy similar de remisión de DM tipo II tras cirugía bariátrica, en pacientes con un IMC < de 35 Kg/m² comparados con pacientes que presentaban un IMC superior. Este hecho fue uno de los detonantes para que la segunda *Diabetes Surgery Summit (DSS-II)*, formada por un amplio grupo de profesionales especialistas en esta enfermedad establecieron un algoritmo de tratamiento de esta enfermedad que reproducimos a continuación³³¹.

Con un alto grado de consenso, los expertos recomiendan que la cirugía debe ser considerada para tratar cuadros de DM tipo II mal controlados en pacientes obesos con IMC de 30 Kg/m² (el anterior corte era de 35 Kg/m²) o de 27,5 Kg/m² en pacientes asiáticos. Este cambio realizado en la cifra del IMC, supone la inclusión de un amplio número de pacientes, como en Estados Unidos, donde hasta un 43% de pacientes con diabetes presentan un IMC entre 30 y 35 Kg/m²³³². Estas nuevas recomendaciones cuentan con el apoyo de un gran número de sociedades científicas entre las que se encuentran la *International Diabetes Federation (IDF)*, la *American Diabetes Association (ADA)*, el *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*, la *International Federation for the Surgery of Obesity-Asian Pacific (IFSO-APC)* así como las sociedades de diabetes de la mayor parte de los países Europeos (incluyendo las Sociedades de nuestro país) y de los países de América del Sur.

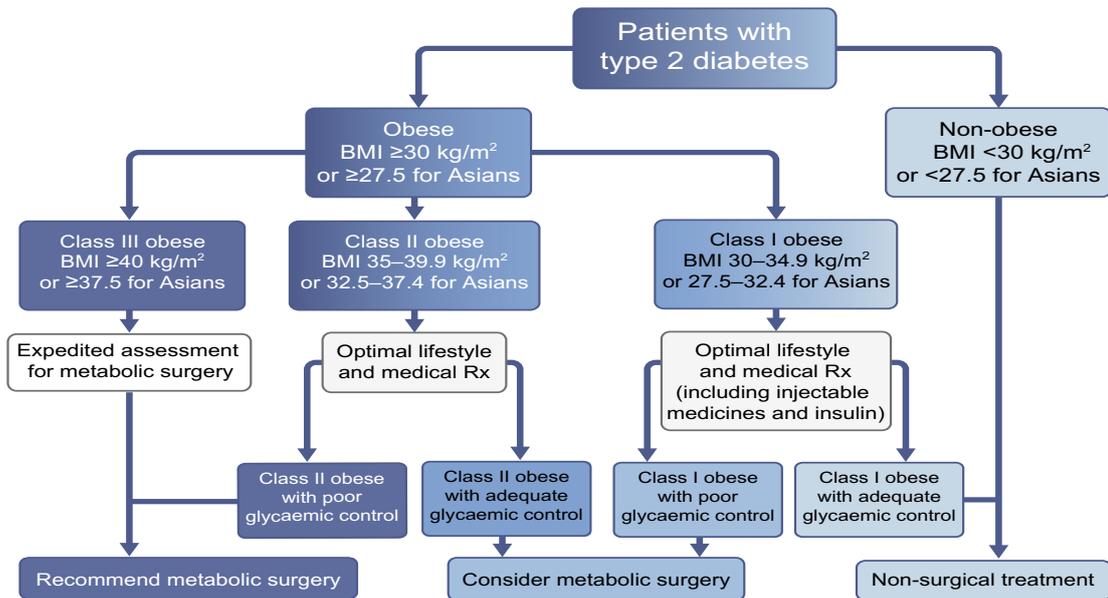


Figura 17. Esquema de tratamiento de la DM tipo II recomendado por la Diabetes Surgery Summit (DSS-II). Rubino F, Nathan DM, Eckel RH, Schauer PR, Alberti KG, Zimmet PZ et al. *Metabolic Surgery in the Treatment Algorithm for Type 2 Diabetes: A Joint Statement by International Diabetes Organizations.* *Diabetes Care.* 2016 Jun;39(6):861-77.

5.3.2-Gastrectomía vertical y bypass gástrico como técnicas de cirugía metabólica.

Gastrectomía tubular metabólica

Los resultados de la SG como técnica de cirugía metabólica han sido comparados en múltiples estudios ³³³⁻³³⁵. La efectividad de esta técnica a largo plazo como técnica metabólica es algo menor que el BP o las derivaciones biliopancreáticas ³³⁶. Hasta la fecha, han sido publicados dos trabajos ³³⁷⁻³³⁸ (SLEEVEPASS y SM-BOSS) comparando los resultados de la SG con el BP a largo plazo y de manera rigurosa mediante estudios multicéntricos, aleatorizados y prospectivos; la conclusión final era que no existían diferencias significativas tras 5 años de seguimiento en cuanto al porcentaje de pérdida de peso, aunque en el caso de los pacientes intervenidos de BP, la tasa de remisión de diabetes era mayor.

Entre las ventajas que presenta la SG como técnica metabólica, se encuentra la posibilidad de añadir un componente malabsortivo en caso de fracaso de la técnica. La conversión a técnica mixta suele hacerse a los 24 meses de la primera cirugía, y siempre debe realizarse en unidades monográficas de alto volumen, debido a su complejidad y mayor morbimortalidad ³³⁹.

Bypass gástrico metabólico

Se trata de la técnica bariátrica más usada como cirugía metabólica. De una forma práctica, consistiría en la realización de un BP más distal con cambios en la longitud proximal de las asas dirigidas a formar un canal común más corto ³⁴⁰⁻³⁴¹. Desde el punto de vista de la pérdida de peso, no hay diferencias con el *bypass* clásico, aunque sí se han descrito porcentajes mayores de remisión de diabetes ³⁴²⁻³⁴³. Es una variante de este que es segura, efectiva y reproducible.

Desde el punto de vista de las complicaciones perioperatorias, podemos decir que tras un BP laparoscópico son de 3,4% (en las bases de datos del registro nacional de EEUU), siendo esta cifra menor que las complicaciones encontradas tras una histerectomía laparoscópica, colecistectomía o apendicectomía ³⁴⁴.

Por lo tanto, podemos concluir que las técnicas malabsortivas controlan satisfactoriamente la diabetes a pesar de generar efectos secundarios tales como alteraciones nutricionales, digestivas e inmunodeficiencias.

5.4-Costes de la cirugía bariátrica

Como ya hemos comentado al hablar de epidemiología, la obesidad en nuestro país representa un problema creciente de salud pública. Según los datos del estudio ENRICA, existe un porcentaje de obesidad general de 22,9% (24,4% en hombres y 21,4% en mujeres) ³². La prevalencia de obesidad severa es también alta, con un 4,2% de la población que presenta un IMC > o igual a 35 Kg/m² y un 1,2% que presenta un IMC > 40 Kg/m² ²³².

Es frecuente que los pacientes obesos no alcancen la pérdida de peso deseada y necesaria para mejorar su estado de salud si únicamente siguen un tratamiento médico con abordaje conductual. Debido a ello, a día de hoy, la cirugía bariátrica es la técnica más efectiva para conseguir y mantener la pérdida de peso a medio y largo plazo ³⁴⁵. Tras ella, existe una disminución de las comorbilidades asociadas a la obesidad que se traduce en un aumento de la supervivencia y una mejoría de la calidad de vida de este tipo de pacientes ³⁴⁶⁻³⁴⁷. En nuestro país, únicamente el 5,4% de los obesos mórbidos se intervienen ³⁴⁸. El coste estimado de la obesidad (sin incluir la cirugía bariátrica) en España es del 7% del gasto sanitario total (aproximadamente 2,880 millones de euros al año), correspondiendo el 35% de este gasto a las enfermedades asociadas, fundamentalmente cardíacas (22,6%) y metabólicas (DM tipo II, 9%) ³⁴⁹.

Es fácilmente entendible que el mayor coste asociado a este procedimiento se produzca en el primer año tras la cirugía. En una época de crisis económica como esta, resulta difícil asumir para los financiadores del sistema de salud, una inversión grande económica inicial para obtener resultados tardíos.

Un estudio farmacoeconómico reciente español ³⁵⁰ establece un ahorro de 300 euros por paciente sometido a cirugía bariátrica frente al manejo médico convencional. Con esta cifra, la reducción del coste teniendo en cuenta que en España se intervienen 6000 pacientes al año ³⁵¹ sería de casi 2 millones de euros al año.

Se denomina QALY (*quality adjusted life year*) al grado de bienestar al margen del nivel económico. En nuestro idioma hablamos de AVAC. Ambos son parámetros cuyo objetivo es la medición de los cambios en la calidad de vida relacionados con el coste de tratamiento. Se consideran coste-efectivas aquellas intervenciones con un coste inferior a los 50,000 dólares por QALY/AVAC. Anselmino et al. ³⁵² establece que en España el *bypass* gástrico y la gastrectomía vertical son coste-efectivos, con cifras de en torno a los 2,000 euros/QALY. La traducción a esto es que el tratamiento quirúrgico y el posterior seguimiento de estos pacientes, además de mejorar su calidad de vida, va a permitir al sistema sanitario reducir el coste general, teniendo también en cuenta las pérdidas económicas derivadas de la falta de productividad y absentismo laboral de estos pacientes, secundarios ambos a los problemas de salud derivados de la obesidad.

Como muestran numerosos estudios, en España ^{350,352} y también en el resto de Europa, los gastos de la cirugía bariátrica se amortizan en unos 2-4 años, sobre todo por el control de las comorbilidades cardiovasculares y metabólicas ³⁵³⁻³⁵⁶. Por otro lado, en países como EEUU, en el que la prevalencia de la obesidad grave es muy elevada, se ha estimado un descenso de los gastos sanitarios en un porcentaje amplio, entre el 22-55% ³⁵⁷ si no existiese obesidad; es por ello que una de las primeras medidas dentro del plan estratégico frente a la obesidad serían las medidas preventivas ³⁵⁸, aunque sin lugar a dudas, la cirugía bariátrica debería tener un papel importante dentro de ese plan estratégico debido a su elevada rentabilidad.

6-Áreas de incertidumbre. Evaluación del C-IMT en varones exclusivamente y papel del hipogonadismo en el riesgo cardiovascular.

Son dos las incertidumbres que podemos señalar:

-La primera de ellas tiene relación con la falta de estudios que existe actualmente que relacionen la cirugía bariátrica con el C-IMT, en poblaciones exclusivas de varones. Por el contrario, sí se conoce que la cirugía bariátrica (tanto SG como BP) consigue disminuir de forma significativa el C-IMT en una población de mujeres con alto riesgo cardiovascular (RCV) después de 1 año tras haber sido intervenidas ³⁵⁹. Hasta ahora, los estudios publicados relacionando ambas variables, cirugía bariátrica y C-IMT, están realizados con pacientes de ambos sexos y únicamente en un número reducido de ellos, se comparan las dos técnicas quirúrgicas bariátricas más frecuentes, el SG y el BP ³⁶⁰⁻³⁶⁴.

-La segunda incertidumbre que destacamos es la ausencia, a día de hoy, de estudios que evalúen, de forma consistente, la influencia del hipogonadismo en el C-IMT tras la cirugía bariátrica, teniendo en cuenta la alta incidencia de esta patología en los varones que se intervienen. A pesar de que se conoce la influencia de la testosterona sobre la obesidad, en particular la de tipo central, y sabiendo que ésta se encuentra íntimamente relacionada con el RCV, la relación entre ambas variables, hipogonadismo y RCV, no está bien establecida.

II.-OBJETIVOS

OBJETIVOS

- 1) Estudiar las variaciones del índice íntima-media carotídeo (C-IMT) en un grupo de varones con obesidad grave, tras someterse a las dos técnicas más frecuentes de cirugía bariátrica (BP y SG), frente a un grupo control de varones con obesidad grave tratados mediante dieta y ejercicio físico.
- 2) Estudiar si existen diferencias entre ambas técnicas quirúrgicas.
- 3) Analizar si la presencia de hipogonadismo masculino secundario asociado a la obesidad influye sobre las variaciones del C-IMT. Estudiar si existe alguna asociación entre las variaciones del C-IMT con las concentraciones de hormonas sexuales masculinas circulantes.
- 4) Estudiar la posible asociación entre la mejoría de los factores de riesgo cardiovascular clásicos y *no clásicos* tras la cirugía bariátrica y las variaciones del C-IMT.

III.-MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL Y MÉTODOS

Población estudiada

Reclutamos 40 pacientes varones diagnosticados de obesidad clase II o III que acudieron a la Consulta de Anestesia para ser evaluados como parte del protocolo de estudio preoperatorio. Todos ellos presentaban indicación de tratamiento quirúrgico de la obesidad según las guías internacionales y el protocolo actualmente vigente en nuestro Hospital. Nuestro Centro asigna a los pacientes con mayores índices de masa corporal, a aquellos diabéticos con numerosas complicaciones crónicas asociadas, pacientes con DL grave y enfermedad hepática diagnosticada, preferentemente, a BP; mientras que, los pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), los diabéticos con ninguna o pocas complicaciones crónicas asociadas y aquellos pacientes que presentan un alto riesgo quirúrgico son remitidos preferentemente, a SG. Las indicaciones quirúrgicas dudosas son presentadas en el Comité de Obesidad para la toma de una decisión conjunta y consensuada entre los diferentes especialistas que lo forman. El Comité se reúne mensualmente y está formado por diferentes especialidades médicas, clínicas y quirúrgicas, todas ellas implicadas en el tratamiento del paciente obeso en nuestro Hospital: Anestesiología, Cirugía General, Cirugía Plástica, Endocrinología y Nutrición, Gastroenterología, Neumología y Psiquiatría; existe, igualmente, participación de Enfermería y Nutricionistas.

A 20 de los pacientes se les realizó un BP y a otros 20 se les realizó un SG. La técnica quirúrgica utilizada en los 40 casos fue laparoscópica. Como grupo control se seleccionaron 20 varones con el mismo diagnóstico, (obesidad grado II o grado III), procedentes de las Consultas de Obesidad del Servicio de Endocrinología del Hospital con deseo de someterse a cirugía bariátrica y que iniciaban el estudio completo para ser intervenidos quirúrgicamente en los próximos meses. Todos ellos comenzaron el tratamiento médico recomendado para la obesidad consistente en dieta y cambios en hábitos de vida.

Los criterios de exclusión utilizados fueron: presentar enfermedad psiquiátrica, hepática o renal terminal; haber sido diagnosticado previamente de enfermedad incurable o de hipogonadismo secundario a la obesidad. Igualmente, fue criterio de exclusión el haber estado en tratamiento con tiazolidinedionas, testosterona u otro fármaco que pudiese interferir con la función de las gónadas en los 6 meses previos a la participación en el estudio.

Todos los pacientes del grupo intervención, al igual que los controles, fueron informados de forma apropiada de las características y objetivos del estudio, así como de las exploraciones, analíticas y ecografías, que iban a serles realizadas durante los 6 meses de duración del estudio. Los 60 pacientes incluidos firmaron, previamente a su inclusión, el documento de Consentimiento Informado (Apéndice 1). El protocolo del estudio fue aprobado por la Dirección Médica y por el "Comité Ético de Investigación Clínica" (CEIC) del Hospital Universitario "Ramón y Cajal" (Apéndice 2), centro en el que se ha desarrollado de forma íntegra el estudio.

Protocolo de estudio

A todos los pacientes se les realizó en primer lugar una exploración física. Para ello, se determinó el peso en kg, la talla en metros, el perímetro abdominal en centímetros (la medida fue efectuada tomando como referencia el punto medio entre la última costilla y la cresta iliaca a ambos lados del paciente), el porcentaje de grasa corporal respecto al peso corporal total y el exceso de peso (fue calculado como la diferencia entre el peso basal y el peso ideal). Este último parámetro fue estimado como el peso correspondiente a un IMC de 25 kg/m². En todos los casos se calculó el índice SCORE- *Systematic Coronary Risk Evaluation*-, un método validado y recomendado para la estimación del riesgo cardiovascular en la población española ³⁶⁵.

Posteriormente a la exploración física, se les realizó una extracción sanguínea. Las muestras se extrajeron tras un ayuno de 8 horas, en el intervalo entre las 8 y las 9 de la mañana. A cada paciente se le extrajeron 3 tubos de plasma EDTA (4 ml) y 3 de suero (8,5 ml). Una muestra de plasma (EDTA) y otra de suero fueron inmediatamente enviadas al Biobanco del Hospital Universitario "Ramón y Cajal" donde se conservaron y almacenaron en condiciones óptimas, -80 °C, hasta su uso. Estas dos muestras se utilizarían posteriormente para la determinación de los marcadores de inflamación sistémica (PAI-1, TNF- α , IL-6 e IL-1beta) y de disfunción endotelial (ICAM-1).

El resto de las muestras sanguíneas fueron enviadas al Laboratorio de Hematología para efectuar la determinación de hemograma y coagulación y al Laboratorio de Bioquímica para ejecutar el resto de las determinaciones: filtración glomerular, ácido úrico, perfil lipídico, glucosa, insulinemia, índice de resistencia a insulina (HOMAIR), PCR y perfil hormonal: testosterona libre, total y globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG). Tras la analítica a todos los pacientes incluidos se les realizó el estudio ecográfico, en el que se les midió el C-IMT como se detalla posteriormente.

Todos los pacientes incluidos en el estudio fueron reevaluados a los 180 días de haberseles sometido a la cirugía y en el caso de los controles, a los 180 días de haber iniciado el tratamiento médico, mediante exploración física, extracción analítica y ecografía carotídea de forma idéntica a la comentada anteriormente.

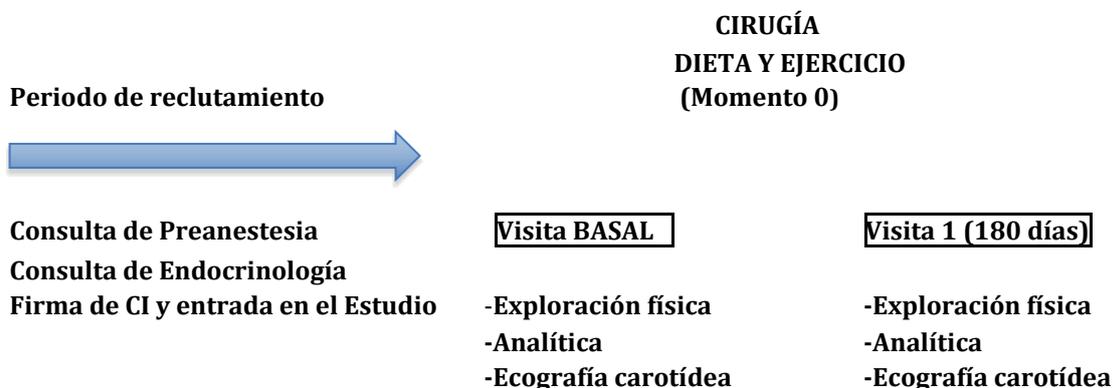


Figura 18. Protocolo de estudio.

Determinaciones de laboratorio

Los niveles de glucosa sérica fueron medidos utilizando el método de la glucosa oxidasa mediante un autoanalizador (Architect ci8200 Analyzer[®], Abbot Diagnostics, Berkshire, UK). La insulinemia plasmática fue medida mediante inmunoquimioluminiscencia (Immulate 2000 Insulin[®], Siemens Healthcare Diagnostics Inc, UK) con coeficientes de variación intra e interensayo inferiores al 10%. La resistencia a la insulina en ayunas fue determinada mediante el método homeostático HOMAIR (*homeostatic model assessment*) según la fórmula $[Ins_0(\mu U/ml) \times Gluc_0(mmol/l)]/22,5$ ³⁶⁶. Las concentraciones de HDL-colesterol y fosfolípidos circulantes fueron determinadas en el sobrenadante tras precipitación del plasma en ácido fosfotúngstico y Mg²⁺ mediante métodos enzimáticos (Boehringer Mannheim GmbH, Mannheim, Germany). Las concentraciones de colesterol total y triglicéridos fueron medidas mediante métodos enzimáticos (Menarini Diagnostica, Florence, Italy). La concentración de LDL-colesterol fue determinada mediante la fórmula de Friedewald (colesterol total – triglicéridos / 5-HDL colesterol)³⁶⁷. La tasa de filtración glomerular fue calculada mediante la *MDRD GFR Calculator* utilizando los parámetros de edad y valor de creatinina de cada uno de los pacientes. La concentración de ácido úrico fue evaluada utilizando el autoanalizador Abbott Aeroset[®] (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL). Las concentraciones de proteína C reactiva ultrasensible fueron determinadas mediante inmunoensayo de látex colorimétrico de alta sensibilidad (MULTIGEN CRP Vario assay[®], Sentinel CH, Milan, Italia) usando el autoanalizador Architect ci8200 (Abbot Diagnostics, Berkshire, UK) con un límite de detección inferior de 0,39 ng/ml y 0,1 mg/l, respectivamente, y unos coeficientes de variación intra e interensayo inferiores al 10%. Para la medición del recuento y fórmula leucocitaria y del recuento y volumen plaquetario se utilizó un autoanalizador (Beckman Coulter[®], Fullerton, CA). La concentración de fibrinógeno se determinó mediante un ensayo cuantitativo funcional según el método de Clauss. Los tiempos de coagulación se establecieron mediante un analizador automático integral multiparamétrico para pruebas cronométricas y cromogénicas. Se realizó la medición de la testosterona total mediante la técnica de radioinmunoensayo (Spectria[®], Orion Diagnostica, Finlandia), con coeficientes de variación inter e intraensayo inferiores al 10%, mientras que el valor de la testosterona libre fue hallada utilizando los valores de concentración de la testosterona total y de la hormona globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG). La hormona luteinizante (LH), la hormona folículo estimulante (FSH) y el estradiol se realizaron mediante la técnica de inmunoquimioluminiscencia (Immunate 2000[®], Siemens Healthcare Diagnostics Inc, Gwynedd, UK) según lo descrito previamente³⁶⁸.

Inmunoensayos

Para la detección de los biomarcadores de inflamación sistémica y disfunción endotelial se realizaron ensayos inmunoabsorbentes ligados a enzimas (ELISAs) ultrasensibles de tipo sándwich en fase sólida. La IL-1beta (IL-1 beta ELISA Kit[®]), presentaba un límite de detección inferior de 0.3 pg/ml y variabilidades intra e inter-analíticas de 5,1% y 8,6%. La IL-6 (IL-6 High Sensibility ELISA kit[®]) presentaba una sensibilidad del ensayo de 0,03 pg/ml y las variabilidades intra e inter-analíticas de 4,9%

y 6,0%. La sensibilidad del ensayo para la detección del TNF-alfa fue de 2,3 pg/ml y las variabilidades intra e inter-analíticas de 6% y 7,4%.

En el caso del PAI-1 (Human PAI 1 ELISA kit®), la sensibilidad del ensayo fue de 29 pg/ml y las variabilidades intra e inter-analíticas fueron de 5% y 4,7%. Las concentraciones de ICAM-1 (Human ICAM-1 ELISA kit®) presentaban un límite inferior de detección de 2,2 ng/ml y sus variabilidades intra e inter-analíticas eran de 4% y 7,7%.

Todos los kits utilizados pertenecían al laboratorio Thermofisher Scientific, (BenderMedSystems GmbH, Campus Vienna Biocenter 2, Vienna, Austria).

Técnicas quirúrgicas

- ***Técnica quirúrgica gastrectomía vertical laparoscópica***

Bajo anestesia general, se coloca al paciente en la posición de Lloyd-Davis con el cirujano principal situado entre sus piernas y los cirujanos ayudantes. Tras la realización del neumoperitoneo con aguja de Veres, de 15 centímetros (cm) de longitud, a una presión de 10-12 milímetros (mm) de Hg, se insertan los trócares: 11 mm. supraumbilical, 12 mm. en mesogastrio derecho, 12 mm. en mesogastrio izquierdo, 5 mm. en epigastrio y 5 mm. en hipocondrio izquierdo. Según la técnica estándar, en primer lugar, se procede a la identificación del pilar izquierdo diafragmático y crura diafragmática; se procede, a continuación, a la liberación del ángulo de Hiss y posteriormente se realiza la liberación quirúrgica del estómago (gastrolisis) y apertura de la transcavidad de los epiplones, seguida de la gastrolisis del cuerpo-antro diafragmático en dirección prepilórica. A continuación, se inicia la sección gástrica a unos 3-4 cms. del píloro con colocación de sonda de Fouché de calibre 32 French. La sección gástrica se realiza con endograpadora lineal (Ethicon™ Series) protegida con Peri-Strip Dry®, continuándose hasta la unión gastroesofágica, asegurando la hiperextensión del fundus gástrico. Se procede a la retirada de la sonda de Fouché hasta 2 centímetros previos al cardias y se comprueba, mediante la instilación de 100 ml de suero salino fisiológico y azul de metileno, la estanqueidad de la línea de grapas. Por último, se separa la pieza quirúrgica por trocar del mesogastrio izquierdo y tras ella, se extraen la totalidad de trócares.

- ***Técnica quirúrgica bypass gástrico laparoscópico***

La posición del paciente, la realización del neumoperitoneo y la disposición de los trócares, es la misma que la descrita previamente para la técnica de SG.

Inicialmente, se realiza el reservorio gástrico mediante la sección horizontal de la cámara gástrica con endograpadora lineal (Ethicon™ Series) a una distancia de unos 5 cm. de la unión gastroesofágica, completándola con una sección vertical utilizando como tutor la sonda Fouché de calibre 32 French, para conseguir, de esta manera, un reservorio gástrico de unos 30 ml. de capacidad. Previa identificación del ángulo de Treitz, se confecciona la anastomosis gastroentérica mediante anastomosis mecánica con endograpadora (cara posterior) y manual con sutura continua (cara anterior) entre el

reservorio gástrico y el asa alimentaria (80 a 180 cms. dependiendo de si es *bypass* largo o corto). La anastomosis gastroyeyunal es el gesto más determinante de la evolución postoperatoria precoz. Hay que lograr un calibre adecuado, ya que si la anastomosis es amplia puede justificar una pérdida de peso insuficiente, y si es estrecha, impedir una ingesta normal. Finalmente, se completa la anastomosis yeyuno-yeyunal lateral con la misma técnica que la gastroyeyunal y con una longitud del asa biliopancreática de 80-100 cms. Finalmente, se realiza la prueba de estanqueidad con azul de metileno y suero salino fisiológico de la misma manera que en el SG.

Medida del grosor de la íntima media carotídea (C-IMT)

En primer lugar, se descartó la existencia de arteriopatía carotídea que pudiera artefactar la medición. La colocación del paciente fue la misma que se utilizó para medir posteriormente el valor del C-IMT: paciente en decúbito supino con la cabeza dirigida hacia el lado derecho y ligeramente elevada. Inmediatamente después y tras obtener en el monitor un corte longitudinal, se midió la distancia existente, entre la interfase luz-íntima y la interfase media-adventicia, en la pared posterior de la arteria, a un 1 cm. de la bifurcación de la arteria carótida común. Las medidas fueron realizadas en modo B. Se realizaron tres mediciones a cada arteria carótida y se consideró como medida final la media aritmética de las seis medidas obtenidas.

En todos los casos, la medición del grosor de la íntima media carotídeo fue realizada por el Doctor Álvaro Osorio Ruiz, facultativo especialista de área en el Servicio de Angiología y Cirugía Vascular del Hospital Universitario "Ramón y Cajal", que fue ciego respecto al tratamiento seguido por los varones incluidos en el estudio. El estudio se realizó mediante un ecógrafo doppler modelo Toshiba Nemio® (Toshiba Corporation, Otawarashi, Japan) con sonda lineal y multifrecuencia (8-12 Mhz). El coeficiente de variación intra-observador de la medida del C-IMT fue del 9,7% para el investigador que realizó las mediciones, similar a la cifra ya publicada en nuestro centro hospitalario ³⁶⁹.

Análisis estadístico

Los datos se expresan como media \pm derivación estándar (SD) en el caso de las variables continuas, y como porcentaje en el caso de las variables cualitativas.

Al igual que en estudios previos ³⁷⁰, se llevó a cabo un análisis *a priori* de potencia estadística utilizando el software Ene 3,0. Un diseño incluyendo 17 pacientes tendría una potencia estadística de 0,8 atendiendo a la detección de diferencias en el grosor carotídeo iguales o mayores a 0,1 mm en pacientes sometidos a técnicas quirúrgicas distintas. Como se ha comunicado previamente ²²¹, la detección de un aumento en el grosor carotídeo de 0,1 mm se asocia a un RR de 1,18 (IC 95% 1,16-1,21) para ictus, y de 1,15 (IC 95% 1,12- 1,17) para sufrir IAM.

Se comprobó la distribución normal de todas las variables (análisis de Kolmogorov-Smirnov). Aquellas que no la presentaban, se transformaron de forma logarítmica antes de realizar el análisis utilizando pruebas paramétricas. Si a pesar de

haber hecho la transformación logarítmica, la variable seguía sin mostrar una distribución normal, se analizó utilizando test no paramétricos.

Posteriormente, se realizó un análisis de la varianza (ANOVA) seguido del test de Tukey para comparar las medias de la variable de respuesta en los tres grupos de pacientes. En el caso de las variables con una distribución no normal, se realizó el test de Kruskal-Wallis seguido del test de Wilcoxon. Para la evaluación de las variables cualitativas se usó el test χ^2 seguido del test de Fisher.

Se empleó el test de medidas repetidas GLM (modelo lineal generalizado) para relacionar las variables continuas, en el momento basal y a los 180 días de la cirugía en el grupo intervención y del inicio del tratamiento médico en los controles. Para ello se introdujo como "factores inter-sujetos" los grupos intervención y los controles.

La correlación bivalente fue utilizada para constatar la asociación entre dos variables con distribución normal, empleando en este caso el coeficiente de correlación de Pearson; por el contrario, para las variables con una distribución no normal se empleó el coeficiente de correlación de Spearman. La posible asociación existente entre determinadas variables dependientes y su interacción en el descenso del C-IMT fue analizada con regresión múltiple.

El nivel de significación estadística se estableció para un valor de $p < 0,05$. El conjunto del análisis estadístico fue llevado a cabo usando el software *Statistical Package for Social Sciences®*, *SPSS 22 for Mac* (SPSS Inc, Chicago, Illinois).

IV.-RESULTADOS

RESULTADOS

1. Población final del estudio

De un total de 63 pacientes varones con indicación de cirugía bariátrica evaluados en Consultas de Preanestesia o Endocrinología para ser intervenidos en los próximos 6-8 meses, 2 declinaron participar por considerar excesivo el número de pruebas que se debían realizar y 1 de ellos fue excluido por presentar enfermedad renal terminal. Los 60 pacientes restantes constituyeron el grupo de estudio. Los pacientes de los grupos intervención fueron incluidos en cada uno de los grupos quirúrgicos, en función del tipo de cirugía practicada en cada caso. La parte experimental del estudio comenzó en enero del año 2018 y finalizó en noviembre de ese mismo año. Los pacientes del grupo control eran candidatos igualmente a cirugía bariátrica y formaban parte de la lista de espera quirúrgica, aunque se encontraban en un momento inicial del estudio preoperatorio.

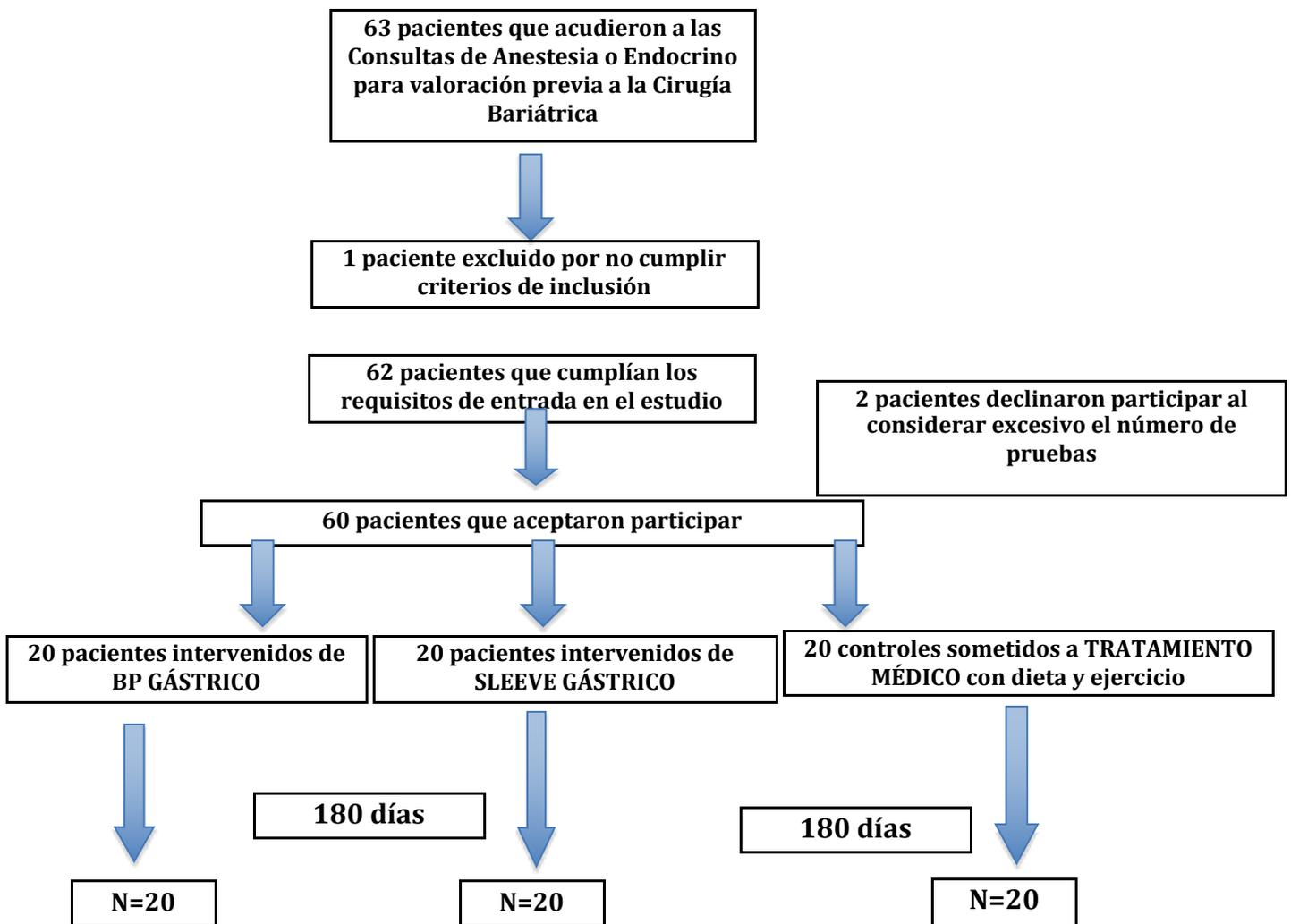


Figura 19. Organigrama del estudio.

- *Características de los pacientes del grupo intervención y de los controles*

Exploración física y parámetros metabólicos (Tabla 7)

La Tabla 7 resume las características antropométricas y los principales parámetros metabólicos de los tres grupos de pacientes, BP y SG (grupo intervención) y grupo control.

Todos los pacientes incluidos en el estudio presentaban una edad entre los 32 y los 63 años, si bien, el grupo BP presentaba una media de edad más elevada (51 ± 9) frente al grupo SG (46 ± 9) y al grupo control (48 ± 8), aunque sin existir diferencias significativas entre ellos ($p = 0,190$). Los tres grupos eran equiparables atendiendo a los valores de IMC: IMC de $45,0\pm 6,9$ (SG) y $43,7\pm 7,2$ (BP) en los grupos intervención frente al IMC de $44,0\pm 5,4$ del grupo control, sin existir igualmente, diferencias significativas entre ellos ($p = 0,799$). La circunferencia abdominal (medida en cm) y el exceso de peso (medida en kg), tampoco diferían entre los 3 grupos ($p = 0,750$ y $p = 0,739$ respectivamente), siendo la circunferencia abdominal de 140 ± 8 en el grupo SG, 141 ± 9 en el grupo BP y de 139 ± 8 en el grupo control. Los valores del exceso de peso encontrados fueron de $61,6\pm 21,2$ en el grupo SG, de $56,7\pm 20,8$ en el grupo BP y de $59,4\pm 17,4$ en el grupo control.

Atendiendo a los parámetros metabólicos, los pacientes del grupo intervención presentaron cifras ligeramente más bajas de insulinemia: 19 ± 9 en el grupo SG y 21 ± 14 en el grupo BP, frente a los 30 ± 16 de los pacientes del grupo control, existiendo en este caso diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,01$) e, igualmente, presentaban cifras más bajas de resistencia a insulina: $5,1\pm 3,1$ en el grupo SG, $6,4\pm 5,7$ en el grupo BP frente a los $9,5\pm 8,0$ del grupo control, con $p = 0,034$. Además, los pacientes del grupo BP presentaron cifras más bajas de colesterol que los pacientes de los otros dos grupos ($p = 0,001$). Tal y como está reflejado posteriormente, los pacientes del grupo BP presentaban un tratamiento médico con estatinas más agresivo, posiblemente es la causa de que presentasen cifras más controladas de colesterol.

	CONTROLES (n=20)	SG (n=20)	BP (n=20)	Sig,
Edad (años)	48± 8	46± 9	51± 9	0,190
IMC (Kg/m²)	44,0 ± 5,4	45,0±6.9	43,7±7,2	0,799
Exceso de peso (kg)	59,4 ±17,4	61,6±21,2	56,7±20,8	0,739
Circunferencia de cintura (cm)	139±8	140±8	141±9	0,750
Tensión arterial sistólica (mm Hg)	145±16	141±17	144±16	0,817
Tensión arterial diastólica (mm Hg)	87±9	85±11	87±11	0,794
Glucemia (mg/dl)	119±42	107,2±33,9	128,5±60,0	0,463
Insulinemia (µU/mL)	30±16	19±9*	21±14*	0,021
HOMAIR	9,5±8,0	5,1±3,1*	6,4±5,7*	0,034
Colesterol total (mg/dL)	189±29	183±48	159±49	0,068
HDL-colesterol (mg/dL)	43±17	40±6	39±9	0,610
LDL-colesterol (mg/dL)	116±31	117±36	82±29*†	0,001
Triglicéridos (mg/dL)	128±69	154±100	270±48	0,389
Ácido úrico (mg/dL)	6,9±1,4	6,9±1,2	9,8±15,6	0,593

Tabla 7. Exploración física y parámetros metabólicos en grupos intervención y control. Datos expresados como media±DS. *SG*, gastrectomía vertical; *BP*, *bypass* gástrico; *IMC*, índice de masa corporal; *HOMAIR*, modelo homeostático de evaluación de la resistencia a insulina.

* $p < 0,05$ vs controles

† $p < 0,05$ vs *sleeve*

Perfil hormonal (Tabla 8)

Considerando la determinación hormonal, 8 pacientes (40%) del grupo control, 13 pacientes (65%) del grupo SG y 10 pacientes (50%) del grupo BP, tuvieron bajos niveles de testosterona total (< 300 ng/dl) y/o testosterona libre (< 225 pMol/L) y fueron diagnosticados de hipogonadismo asociado a obesidad ($\chi^2=2,536$ y $p=0,281$), con una prevalencia total de 51,7% considerando los 60 pacientes del estudio, sin que existieran diferencias significativas entre los tres grupos.

	CONTROLES (n=20)	SG (n=20)	BP (n=20)	Sig,
LH (mUI/mL)	3,12±1,4	3,0±1,84	4,1±2,4	0,784
FSH (mUI/mL)	4,1±2,63	4,0±2,6	4,8±3,4	0,251
Testosterona Total (ng/dL)	355±149	346±219	349±120	0,761
SHBG (µm/dL)	30,3±10,6	23,7±13,5	31,9±15,4	0,088
Testosterona Libre (pMol/L)	262±103	250±108	249±76	0,906

Tabla 8. Perfil androgénico de los varones incluidos en el estudio. Datos expresados como media±DS. *LH*, hormona luteinizante; *FSH*, hormona folículo estimulante; *SHBG*, globulina fijadora de hormonas sexuales.

Comorbilidades asociadas (Tabla 9)

Atendiendo a las comorbilidades, únicamente encontramos diferencias significativas en el apartado de la hipertensión, con un 90% de pacientes pertenecientes al grupo BP que habían sido diagnosticados de esta dolencia previamente; podemos decir, por lo tanto, que los dos grupos intervención y el grupo control eran homogéneos considerando las comorbilidades, si bien la falta de aleatorización justificaría el hecho de que esta distribución no fuera exacta. A pesar de ello, el riesgo cardiovascular medido con el índice de riesgo SCORE (riesgo de muerte de causa cardiovascular a 10 años) fue similar en los tres grupos:

-Bajo (0-2%): 12 pacientes pertenecientes al grupo BP, 14 pacientes del grupo SG y 13 pacientes del grupo control.

-Medio (3-5%): 5 pacientes en cada grupo.

-Alto (5-9%): 3 pacientes pertenecientes al grupo BP, 1 paciente del grupo SG y 2 pacientes del grupo control.

El número de pacientes pertenecientes a cada grupo que tomaban medicación en el momento basal está reflejado en el siguiente esquema:

	CONTROLES (n=20)	SG (n=20)	BP (n=20)
Anti-HTA	7	7	16
Estatinas	6	6	12
Hipoglucemiantes	7	6	8

	CONTROLES (n=20)	SG (n=20)	BP (n=20)	Sig,
SCORE (%)	2,1±1,5	2,0±1,3	2,9±2,5	0,198
Diabetes Mellitus	8 (40%)	6 (30%)	10 (50%)	0,35
Hipertensión	10 (50%)	10 (50%)	18 (90%)* †	0,010
Dislipemia	10 (50%)	8 (40%)	14 (70%)	0,153
Fumadores	6 (30%)	5 (25%)	6 (30%)	0,921
Cardiopatía isquémica	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)	0,362
ACVA/ictus	1 (5%)	2 (10%)	0 (0%)	0,349
NAFLD	6 (30%)	8 (40%)	7 (35%)	0,803
Ingesta regular de alcohol	6 (30%)	3 (15%)	6 (30%)	0,449
Gota	4 (20%)	3 (15%)	4 (20%)	0,895
CPAP	9 (45%)	6 (30%)	13 (65%)	0,325
EPOC	1 (5%)	1 (5%)	1 (5%)	1,000
Hipogonadismo asociado a obesidad	8 (40%)	13 (65%)	10 (50%)	0,281

Tabla 9. Comorbilidades presentadas en grupos intervención y controles. Datos expresados como media±DS. *SCORE*, escala europea de estimación del riesgo cardiovascular (%) a los 10 años. *NAFLD*, enfermedad del hígado graso no alcohólico; *CPAP*, presión positiva continua en la vía aérea; *EPOC*, enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

* $p < 0,05$ vs controles

† $p < 0,05$ vs *sleeve*

Parámetros de inflamación sistémica y disfunción endotelial (Tabla 10)

Los valores basales de los marcadores de inflamación se encuentran representados en la Tabla 10. A pesar de haber realizado las determinaciones de TNF- α y de IL-1beta, los valores obtenidos fueron indetectables o no valorables, en más de la mitad de los pacientes de los tres grupos, por lo que se decidió no incluirlos dentro del análisis estadístico.

Los valores basales de las determinaciones del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1), interleucina 6 (IL-6), molécula de adhesión intercelular (ICAM-1) y proteína C reactiva (PCR) obtenidos en los tres grupos de pacientes fueron similares, sin encontrarse diferencias significativas entre los tres grupos en ninguna de las determinaciones.

	CONTROLES (n=20)	SG (n=20)	BP (n=20)	Sig,
Inhibidor del activador del plasminógeno (PAI) (pg/ml)	206,2 \pm 82,3	198,52 \pm 80,7	200,2 \pm 56,6	0,942
Molécula de adhesión intercelular (ICAM-1) (pg/ml)	352,0 \pm 61,3	361,8 \pm 102,1	365,5 \pm 106,7	0,979
IL-6 (pg/ml)	3,4 \pm 2,0	2,9 \pm 1,6	3,9 \pm 3,6	0,788
PCR (mg/dL) (pg/ml)	9,2 \pm 7,5	5,3 \pm 4,0	6,6 \pm 3,9	0,228
Fibrinógeno (mg/dL)	470 \pm 124,2	461,4 \pm 133,6	437,4 \pm 139,0	0,723

Tabla 10. Valores de los marcadores de inflamación sistémica y disfunción endotelial basales en grupos intervención y controles. Datos expresados como media \pm DS. *IL-6*, interleucina 6; *PCR*, proteína C reactiva.

Parámetros ecográficos (Tabla 11)

Los valores basales del índice C-IMT medidos ecográficamente no presentaron diferencias entre ambos grupos intervención y el grupo control.

	CONTROLES (n=20)	SG (n=20)	BP (n=20)	Sig,
Carótida IMT(mm)	0,66 \pm 0,10	0,65 \pm 0,11	0,66 \pm 0,13	0,988

Tabla 11. Valores del C-IMT basales en grupos intervención y control. Datos expresados como media \pm DS. *Carótida IMT*, índice media carotídeo.

Considerando la existencia de hipogonadismo asociado a la obesidad, tampoco encontramos diferencias entre los varones que presentaban hipogonadismo, definido como la presencia de cifras de testosterona total < a 300 y/o testosterona libre < 225, frente a los que presentaban cifras normales de estas hormonas en cuanto a las cifras de C-IMT (0,68±0,11 vs, 0,64±0,12 mm respectivamente, t=1,554, p=0,126).

	Varones con hipogonadismo asociado a obesidad (n=31)	Varones sin hipogonadismo asociado a obesidad (n=27)	Sig,
Carótida IMT(mm)	0,65±0,11	0,66±0,13	0,126

Tabla 12. Valores del C-IMT basales en grupos de pacientes con hipogonadismo y sin él. Datos expresados como media±DS. Carótida IMT, índice media carotídeo.

2. Cambios observados 180 días después del tratamiento

2.1-Objetivo primario: Cambios en el índice íntima media-carotídeo (Figura 20)

La existencia de cambios en el índice íntima-media carotídeo era el objetivo principal del estudio. Se encontró una reducción significativa ($p < 0,001$) del C-IMT a los 6 meses de la cirugía en los dos grupos de pacientes intervenidos, sin encontrarse diferencias entre las dos técnicas quirúrgicas, SG y BP.

En la figura 16 están representados los valores de los cambios de C-IMT y las diferencias encontradas entre los grupos quirúrgicos y los controles: Lambda de Wilks=0,745, $p < 0,001$ para la interacción entre grupos, siendo $p = 0,001$ para el grupo BPG vs. controles, $p = 0,001$ para el grupo SG vs. controles y $p = 1,0$ para BP vs. SG.

Por el contrario, teniendo en cuenta la presencia de hipogonadismo asociado a la obesidad, no se encontraron diferencias entre los valores del C-IMT en los pacientes diagnosticados frente a los pacientes con cifras hormonales dentro de la normalidad (Lambda de Wilks=0,999 con un valor de p para la interacción entre grupos de 0,802).

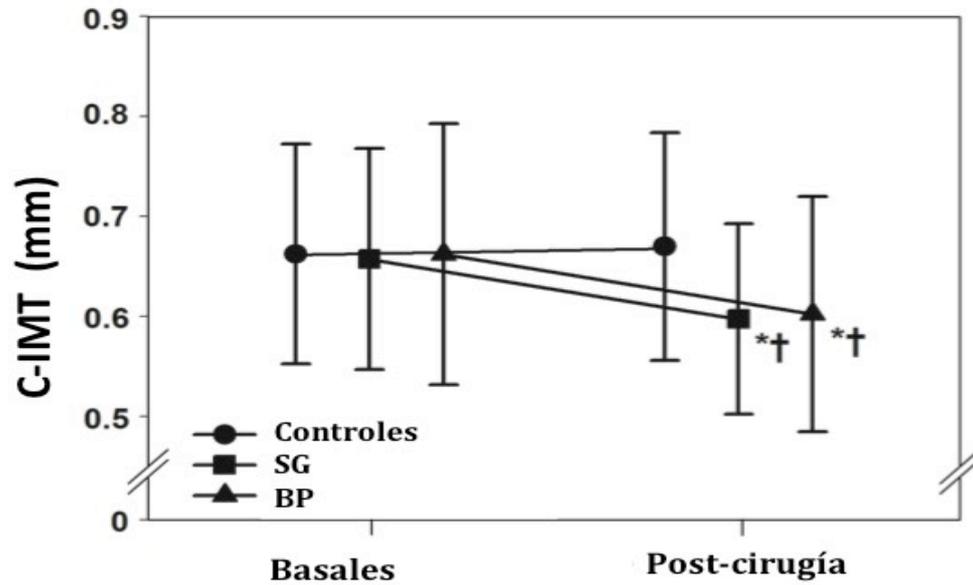


Figura 20. Cambios en el grosor de C-IMT trascurridos 180 días desde el tratamiento. Los Datos representados corresponden a media \pm DS.

Los valores de C-IMT (mm) correspondientes a los tres grupos son:

Controles $+0,008 \pm 0,047$, SG $-0,060 \pm 0,070$ y BP $-0,060 \pm 0,048$.

* $p < 0,05$ vs basales

† $p < 0,05$ vs controles

2.2 Objetivos secundarios

Cambios en la exploración física y parámetros metabólicos (Tabla 13)

	DIFERENCIAS ANTES-DESPUÉS			
	CONTROLES (n=20)	SG (n=20)	BP (n= 20)	p para la interacción
Pérdida de peso total (Kg)	2,5±8,6	-36,8±19,8 *†	-36,8±12,5*†	< 0,001
Exceso de pérdida de peso (kg)	3,7±14,1	-57,4±18,2*†	-69,4±26,2 *†	< 0,001
IMC (Kg/m ²)	1,0±2,9	-10,9±4,5 *†	-12,0±4,6 *†	< 0,001
Tensión arterial sistólica (mm Hg)	6±14	-11±16 *†	-15±23 *†	0,001
Tensión arterial diastólica (mm Hg)	2±8	-4±11†	-10±16 *†	0,007
Glucemia (mg/dl)	8±18	-10±26 †	-29±49 *†	0,004
Insulinemia (μU/mL)	-3±13	-9±8 *†	-14±12 *†	0,017
HOMAIR	5,6±24,4	-2,7±3,1	-3,3±8,0	0,018
Colesterol total (mg/dL)	2±1	-4±36	-18±44	0,228
HDL-colesterol (mg/dL)	-4±9	5±9 *†	9±11 *†	<0,001
LDL-colesterol (mg/dL)	9±32	-4±27	-9±39	0,223
Triglicéridos (mg/dL)	4±49	-50±97*	-178±461	0,108
Ácido úrico (mg/dL)	-0,9±0,6	-0,8±1,2	-4,2±15,5	0,311
SCORE (%)	0,15±0,67	-0,25±0,55*	-1,1±1,6*†‡	0,003

Tabla 13. Cambios tras 180 días de tratamiento en los grupos intervención y control. Datos expresados como media±DS.

* p < 0,05 vs basal

† p < 0,05 vs controles

‡ p < 0,05 vs sleeve

Como se esperaba, existió una pérdida de peso importante y significativa en ambos grupos intervención, que se tradujo en un descenso significativo en el IMC en ambos grupos quirúrgicos, frente al grupo control que, por el contrario, experimentó un aumento del IMC en los 6 meses de duración del estudio. La presión arterial, la insulinemia, la glucosa en ayunas y el índice de resistencia a insulina (HOMAIR) disminuyeron en los seis meses, tras BP y SG, comparados con el grupo control, sin existir diferencias significativas entre ambos grupos intervención. El colesterol HDL aumentó en ambos grupos BP y SG tras cirugía, sin existir nuevamente diferencias significativas entre ambos.

Cambios en el perfil hormonal tras 180 días de tratamiento (Tabla 14)

Los pacientes de ambos grupos intervención (BP y SG), experimentaron una mejoría en las cifras de andrógenos circulantes, existiendo en ambas diferencias significativas respecto al grupo control. A su vez, también se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos quirúrgicos en cuanto a las cifras de testosterona libre y SHBG, con cifras más altas en el grupo BP.

Atendiendo a la recuperación del hipogonadismo, de los 13 pacientes del grupo SG diagnosticados de MOSH, alcanzaron cifras normales de hormonas sexuales 9 pacientes (70%), mientras que, en el grupo BP existió una recuperación de los 10 pacientes (100%) diagnosticados previamente. En el grupo control se encontró 1 paciente más (5%) que cumplía criterios de MOSH transcurridos 180 días de tratamiento médico.

VARIABLE	DIFERENCIAS ANTES-DESPUÉS			p para la interacción
	CONTROLES (n=20)	SG (n=20)	BP (n=20)	
Testosterona Total (ng/dL)	-14 ± 103	+63 ± 212*†	+275 ± 113*‡	< 0,001
SHBG (µm/dL)	+2,2 ± 7,1	+13,0 ± 9,2*†	+26,1 ± 18,4*‡	< 0,001
Testosterona Libre (pMol/L)	-29 ± 77	+20 ± 73*†	+90 ± 89*‡	< 0,001
FSH (mUI/mL)	+0,2 ± 0,8	+0,9 ± 1,7*	+0,91 ± 2,2	0,266
LH (mUI/mL)	-0,1 ± 1,2	-1,4 ± 0,3	1,1 ± 2,8	0,174

Tabla 14. Cambios en el perfil hormonal androgénico tras 180 días de tratamiento en los grupos intervención y control. Datos expresados como media±DS. LH, hormona luteinizante; FSH, hormona folículo estimulante; SHBG, globulina fijadora de hormonas sexuales.

* p < 0,05 vs basales

† p < 0,05 vs controles

‡ p < 0,05 vs sleeve

Cambios en los marcadores de inflamación sistémica y de disfunción endotelial (Tabla 15)

Los cambios encontrados en los marcadores de inflamación sistémica y disfunción endotelial se encuentran representados en la Tabla 15.

Se encontraron diferencias en las determinaciones del PAI-1 antes y después de la cirugía (p=0,004 en el grupo SG y p=0,022 en el grupo BP), y de ambos grupos intervención con el grupo control (p=0,001 en ambos casos) si bien, no aparecieron diferencias entre los dos grupos quirúrgicos.

Existieron igualmente diferencias en las determinaciones de ICAM-1 antes y después de la cirugía en ambos grupos intervención (p=0,001 en el grupo SG y p=0,045 en el grupo BP) y únicamente del grupo SG con el grupo control (p=0,043), no así con el BP.

Atendiendo a la PCR, se manifestaron también diferencias antes y después de la cirugía (en el grupo SG con p=0,030 y en el grupo BP, la p fue < de 0,001), así como de ambos grupos intervención con el grupo control (p=0,027 en SG y p<0,001 en BP) (Figura 19).

Respecto a la IL-6, no se encontraron diferencias antes-después en ninguno de los grupos y tampoco se detectaron diferencias entre los grupos intervención y el control.

VARIABLE	DIFERENCIAS ANTES-DESPUÉS			
	CONTROLES (n=20)	SG (n=20)	BP (n=20)	p para la interacción
Inhibidor del activador del plasminógeno (PAI) (pg/ml)	+38±57,1*	-47,0 ±63,7 *†	-38,3 ± 68,6*†	0,007
IL-6 (pg/ml)	+0.3 ± 1.5	-0.11 ± 2.4	+0.3 ± 2.3	0,771
Molécula de adhesión intercelular (ICAM-1) (pg/ml)	+7,6 ± 92,1	-51,4 ±56,4 *†	-31,9 ±66,2*	0,041
Fibrinógeno (mg/dL)	+0,3 ± 1,5	-0,11 ± 2,4	+0,3 ± 2,3	0,771
PCR (mg/dL)	+2,45 ± 8,59	-1,90 ± 3,63 *†	-3,41 ± 3,49 *†	0,006

Tabla 15. Cambios en los valores de los marcadores de inflamación sistémica y disfunción endotelial tras el tratamiento en grupos intervención y controles. Los datos representados corresponden a media ± DS.

* p < 0,05 vs valor basal

† p < 0,05 vs controles

‡ p < 0,05 vs sleeve

3. Relaciones entre las distintas variables del estudio tras 180 días de tratamiento

3.1 Análisis de correlaciones bivariadas

Correlación de C-IMT con el IMC, parámetros metabólicos y hormonales (Tabla 16)

Las correlaciones significativas de los cambios en las medidas del grosor íntima media carotídeo con todas las variables se muestran en la siguiente tabla. Además de los cambios esperados en IMC, presión arterial, colesterol-HDL y PCR, existe igualmente correlación con las cifras de glucemia en ayunas e insulina atendiendo al descenso en los valores de C-IMT. Además, se encontró una relación de correlación inversa entre los valores de testosterona total, SHBG y testosterona libre con el descenso de C-IMT tras la cirugía.

VARIABLES	Δ Grosor íntima-media carotídeo	
	Coefficiente de correlación	Significación estadística p
ΔIMC	0,486	< 0,001
ΔPAS	0,328	0,010
ΔPAD	0,349	0,006
Δ Glucemia en ayunas	0,417	0,001
Δ Insulinemia	0,369	0,004
Δ HOMAIR	0,422	0,001
Δ Colesterol HDL	-0,290	0,025
ΔTestosterona Total	-0,428	0,010
ΔSHBG	-0,347	0,007
ΔTestosterona Libre	-0,269	0,038

Tabla 16. Correlación bivalente de Δ C-IMT con parámetros metabólicos y hormonales.

Correlación de C-IMT con los parámetros de inflamación sistémica y disfunción endotelial (Tabla 17)

Existe una correlación positiva del PAI-1 ($\rho=0,380$) y de la PCR ($\rho=0,317$) con el C-IMT, en ambos casos esta correlación es, además, significativa.

VARIABLES	Δ C-IMT	
	Coefficiente correlación	Significación estadística p
Δ PAI	0,380	0,003
Δ IL6	-0,170	0,194
Δ ICAM	0,164	0,212
Δ PCR	0,317	0,014

Tabla 17. Correlación bivalente de Δ C-IMT con los parámetros de inflamación sistémica y disfunción endotelial.

Correlación entre los parámetros de inflamación sistémica, disfunción endotelial y perfil hormonal (Tablas 18 y 19)

Atendiendo a los parámetros de inflamación sistémica y disfunción endotelial encontramos que, entre el PAI-1 y el IMC existe una correlación positiva ($\rho=0,522$) y significativa ($p < 0,001$); de la misma forma, que existe entre el PAI-1 y las hormonas testosterona total, libre y SHBG, correlación también marcada ($\rho=-0,468$) y significativa ($p < 0,001$).

A su vez, la relación de correlación de la PCR con el IMC es positiva ($\rho=0,417$) y significativa ($p=0,001$) e inversa con las concentraciones de testosterona total ($\rho=-0,238$ con $p < 0,001$) y SHBG ($\rho=-0,468$ con $p=0,001$).

VARIABLES	Δ PAI	
	Coefficiente de correlación	Significación estadística p
Δ IMC	0,522	< 0,001
Δ IL6	-0,149	0,476
Δ ICAM-1	0,247	0,058
Δ PCR	0,079	0,555
Δ Testosterona Total	-0,238	0,067
Δ SHBG	-0,468	<0,001
Δ Testosterona Libre	-0,207	0,112

Tabla 18. Correlación bivariante de Δ PAI con el resto de marcadores inflamatorios y hormonas sexuales.

VARIABLES	Δ PCR	
	Coefficiente de correlación	Significación estadística p
Δ IMC	0,417	0,001
Δ IL6	0,187	0,153
Δ ICAM-1	0,139	0,289
Δ Testosterona Total	-0,231	0,002
Δ SHBG	-0,468	<0,001
Δ Testosterona Libre	-0,231	0,075

Tabla 19. Correlación bivariante de Δ PCR con el resto de marcadores inflamatorios y hormonas sexuales.

3.2 Análisis de regresión lineal múltiple

Modelo 1: asociación de C-IMT con factores de riesgo cardiovascular clásicos y hormonas sexuales

El análisis de regresión lineal múltiple demostró que, únicamente, el descenso del IMC ($\beta=0,378$, $p=0,003$) se asoció con el descenso del C-IMT ($R^2=0,245$, $F=9,229$, $p=0,001$). El modelo se realizó introduciendo, además del IMC, otros factores de riesgo cardiovascular clásicos como la tensión arterial sistólica y la diastólica, el colesterol HDL, la glucemia y la insulinemia. Unidos a ellos, incluimos, además, la testosterona libre (se encontró colinealidad cuando se introdujo en el modelo la testosterona total y la SHBG). Al sustituir el IMC por las variables exceso de peso y por la pérdida de peso total, los resultados no diferían de los previos.

Modelo 2: asociación de C-IMT con parámetros de inflamación y disfunción endotelial

El análisis de regresión practicado para estudiar la relación entre el C-IMT y los parámetros inflamatorios medidos en nuestro estudio (PAI-1, ICAM-1, IL-6 y PCR) demostró que el descenso en el PAI-1 ($\beta=-0,371$, $p=0,090$) y en la PCR ($\beta= -0,722$, $p=0,04$) se asociaron con el descenso del C-IMT ($R^2= 0,574$, $F=7,405$, $p=0,009$). Además de incluir los parámetros inflamatorios en este segundo modelo de análisis, se incluyó también el IMC sin que se encontrara asociación en este modelo con el C-IMT.

Modelo 3: asociación de C-IMT con factores de riesgo cardiovascular clásicos y no clásicos

El análisis realizado incluyendo ambos tipos de factores de riesgo cardiovascular: los clásicos y los *no clásicos*, objetivó que la disminución del valor del C-IMT ($R^2=0,586$, $F=7,776$ y $p=0,008$) se asociaba únicamente con los factores de riesgo *no clásicos*: el descenso en los valores de la PCR ($\beta=-0,751$, $p< 0,001$) y el descenso en los valores del PAI-1 ($\beta=-0,375$, $p=0,032$). Como factores de riesgo cardiovascular clásicos en el modelo se introdujeron el IMC, tensión arterial sistólica, colesterol HDL, glucemia e insulinemia.

V.-DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

1. Cumplimiento de los objetivos

Objetivos 1 y 2: Estudiar las variaciones del índice íntima-media carotídeo (C-IMT) en un grupo de varones con obesidad grave tras someterse a las dos técnicas más frecuentes de cirugía bariátrica (bypass gástrico y gastrectomía vertical) frente a un grupo control de varones con obesidad grave tratados mediante dieta y ejercicio físico. Estudiar si existen diferencias entre ambas técnicas quirúrgicas.

Tal y como se comentó en la Introducción de la presente Tesis Doctoral, la aterosclerosis puede considerarse el origen más frecuente de enfermedad cardiaca a nivel universal ³⁷¹. La infiltración precoz de la capa subíntima arterial, llevada a cabo por lípidos y células inflamatorias, supone la primera etapa de su formación. Íntimamente relacionado con ello, se produce una inflamación de la pared arterial que se mantiene de forma crónica en el tiempo. El resultado final de ambos procesos es un engrosamiento heterogéneo de la pared de la arteria, formando la placa de ateroma que es susceptible de complicarse y producir eventos cardiovasculares ³⁷². La incidencia de enfermedad cardiovascular está aumentada de forma significativa en individuos obesos en comparación con personas de peso normal ³⁷³. Por tanto, en estos pacientes de riesgo cardiovascular elevado, es crucial la utilización de estrategias de detección precoz que nos permitan evaluar el riesgo de forma adecuada; podríamos, de esta forma, iniciar una terapia efectiva y con antelación suficiente, cuyo objetivo último sería el descenso del potencial riesgo de sufrir una enfermedad CV.

Sumada a la importancia que presentan los FRCV clásicos, la medición del C-IMT puede considerarse un marcador útil y precoz de aterosclerosis; Lorenz et al. ²¹⁹ estimaron que, un aumento de 0,1 mm en el valor del C-IMT supondría una elevación del riesgo de sufrir futuros eventos CV de 10-15% y de 13-18% de padecer posibles eventos cerebrovasculares.

Unido a ello, y tal y como ya hemos comentado en la Introducción, podemos considerar la cirugía bariátrica como el tratamiento más eficaz frente a la obesidad grave; consigue, en un alto porcentaje de pacientes, mantener la pérdida de peso lograda a largo plazo, mejora e incluso puede llegar a solucionar, las comorbilidades asociadas a la obesidad y, como consecuencia de todo ello, aumenta la supervivencia ^{271,374}.

Un gran número de estudios han puesto de manifiesto la mejoría en el valor del C-IMT tras la cirugía bariátrica, utilizando técnicas quirúrgicas diferentes. Por ejemplo, en uno de los primeros estudios publicados relacionando C-IMT y cirugía bariátrica, Karason et al. ³⁷⁵ demostraron una reducción del valor del C-IMT (0,024 mm/año frente a 0,068 mm/año) en pacientes intervenidos de una gastroplastia frente a un grupo control no intervenido. Igualmente, Sturm et al. ³⁷⁶ describieron una mejoría en el C-IMT de 0,03 mm a los 18 meses en pacientes a los que se les había colocado una banda gástrica ajustable, consiguiendo mantener ese descenso del C-IMT cinco años después de la intervención. Sarmiento et al. ³⁷⁷ demostraron un descenso en el C-IMT de 0,13 mm en 18 mujeres un año después de haberse sometido a una cirugía de BP. Además, se ha demostrado un descenso mayor en las cifras del C-IMT en pacientes con DM tipo II o intolerancia a la glucosa, como hicieron Lundby et al. ³⁷⁸, cuyo trabajo mostraba reducciones de 0,026 mm

de media en estos grupos de pacientes. Por otro lado, se han encontrado descensos en los valores del C-IMT más acusados, como los publicados por Habib et al.³⁷⁹, en un estudio prospectivo de 2 años de duración con 50 pacientes sometidos a cirugía de BP, demostrando una reducción en el C-IMT de 0,34 mm de media. Un descenso similar ha sido publicado por Saleh et al.³⁸⁰ en 47 pacientes sometidos a BP e igual que mostraron Marchesi et al.³⁸¹, en 22 mujeres 1 año tras la cirugía, encontrando descensos en el C-IMT entre 0,50-0,95 mm. Del mismo modo, cifras mayores en el descenso del C-IMT han sido descritas por Jonker et al. en un estudio³⁸³ realizado con un alto número de pacientes (n=166), demostrando una disminución en el C-IMT de media 0,040 mm 1 año tras la cirugía bariátrica (BP en la mayor parte de los casos). Igualmente, Altin et al.³⁸² encontraron una reducción de 0,07 mm en 105 pacientes (79 mujeres y 26 varones), 6 meses tras realizar un SG. Para terminar, un estudio recientemente publicado³⁸⁴ con 134 pacientes ha demostrado una mejoría en la estructura y funcionalidad vascular, midiendo varios parámetros, entre ellos el C-IMT, en un porcentaje entre el 25 y el 76% de pacientes 1 año después de la cirugía bariátrica.

Dos de los factores determinantes para la regresión del C-IMT, parecen ser, por un lado y directamente relacionado con ella, el valor basal previo, siendo la regresión mayor y más precoz en los pacientes que presentaban valores basales más altos³⁸⁵; y, por otro lado, la edad, estimándose un incremento fisiológico en el C-IMT de 0,013-0,015 mm al año²²¹.

Los resultados obtenidos en nuestro trabajo demuestran una reducción significativa del C-IMT ($-0,06 \pm 0,07$ en el grupo SG y $-0,06 \pm 0,048$ en el grupo BP), transcurridos 180 días de la cirugía bariátrica. Por el contrario, el tratamiento basado en dieta y ejercicio físico seguido por el grupo control, no demostró ningún efecto sobre el C-IMT. Estos resultados apoyan los previamente encontrados por nuestro Grupo de Investigación; en un primer trabajo³⁵⁹, en el que se evaluó el efecto de la cirugía bariátrica sobre una población exclusiva de mujeres, que al igual que la nuestra actual, presentaban un alto riesgo CV. La diferencia principal entre ambos trabajos, además del sexo de los pacientes, radica en el tiempo de seguimiento, siendo mayor en el estudio previo (365 días). Esta diferencia puede justificar que, el descenso en el C-IMT postcirugía encontrado por ellos, fuera mayor ($-0,11 \pm 0,10$ en el grupo SG y $-0,08 \pm 0,10$ en el grupo BP).

El valor del descenso del C-IMT encontrado por nosotros es muy similar al conseguido con otras intervenciones realizadas en pacientes con enfermedades metabólicas; por ejemplo, la administración de pravastatina a pacientes dislipémicos consiguió una menor progresión del IMT carotídeo comparado con placebo (0,0456 frente a 0,0295 mm)³⁸⁶. Igualmente, la administración de Olmesartán a 78 pacientes hipertensos seguidos durante dos años, resultó en una reducción del C-IMT de 0,09 mm³⁸⁷ y añadido a esto, se ha publicado una menor progresión del C-IMT frente a placebo ($-0,059$ mm) tras la administración de inhibidores de la Fosfodiesterasa III³⁸⁸. Sin embargo, aunque el descenso del valor del C-IMT fue similar al encontrado por nosotros, el tiempo necesario para lograrlo ha sido menor tras la cirugía bariátrica.

Por el contrario, han sido varios los estudios que han intentado demostrar la efectividad del tratamiento médico con dieta para lograr disminuir el C-IMT, sin éxito³⁸⁹⁻³⁹¹. Únicamente la combinación de una dieta hipocalórica altamente restrictiva junto a un programa intensivo y controlado de ejercicio físico logró conseguir una pérdida de peso similar a la conseguida tras la cirugía y de este modo, sí se objetivó un descenso significativo en los valores de C-IMT³⁹².

Hasta la fecha, han sido publicados numerosos ensayos clínicos aleatorizados y metaanálisis que demuestran la asociación entre la pérdida de peso conseguida tras la cirugía, y la mejoría de las comorbilidades asociadas a la obesidad y su mantenimiento a lo largo del tiempo ³⁹³⁻³⁹⁵.

Sin embargo, a día de hoy, son pocos los estudios publicados que han evaluado de forma conjunta la posible influencia de ambas técnicas quirúrgicas en la mejoría del C-IMT, tras la pérdida de peso experimentada por los pacientes: García et al. ³⁸⁵ realizaron un estudio incluyendo a 31 pacientes de ambos sexos, de los cuales 14 fueron sometidos a BP, 13 a SG y 4 no fueron operados y sirvieron como controles. Encontraron un descenso en el C-IMT de media 0,09 mm tras ambas cirugías, sin que existieran diferencias entre las dos técnicas, mientras que el C-IMT de los controles aumentó de 0,52 a 0,58. Sin embargo, Tschoner et al. ³⁹⁶ sí demostraron diferencias significativas, atendiendo al C-IMT, en 42 pacientes a los que se les realizó un BP frente a 10 pacientes a los que se les colocó una banda gástrica. Además, estas diferencias en el descenso del valor del C-IMT: 0,012 mm en el grupo de la banda gástrica frente a los 0,058 mm en el grupo BP, se mantenían a largo plazo tras la cirugía (5 años). En este caso, una de las razones para justificar estas diferencias, podría ser la mayor pérdida de peso experimentada por los pacientes del grupo BP y su mantenimiento en el tiempo. Lambert et al. ³⁹⁷ compararon BP frente a la derivación biliopancreática y a un grupo control, y mostraron un descenso similar de C-IMT en los dos grupos quirúrgicos (de 0,81 a 0,63 a los 12 meses postcirugía), con diferencias respecto al grupo control. En el estudio realizado en mujeres publicado previamente por nuestro grupo ³⁵⁹ tampoco se encontraron diferencias en el descenso de C-IMT entre ambas técnicas quirúrgicas a pesar de haber encontrado un descenso en el C-IMT significativo frente al grupo control al año tras la cirugía.

En la presente Tesis Doctoral, y a pesar de encontrar diferencias significativas entre ambos grupos, intervención y control, atendiendo al valor del descenso del C-IMT, no hemos objetivado diferencias entre ambas técnicas quirúrgicas, teniendo en cuenta dicho parámetro. Posiblemente, el hecho de que ambos grupos de pacientes intervenidos presentaran una pérdida de peso muy similar en el tiempo de duración del estudio, pudiera ser la razón principal de que no encontrásemos diferencias entre ambas técnicas. En los últimos 20 años, la cirugía bariátrica ha experimentado una marcada evolución y ha dado un paso adelante en los algoritmos de tratamiento de la obesidad ³⁹⁸; sin embargo, hoy en día, no hay un procedimiento que haya demostrado ventaja frente a otro y pueda considerarse el “*gold standard*” de la cirugía bariátrica.

A pesar de que actualmente están en marcha el *By-Band-Sleeve* ³⁹⁹ -BBS- y el *Bypass Equipoise Sleeve Trial* ⁴⁰⁰ -BEST-, hasta la fecha no han sido publicados ensayos clínicos aleatorizados que demuestren la superioridad de una de las técnicas quirúrgicas frente al resto, teniendo como “*endpoint*” la disminución del riesgo y de los eventos cardiovasculares. Por lo tanto, según los resultados de nuestro estudio, podemos concluir que ambas técnicas de cirugía bariátrica, SG y BP, son herramientas potentes y útiles para conseguir un descenso del IMT carotídeo en hombres con obesidad grave y con alto riesgo cardiovascular, incluso en un tiempo de seguimiento corto. Por tanto, podría considerarse la cirugía bariátrica como un tratamiento de primera línea a tener en cuenta para pacientes obesos con estas características.

Objetivo 3: Analizar si la presencia de hipogonadismo masculino secundario asociado a la obesidad influye sobre las variaciones del C-IMT. Estudiar si existe alguna asociación entre las variaciones del C-IMT con las concentraciones de hormonas sexuales masculinas circulantes.

Según la reciente evidencia clínica publicada, se sabe que, en un elevado número de casos, la obesidad se asocia a hipogonadismo ^{155,401}. Como se ha comentado previamente en el apartado de Introducción, a la deficiencia de andrógenos que acompaña a la obesidad se la conoce con el nombre de hipogonadismo masculino secundario asociado a la obesidad (MOSH). Se cifra en un 64% el porcentaje de pacientes programados para cirugía bariátrica que, previamente a ella, presentan concentraciones disminuidas de testosterona total y/o baja acompañadas de niveles disminuidos de gonadotrofinas libres ¹⁵⁸, características que definen el MOSH. La presencia de MOSH supone un aumento en la morbimortalidad de los pacientes que lo sufren ⁴⁰²⁻⁴⁰⁴.

Existe una relación bidireccional entre obesidad e hipogonadismo, en la que el excesivo depósito de tejido adiposo provoca déficit de andrógenos que, en primer lugar, promueve el depósito de grasa en abdomen y tejido visceral, favoreciendo la obesidad central y, en segundo lugar, disminuye la cantidad de masa muscular ¹⁵⁷. Unido a ello, existe asociación entre el síndrome metabólico (SM), la deficiencia de testosterona y los niveles bajos de globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG), encontrándose que las concentraciones de esta última son un factor independiente asociado con el riesgo de padecer SM ⁴⁰⁵⁻⁴⁰⁶.

La fisiopatología del MOSH es compleja y multifactorial ⁴⁰⁷. Los estudios realizados en varones sometidos a cirugía bariátrica, que evidencian una importante mejoría postquirúrgica de la concentración de andrógenos, han profundizado en su conocimiento; la supresión del eje hipotálamo-hipofisario juega un papel crucial, estando inhibido por el exceso de estrógenos secundarios a una hiperactividad de la enzima aromatasa en el tejido adiposo. El aumento estrogénico, unido a la deficiencia de testosterona, facilita la diferenciación e inflamación adipocitaria además de producir resistencia a la insulina ⁴⁰⁸.

Se conoce que uno de los efectos secundarios a la pérdida de peso es la mejoría de las cifras de andrógenos circulantes ⁴⁰⁹⁻⁴¹¹. Igual que, a día de hoy, no hay ninguna duda de que el tratamiento más efectivo para la resolución del MOSH es la cirugía bariátrica, estimándose que en un 80% de los pacientes se producen una normalización de las concentraciones hormonales ¹⁵⁸. Son numerosos los estudios realizados en este sentido, incluidos algunos realizados por nuestro Grupo: Calderón et al. ⁴¹² demostraron una mejoría en el IMC, parámetros metabólicos (HOMAIR y glucemia), circunferencia abdominal y niveles de testosterona total y libre en 35 varones, 6 meses tras someterse a cirugía bariátrica, (20 BP, 15 SG y 5 banda gástrica), sin encontrar diferencias, atendiendo al tipo de cirugía realizada. Al igual que Botella et al. ⁴¹³ que demostraron, en 20 pacientes 2 años después de ser sometidos a cirugía bariátrica (3 DBP, 2BP, 5 banda gástrica), una normalización en el perfil androgénico que, además se acompañaba de una mejoría paralela de la resistencia a insulina. En la misma línea, Alagna et al. ⁴¹⁴ demostraron un aumento en las cifras de testosterona total en 20 varones 12 meses tras la realización de una derivación biliopancreática. Los mismos resultados mostraron, por un lado, Bastounis et al. ⁴¹⁵ en 19 pacientes 1 año después de someterse a un SG y por otro, Hammoud et al. ⁴¹⁶ en 22 pacientes 2 años después de realizarse un BP. En todos estos estudios, la mejoría en el perfil androgénico se acompañó de mejoría en parámetros metabólicos (glucemia,

insulinemia, colesterol) y físicos (IMC). Los beneficios secundarios a la cirugía bariátrica, atendiendo a los niveles de testosterona, se producen a corto plazo tras ella, como han demostrado los estudios publicados por Boochey et al.⁴¹⁷ (29 pacientes, 15 BP y 14 SG) y DiVicenzo et al.⁴¹⁸ (29 SG), con mejorías establecidas en ambos casos transcurrido 1 mes desde la cirugía.

Atendiendo a las diferentes técnicas quirúrgicas (restrictiva o malabsortiva), en los estudios publicados de forma previa, no se han encontrado diferencias entre ambas, lo que sugiere que el efecto beneficioso que ejerce la cirugía bariátrica sobre el MOSH, actúa de forma independiente al mecanismo productor de la pérdida de peso^{412,419}.

Lo que sí se conoce es que, el factor determinante para el mantenimiento de los niveles hormonales en rango normal, es el mantenimiento de la pérdida de peso a lo largo del tiempo: el ensayo clínico STAMPEDE⁴²⁰ ha puesto de manifiesto que, los pacientes sometidos a cirugía bariátrica, BP o SG, frente a los pacientes tratados médicamente, presentaron niveles más altos de testosterona total y libre, transcurridos 5 años tras la cirugía (84,1% frente a 9,6%, $p=0,008$ y 47,4% frente a -2,2%, $p=0,013$ respectivamente)

La probable relación entre la deficiencia de testosterona y las enfermedades metabólicas estaría sustentada por dos ideas: la primera de ellas y comentada previamente, es la asociación entre la mejoría del perfil hormonal y la de algunos de los factores clásicos de riesgo cardiovascular (glucemia, resistencia insulínica y colesterol) que tiene lugar postcirugía; y, en segundo lugar, el reconocimiento de la deficiencia de testosterona como un factor adicional de riesgo cardiovascular⁴²¹⁻⁴²⁴.

La asociación de los niveles bajos de testosterona con enfermedad cardíaca y C-IMT no ha sido demostrada de forma convincente hasta la fecha. Son escasas las publicaciones estudiando ambas variables: Khazai et al.⁴²⁵ demostró la asociación entre las bajas concentraciones de testosterona total y libre y la presencia de aterosclerosis, medida con el *score de calcio arterial coronario*; sin embargo, no demostraron asociación entre las cifras hormonales y el C-IMT. Igualmente, Kische et al.⁴²⁶ tampoco lograron demostrar una asociación consistente entre los niveles de testosterona total y la presencia de enfermedad cardiovascular subclínica utilizando diversos marcadores, entre ellos el C-IMT. Srinath et al.⁴²⁷ mostraron una incidencia aumentada de niveles bajos de testosterona en pacientes que presentaban otros FRCV pero, tras el análisis multivariante, no existió asociación entre la deficiencia de testosterona y los marcadores de aterosclerosis entre los que se encontraba el C-IMT. De forma similar y reciente, Van Mil et al.⁴²⁸ en un amplio estudio realizado con 200 obesos de ambos sexos, no encontraron asociación entre los niveles de hormonas circulantes, los FRCV clásicos y el C-IMT, tras aplicar modelos de regresión multivariante.

Pero, por otro lado, Chang et al.⁴²⁹ demostraron la asociación entre niveles elevados de testosterona total y la disminución del C-IMT (-0,011 mm por el aumento de 1-DS), junto a una prevalencia disminuida de placas carotídeas en 492 pacientes con edades comprendidas entre 20 y 70 años, aunque fracasaron en demostrar la misma asociación, esta vez en 426 pacientes con enfermedad coronaria previa demostrada angiográficamente. De la misma forma, Farias et al.⁴³⁰ encontraron en 115 pacientes con edades por debajo de 70 años y sin antecedentes de enfermedad CV, una correlación inversa entre los niveles de testosterona total y el C-IMT. Por último y de forma reciente, se ha encontrado que la obesidad actúa, en pacientes menores de 70 años, con SM y concentraciones disminuidas de testosterona libre circulante, como un factor de riesgo independiente para la desestabilización de las placas carotídeas⁴³¹.

En nuestro estudio, las concentraciones de testosterona total, libre y SHBG experimentaron una mejoría significativa en ambos grupos intervención (SG y BP) comparadas con los valores hormonales del grupo control. Unido a ello, hemos sido capaces de demostrar que existen diferencias significativas entre ambas técnicas quirúrgicas: los pacientes sometidos a BP gástrico presentaron cifras mayores de testosterona total, libre y SHBG que los pacientes a los que se les realizó un SG.

Sin embargo, y a pesar de que en nuestro estudio encontramos una correlación inversa y significativa entre los niveles de testosterona libre, total y los niveles de SHBG con la variación en los valores del C-IMT a los 6 meses de la cirugía, no hemos podido constatar esta relación tras realizar un análisis de regresión multivariante. Unido a ello, tampoco hemos encontrado diferencias significativas entre la disminución del C-IMT en varones con MOSH frente a aquellos que no lo presentaban. Una posible justificación podría ser no haber incluido un número de pacientes suficiente para demostrar diferencias entre ambos grupos, ya que el tamaño muestral de nuestro estudio se calculó atendiendo al objetivo primario del mismo: demostrar diferencias en el C-IMT antes y después de la cirugía.

Objetivo 4: Estudiar la posible asociación entre la mejoría de los factores de riesgo cardiovascular clásicos y no clásicos tras la cirugía bariátrica y las variaciones del C-IMT.

La relación entre obesidad y los diferentes FRCV ha sido frecuentemente objeto de estudio ⁴³². Se ha demostrado que la coexistencia con determinados FRCV clásicos como, por ejemplo, HTA, dislipemia, DM tipo II e hiperuricemia ejerce un efecto sinérgico, tanto en el comienzo, como en el avance de la enfermedad cardiovascular (ECV) ⁴³³. Como ya se comentó en la Introducción de esta Tesis, el tipo de obesidad más frecuente, es la poligénica sobre la que ejerce una influencia indiscutible la adhesión a un estilo de vida no saludable, sobre todo atendiendo a dieta y sedentarismo ⁴³⁴.

Por otro lado, desde hace algunos años, se ha profundizado en la identificación de biomarcadores de riesgo cardiovascular que puedan ser útiles en la detección y prevención en pacientes de alto riesgo. Las líneas de investigación se han centrado en las que son consideradas las primeras manifestaciones clínicas de la enfermedad vascular aterosclerótica: la disfunción endotelial y la inflamación. Es por este motivo por el que actualmente, el análisis de ciertas moléculas como son las inflamatorias, PCR e IL-6; además de ellas, la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1), relacionada con la disfunción endotelial y los marcadores protrombóticos PAI-1 y fibrinógeno, podrían ser de ayuda en la búsqueda de pacientes con RCV elevado.

Al igual que ocurre con los factores clásicos, la asociación de la obesidad con estos factores de riesgo *no clásicos* también existe y está bien establecida: se han demostrado niveles elevados de proteína C reactiva ⁴³⁵⁻⁴³⁷ e IL-6 ⁴³⁸ en pacientes obesos viéndose que, además, ambas presentan una relación de correlación elevada con el IMC y la circunferencia de cintura ⁴³⁹. Asimismo, se ha visto que los niveles aumentados de PCR son factores independientes asociados a la resistencia a insulina y al desarrollo de enfermedad cardíaca en estos pacientes ⁴⁴⁰. En la misma línea, existe evidencia de que los individuos obesos presentan concentraciones elevadas de ICAM-1 ⁴⁴¹ que, además, podrían tener asociación con los mecanismos de resistencia a la insulina ⁴⁴²⁻⁴⁴³. Añadido a ello, se conoce que en obesidad existe un estado protrombótico, evidenciado por el hallazgo de concentraciones elevadas de PAI-1 y fibrinógeno ⁴⁴⁴⁻⁴⁴⁵ creando un ambiente que favorece los eventos de este tipo. Igualmente, se ha puesto de manifiesto la probable relación entre el PAI-1 y la alteración en el metabolismo de los hidratos de carbono ⁴⁴⁶.

Tal y como se ha expuesto previamente, la cirugía bariátrica constituye el tratamiento más efectivo para la pérdida de peso en pacientes con obesidad grave. Unido a ello, existe numerosa evidencia de la reducción en la mortalidad en los pacientes intervenidos ^{320,374,447-448}. Una de las causas fundamentales de este descenso, es la disminución en el riesgo cardiovascular objetivada tras la intervención: Sjostrom et al. ⁴⁴⁹ demostró en el estudio SOSS (The Swedish Obese Subjects) una disminución significativa del número de eventos cardiovasculares, fatales y no fatales, entre los pacientes operados frente a un grupo control no intervenido. Athyros et al. ⁴⁵⁰ en una amplia revisión sistemática demostraron una reducción significativa postquirúrgica de los FRCV asociados a la obesidad entre las que se encontraban la DM tipo II, HTA, DL y el SM. Cremieux et al. ⁴⁵¹ encontraron una disminución de los eventos cardiovasculares unido a una reducción de DM tipo II y trastornos respiratorios en 5,502 obesos, transcurridos 3 años de la intervención quirúrgica. Igualmente, existió una reducción en la medicación utilizada tras la intervención. Kwok et al. ⁴⁵² en un amplio metaanálisis (14 estudios, 29,208 pacientes)

mostraron un descenso significativo de eventos cardiovasculares, entre los que se encontraba el infarto de miocardio, en los pacientes sometidos a cirugía frente a un grupo control no intervenido.

Ha sido en los últimos años cuando el interés en demostrar una relación entre la cirugía bariátrica y los FRCV *no clásicos*, inflamatorios y de disfunción endotelial, ha cobrado mayor importancia: un reciente meta-análisis ⁴⁵³ ha mostrado una disminución significativa de los niveles de PCR, IL-6 y TNF- α tras la cirugía bariátrica, si bien el mayor descenso en sus valores se produjo transcurridos 12-60 meses de la intervención. Unido a ello, demostró también un descenso, significativo igualmente, en los valores de PAI-1 e ICAM-1 postcirugía. Otro reciente y amplio metaanálisis ⁴⁵⁴ encontró descensos significativos de los biomarcadores de inflamación PCR, IL-6 y TNF- α en pacientes evaluados posteriormente a la cirugía. Illán Gómez et al. ⁴⁵⁵ demostraron una reducción en el perfil de FRCV *no clásicos* de 79 pacientes a los 12 meses de ser intervenidos de BP; esta mejoría en los factores *no clásicos* de inflamación (PCR e IL-6) y disfunción endotelial (ICAM-1, PAI-1) se acompañaban de una reducción significativa del peso. Al igual que Stolberg et al. que, en dos trabajos distintos, publicaron un descenso significativo de biomarcadores *no clásicos*: PAI-1 y fibrinógeno ⁴⁵⁶ y PCR, IL-6 e ICAM-1 ⁴⁵⁷ en pacientes intervenidos de BP, transcurridos 6 meses después de la cirugía. De la misma manera, en los estudios realizados por Forsythe et al. ⁴⁵⁸ y Hangman et al. ⁴⁵⁹ se demuestran niveles de IL-6 y PCR disminuidos de forma significativa tras cirugía bariátrica. Además, ambos autores encontraron correlación entre los valores descendidos de estos biomarcadores, la pérdida de peso y el IMC postcirugía. Los resultados obtenidos por Hangman et al. fueron a corto plazo (1 y 6 meses tras cirugía), si bien, al mes de haberse operado el descenso en los niveles, aunque se producía, no era significativo. Atendiendo a los niveles de PAI-1, su descenso postcirugía ha sido demostrados igualmente por Tschoner et al. ⁴⁶⁰ en 37 pacientes 18 meses tras la cirugía, correlacionándose en este caso con el diámetro de grasa visceral. Por el contrario, Vázquez et al. ⁴⁶¹, a pesar de que demostraron descensos significativos de PAI-1 y PCR en 26 pacientes a corto plazo (4 meses) tras la cirugía bariátrica, no pudieron demostrar descensos significativos de ICAM-1 e IL-6 en el mismo trabajo.

Sabemos que el C-IMT puede considerarse un marcador de aterosclerosis subclínica ⁴⁶²; además, presenta asociación con la enfermedad arterial coronaria e infarto cerebral ⁴⁶³. Se correlaciona con el riesgo de sufrir futuros eventos adversos cardiovasculares ²¹⁹ y puede ser un marcador de mortalidad entre determinadas poblaciones de pacientes, entre los que se encuentran pacientes con necesidad de hemodiálisis ⁴⁶⁴ y pacientes con DM tipo II ⁴⁶⁵.

A continuación, comentaremos con detalle los estudios más relevantes acerca de la relación del C-IMT con los FRCV clásicos:

Alteraciones de la glucemia: El estudio IRAS ⁴⁶⁶ aportó conocimiento acerca de la relación entre los valores del C-IMT y la gravedad de las alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono. Así, se demostró que, durante los 5 años de seguimiento, los valores más bajos del C-IMT se encontraron en los pacientes con un metabolismo glucémico normal, mientras que existían valores elevados en los grupos de pacientes con tolerancia a la glucosa alterada y diabéticos. Este último grupo de pacientes presentaba las cifras de C-IMT más altas. Los mismos resultados se encontraron en otros estudios: existieron valores elevados de C-IMT mostrados durante el seguimiento realizado a pacientes con tolerancia a la glucosa alterada o con DM tipo II ya diagnosticada ⁴⁶⁷⁻⁴⁶⁸. Los

estudios realizados en pacientes diabéticos han demostrado incrementos anuales en los valores de C-IMT respecto a la población general⁴⁶⁹⁻⁴⁷⁰.

Hipertensión arterial: el diagnóstico de hipertensión se ha encontrado directamente asociada al C-IMT en numerosos estudios⁴⁷¹⁻⁴⁷². Ha sido demostrado que, tras la pérdida de peso, los cambios en ambas, TAS y TAD, actúan como predictores en la reducción de C-IMT⁴⁷³. Lakka et al.⁴⁷⁴ demostraron una correlación positiva y fuerte con los valores de TAS y la progresión del C-IMT en un grupo de varones de edad media durante un seguimiento de 4 años.

Dislipemia: existe evidencia publicada en la que se ha encontrado una asociación entre los niveles de colesterol total y colesterol-LDL y la progresión del C-IMT en cohortes poblacionales⁴⁷⁵⁻⁴⁷⁷, en voluntarios sanos y en pacientes diabéticos⁴⁷⁸⁻⁴⁷⁹. AL igual que también encontramos estudios que muestran resultados similares asociando C-IMT y concentraciones de triglicéridos⁴⁸⁰; el colesterol-HDL, muestra una asociación, lógicamente inversa, con la progresión del C-IMT, tanto en estudios realizados con cohortes poblacionales, como en pacientes con FRCV⁴⁸¹⁻⁴⁸².

Hiperuricemia: los niveles elevados de ácido úrico han sido considerados FRCV de forma reciente⁴⁸³. Se ha demostrado que son factores predictores independientes de eventos adversos cardiovasculares actuando como nexo de unión entre daño arterial e hipertrofia de ventrículo izquierdo⁴⁸⁴. En un reciente estudio hecho con 698 pacientes con hiperuricemia, esta se correlacionó con el C-IMT de forma lineal y significativa⁴⁸⁵. Además, Cicero et al. demostraron una relación similar entre ácido úrico y C-IMT⁴⁸⁶. Unido a ello, el estudio CARDIA⁴⁸⁷ estableció su uso como un biomarcador precoz de aterosclerosis en adultos jóvenes, independientemente del IMC.

La relación entre el C-IMT con los biomarcadores *no clásicos* ha sido menos estudiada. Thakore et al.⁴⁸⁸ publicaron una correlación positiva, aunque débil, de los niveles de PCR e IL-6 con el C-IMT en una cohorte de pacientes procedentes del *Framingham Heart Study*; sin embargo, no consiguieron demostrar los mismos resultados atendiendo a los valores de ICAM-1. La relación entre niveles elevados de PCR y valores altos de C-IMT ha quedado establecida en pacientes con IRC⁴⁸⁹, artritis reumatoide⁴⁹⁰ y VIH⁴⁹¹. En obesidad, Csongradi et al.⁴⁹² han mostrado una asociación positiva y significativa entre C-IMT e IL-6, PAI-1 y fibrinógeno. Resultados similares fueron publicados por Hajmohammadi et al.⁴⁹³ en 88 pacientes diagnosticados de síndrome metabólico. Por el contrario, de forma reciente, Suárez-Cuenca et al.⁴⁹⁴, no han podido demostrar una relación positiva entre varios marcadores de inflamación (PCR, TNF-alfa e interleucina 1beta) y la variación en los valores de C-IMT en 31 pacientes obesos tras someterse a cirugía bariátrica.

En nuestro trabajo hemos objetivado una disminución significativa en los valores de PAI-1 y PCR postcirugía en ambos grupos intervención y frente a los controles. En el caso de ICAM-1, las diferencias postcirugía encontradas son significativas en ambos grupos de intervención, pero solamente el grupo SG presentó diferencias frente a los controles. Los resultados, atendiendo a las concentraciones postquirúrgicas de IL-6 y fibrinógeno, no muestran un descenso significativo en ninguno de los grupos intervención. En el grupo control, los valores encontrados de todos los biomarcadores aumentaron después de los 180 días de tratamiento médico, aunque, únicamente, el incremento de PAI-1 fue significativo. Estos resultados, en los que se observa una disminución de los biomarcadores de inflamación y disfunción endotelial, reforzarían la consideración del tejido adiposo como un lugar de síntesis y liberación de mediadores inflamatorios. A día

de hoy, puede considerarse como un órgano endocrino que forma parte del sistema de inmunidad innata. Podemos decir, por tanto, que nuestros resultados están en concordancia y apoyan los obtenidos en investigaciones previas.

Atendiendo a la asociación entre los FRCV clásicos y el C-IMT, encontramos, en un primer análisis, correlación positiva y significativa del C-IMT con el IMC, TAS y TAD, glucemia en ayunas, insulinemia y HOMAIR. La asociación con el colesterol HDL fue inversa e igualmente significativa. Nuestros resultados concuerdan con las publicaciones realizadas previamente; todas ellas reflejan el efecto favorable de la pérdida de peso sobre el metabolismo de los pacientes tras someterse a la intervención quirúrgica. Sin embargo, tras realizar un primer modelo de regresión multivariante con todos estos FRCV clásicos, únicamente se mantuvo como factor con influencia significativa sobre el C-IMT, el IMC.

Atendiendo a los FRCV *no clásicos*, encontramos una asociación importante y significativa de los biomarcadores PAI-1 y PCR con el C-IMT. Estas asociaciones se mantienen en los dos modelos de regresión multivariante que utilizamos: el primero está realizado únicamente con los FRCV *no clásicos*, pero el segundo incluye ambos tipos de factores, clásicos y *no clásicos*. En consecuencia, y según estos resultados obtenidos, podemos concluir en primer lugar que, los FRCV *no clásicos* parecen tener un papel importante dentro de la patofisiología de la aterosclerosis en la obesidad, uniéndose sus efectos a los producidos por la pérdida de peso experimentada por los pacientes operados; en segundo lugar, podríamos decir que la cirugía bariátrica es una terapia eficaz en la disminución del riesgo cardiovascular de estos pacientes, justificando que, en la actualidad, y dado que la mortalidad y las complicaciones graves asociadas a ella sean mínimas, pueda convertirse en un tratamiento de primera línea frente a la obesidad grave.

2. Limitaciones del estudio

Podemos señalar como debilidades de este diseño las siguientes:

- En primer lugar, el hecho de no ser un estudio aleatorizado sería la razón por la que ambos grupos de pacientes (intervención y control) no presentaran una distribución exacta de los factores que posteriormente podrían influir en los resultados del estudio.
- En segundo lugar, no se realizó un control estricto del cumplimiento del tratamiento médico pautado a los controles durante los 180 días de seguimiento.
- Por último, el tiempo de seguimiento y, por tanto, de duración del estudio, puede no haber sido suficiente a la hora de examinar los cambios en ciertos parámetros como son la recuperación del hipogonadismo asociado a la obesidad o el C-IMT. Es conocido que, en ambos casos, estas medidas pueden estar influenciadas por el factor tiempo.

3. Ventajas del estudio

Nuestro trabajo presenta importantes ventajas:

- Como primera de ellas, podemos señalar el hecho de que todos los pacientes del estudio sean varones; de esta forma eliminamos por completo el efecto del dimorfismo sexual ⁴⁹⁵ que podría tener influencia en los resultados. Es conocido que el RCV de los varones es más elevado que el de las mujeres a cualquier edad, al igual que también se conoce que el riesgo en ambos se iguala en la séptima década de la vida ⁴⁹⁶. Unido a ello, sabemos que los FRCV (DL, HTA, ingesta de alcohol y tabaco) son más frecuentes en los varones; Además, se conoce que las hormonas pueden ejercer una función protectora sobre las mujeres ⁴⁹⁷ que se prolongaría hasta la menopausia; si bien, hasta hoy, los mecanismos biológicos productores de estas diferencias no se conocen de forma completa. En un estudio de publicación reciente ⁴⁹⁸, se han estudiado 71 biomarcadores implicados en una gran cantidad de procesos, todos ellos relacionados con el riesgo CV: inflamación, adiposidad, homeostasis plaquetaria, fibrosis y disfunción metabólica; se han encontrado diferencias significativas atendiendo a la concentración de esos biomarcadores, en función del sexo, en el 86% de ellos, lo que apoya nuestra consideración para hacer un estudio incluyendo únicamente a individuos del mismo sexo.
- El segundo punto relevante de nuestro estudio es el haber demostrado la existencia de diferencias significativas en el C-IMT a corto plazo, después de la cirugía bariátrica. Los cambios respecto al perfil metabólico y de riesgo CV que tienen lugar postcirugía, apoyarían, en este caso, una indicación quirúrgica precoz, que garantice que estos pacientes, muchos de ellos con edad media, puedan

beneficiarse cuanto antes del descenso en el riesgo cardiovascular logrado por la cirugía.

- Las dos poblaciones de pacientes estudiadas, intervención y control, están formadas por individuos muy similares en cuanto a parámetros de edad, IMC-grado de obesidad, comorbilidades y riesgo cardiovascular basal. Como consecuencia, se han disminuido los posibles "factores de confusión" que pudieran afectar a los objetos de estudio. Unido a ello, el que todos los participantes del estudio sean varones, elimina, como se ha expuesto ya, la posible influencia del dimorfismo sexual. Igualmente, el tratamiento médico de la obesidad dado al grupo control, formado por dieta y ejercicio físico fue muy similar en todos los casos, evitando, de esta forma, la probable interferencia de un factor externo que pudiera alterar los resultados.
- Se ha realizado, con un control riguroso y exhaustivo del protocolo, un seguimiento ordenado de todos los sujetos de estudio. Asimismo, los 60 pacientes incluidos en el estudio lo concluyeron, no produciéndose ningún abandono en el transcurso del estudio.
- El conjunto de las valoraciones antropométricas, de laboratorio y ecográficas han sido llevadas a cabo en el mismo centro y por los mismos investigadores, lo que descarta la existencia de posibles diferencias *inter*-individuales que pudieran afectar la medida de los datos.

VI.-CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

- 1. Tanto el bypass gástrico como la gastrectomía vertical consiguen una disminución significativa del C-IMT transcurridos 6 meses de la cirugía bariátrica, comparados con tratamiento médico mediante dieta y ejercicio**
- 2. No hemos objetivado diferencias entre las dos técnicas quirúrgicas atendiendo a la reducción del C-IMT**
- 3. Ambas técnicas de cirugía bariátrica consiguen mejorar de forma significativa el perfil hormonal androgénico tras 6 meses de la intervención; sin embargo, no parece que la corrección del hipogonadismo asociado a la obesidad, presente previo a la cirugía, sea un factor influyente en la reducción del C-IMT**
- 4. Entre los factores no clásicos de riesgo cardiovascular estudiados, tanto el PAI-1 como la PCR presentan una marcada influencia sobre las variaciones del C-IMT y, junto a la pérdida de peso, pueden ser considerados elementos clave en el descenso del riesgo cardiovascular que tiene lugar tras la cirugía bariátrica**

VII.-BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Kumar, Abbas, Aster. Robbins y Cotran. Patología Estructural y Funcional. 9a ed. Barcelona: Elsevier; 2015.
2. Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J. Harrison. Principios de Medicina Interna. 18ª Ed. México: Mc Graw Hill; 2012.
3. Gallagher D, Visser M, Sepulveda D, Pierson RN, Harris T, Heymsfield SB et al. How useful is body mass index for comparison of body fatness across age, sex, and ethnic groups?. *Am J Epidemiol.* 1996;143 (3):228-39.
4. Mei Z, Grummer-Strawn LM, Pietrobelli A, Goulding A, Goran MI, Dietz WH et al. Validity of body mass index compared with other body-composition screening indexes for the assessment of body fatness in children and adolescents. *Am J Clin Nutr.* 2002 Jun;75(6):978-85.
5. Organization WHO consultation on Obesity. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Geneva: WHO Technical Report Series;1997.
6. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: The evidence report. USA: *Obes Res*;1998.
7. Organization WHO consultation on Obesity. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Vol 894. Singapore: WHO Technical Report Series;2000.
8. Salas-Salvadó J, Rubio MA, Barbany M, Moreno B. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clin.* 2007;128(5):184-196.
9. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA 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. *Circulation.* 2014;129 (25 Suppl 2):S102-38.
10. Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Waist circumference and not body mass index explains obesity-related health risk. *Am J Clin Nutr.* 2004;79 (3):379-84.
11. Simpson JA, Macinnis RJ, Peeters A, Hopper JL, Giles GG, English DR et al. A comparison of adiposity measures as predictors of all-cause mortality: the Melbourne Collaborative Cohort Study. *Obesity.* 2007;15 (4):994-1003.
12. Koster A, Leitzmann MF, Schatzkin A, Mouw T, Adams KF, van Eijk JT et al. Waist circumference and mortality. *Am J Epidemiol.* 2008;167 (12):1465-75.
13. Jacobs EJ, Newton CC, Wang Y, Patel AV, McCullough ML, Campbell PT et al. Waist circumference and all-cause mortality in a large US cohort. *Arch Intern Med.* 2010;170 (15):1293-301.
14. Tsai AG, Wadden TA. In the clinic: obesity. *Ann Intern Med.* 2013;159 (5):ITC3-1-ITC3-15; quiz ITC3-16.
15. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J, Group IDFETFC. The metabolic syndrome: a new worldwide definition. *Lancet.* 2005 Sep;366 (9491):1059-62.
16. Ibrahim MM. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obes Rev.* 2010 Jan;11 (1):11-8.
17. Di Angelantonio E, Bhupathiraju SH, Wormser D, Gao P, Kaptoge S, Berrington de González A et al. Body mass index and all cause mortality: individual participant

- data metaanalysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet*. 2016 August;388 (10046):776-86.
18. The GBD 2015 Obesity Collaborators. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med*. 2017 Jul; 377:13–27.
 19. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 1289 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017 Dec; 390:2627–264.
 20. Wijnhoven TM, Van Raaij JM, Yngve A, Agneta Y, Kunesova M, Deleva V et al. WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative: health-risk behaviours on nutrition and physical activity in 6-9-year old schoolchildren. *Public Health Nutr*. 2015 Jul; 18:3108–3124.
 21. Sassi F. Obesity and the economics of prevention: fit not fat. Paris: OECD; 2010.
 22. Pérez-Farinós N, López-Sobaler AM, Dalree MA, Villar C, Labrado E, Robledo T et al. The ALADINO study: a national study of prevalence of overweight and obesity in Spanish children in 2011. *Biomed Res Int*. 2013 Sep;2013:163687.
 23. Ortega Anta RM, López-Sobaler AM. Estudio ALADINO 2013: Estudio de Vigilancia del Crecimiento, Alimentación, Actividad Física, Desarrollo Infantil y Obesidad en España. Madrid: Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición, Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad;2014.
 24. Ortega Anta RM, López-Sobaler AM, Aparicio Vizquete A, González Rodríguez LG, Navia Lombán B, Perea Sánchez JM et al. Estudio ALADINO 2015: Estudio de Vigilancia del Crecimiento, Alimentación Actividad Física v Desarrollo Infantil y Obesidad en España 2015. Madrid: Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición, Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad;2016.
 25. Aranceta-Bartrina J, Pérez-Rodrigo C, Alberdi-Aresti G, Ramos-Carrera N, Lázaro-Masedo S. Prevalence of general obesity and abdominal obesity in the Spanish adult population (aged 25-64 years) 2014-2015: The ENPE Study. *Rev Esp Cardiol*. 2016 Jun; 69 (6):579–587.
 26. Ramiro-González DR, Sanz-Barbero B, Royo-Bordonada MA. Childhood excess weight in Spain from 2006 to 2012. Determinants and parental misperception. *Rev Esp Cardiol*. 2017 Aug; 70(8):656–663.
 27. Ortiz-Marrón H, Ortiz-Pinto MA, Cuadrado-Gamarra JI, Esteban-Vasallo M, Cortés-Rico O, Rey-Gayo L et al. Persistence and variation in overweight and obesity among the pre-school population of the Community of Madrid after 2 years of follow-up. The ELOIN Cohort. *Rev Esp Cardiol*. 2018 Feb; 71(11):902–909.
 28. Aranceta J. Nutrición comunitaria. 3ª ed. Barcelona: Elsevier; 2013.
 29. AECOSAN. Plan de colaboración para la mejora de la composición de los alimentos y bebidas y otras medidas 2017-2020. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2018.
 30. Aranceta-Bartrina J, Pérez-Rodrigo C, Serra-Majem L, Ribas-Barba L, Quiles Izquierdo J, Vioque J et al. Prevalencia de la obesidad en España: resultados del estudio SEEDO 2000. *Med Clin (Barc)*. 2003; 120(16):608-12.
 31. Aranceta-Bartrina J, Serra-Majem L, Foz-Sala M, Moreno-Esteban B, García-Luna PP, Griera JL et al. Grupo Colaborativo SEEDO. Prevalencia de la obesidad España. *Med Clin (Barc)*. 2005 May ;12(12)5:460-6.
 32. Gutiérrez-Fisac JL, Guallar Castellón P, León-Muñoz LM, Graciani A, Benegas JR, Rodríguez-Artalejo F et al. Prevalence of general and abdominal obesity in the adult

- population of Spain 2008-1010: the ENRICA STUDY. *Obes Rev.* 2012 Apr;13(4):388-92.
33. Aranceta-Bartrina J, Perez-Rodrigo C, Alberdi-Aresti G, Ramos-Carrera N, Lazaro-Masedo S. Prevalence of General Obesity and Abdominal Obesity in the Spanish Adult Population (Aged 25-64 Years) 2014-2015: The ENPE Study. *Rev Esp Cardiol. (Engl Ed).* 2016 Jun;69(6):579-87.
 34. Health & Social Care Information Centre. Statistics on obesity, physical activity and diet. England:HSCIC; 2014.
 35. Mensink GB, Schienkiewitz A, Haftenberger M, Lampert T, Ziese T, Scheidt-Nave C et al. Overweight and obesity in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). *BGG.* 2013 May;56(5-6):786-94.
 36. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. *JAMA.* 2014 Feb;311(8):806-14.
 37. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2014 Aug;384(9945):766-781.
 38. Loos RJ. Genetic determinants of common obesity and their value in prediction. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2012 Apr;26(2):211-26.
 39. Young KL, Graff M, Fernandez-Rhodes L, North KE. Genetics of obesity in diverse populations. *Curr Diab Rep.* 2018 Nov;18(12):145.
 40. Locke AE, Kahali B, Berndt SI, Justice AE, Pers TH, Day FR et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity Biology. *Nature.* 2015 Feb;518(7538):197-206.
 41. Perusse L, Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC, Weisnagel SJ, Argyropoulos G et al. The human obesity gene map: the 2004 update. *Obes Res.* 2005 Mar;13(3):381-490.
 42. Wardle J, Carnell S, Haworth CM, Plomin R. Evidence for a strong genetic influence on childhood adiposity despite the force of the obesogenic environment. *Am J Clin Nutr.* 2008 Oct;87(2):3:98-404.
 43. Hinney A, Vogel CI, Hebebrand J. From monogenic to polygenic obesity: recent avances. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2010 May;19(3):297-310.
 44. Ramachandrapa S, Faroqi IS. Genetic approaches to understanding human obesity. *J Clin Inves.* 2011 Jun;122(6):2080-6.
 45. Choquet H, Meyre D. genetics of Obesity: what have we learned? *Curr Genomics.* 2011 May;12(3)169-79.
 46. Churg WK. An overview on monogenic and syndromic obesities in humans. *Pediatr Blood Cancer.* 2012 Jan; 58(1):122-8.
 47. Qasim A, Turcotte M, De Souza RJ, Samaan MC, Champredon D, Dushoff J et al. On the origin of obesity: identifying the biological, environmental and cultural drivers of genetic risk among human populations. *Obes Rev.* 2018 Feb;19(2):121-149.
 48. Frias AE, Grove K. Obesity: a transgenerational problema linked to nutrition during pregnancy. *Semin Reprod Med.* 2012 Dec;30(6):472-8.
 49. Lillycrop KA, Burdge Gc. Epigenetic mechanisms linking early nutrition to longterm health. *Best Pract Res Clin Endocrin Metab.* 2012 Oct;26(5):667-76.
 50. Breton C. The hypothalamus adipose axis is a key target of development programming by maternal nutritional manipulation. *J Endocrinol.* 2013

- Jan;216(2):R19-31.
51. Barker DJ. The origins of the development origins theory. *J Intern Med.* 2007 May;26(5):412-7.
 52. Ludwing DS, Currie J. The association between pregnancy weight gain and birth weight: a within family comparison. *Lancet.* 2010 Sep;376(9745):984-90.
 53. Thaker VV. Genetic and epigenetic causes of obesity. *Adolesc Med State Art Rev* 2017 Fall;28(2):379-405.
 54. OECD/EU. Health at a glance: Europe 2016–State of health in the EU cycle. Paris: OECD;2016.
 55. Swinburn BA, Sacks G, Hall KD, McPherson K, Finegood DT, Moodie ML et al. The global besity pandemic: shaped by global drivers and local enviroments. *Lancet.* 2011 Aug;378(9793):804-14.
 56. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Encuesta Nacional de Salud en España, 2017.
 57. Arroyo P, Mazquiaran L, Rodríguez P, Valero T, Ruiz E, Avila JM et al. Informe del estado de situación sobre frutas y hortalizas: nutrición y salud en España en el siglo XXI. Madrid:Fundación Española de Nutrición ;2018.
 58. Rico-Campa A, Martínez-González MA, Álvarez-Alvarez I, Mendoza RD, De la Fuente-Arriliaga C, Gómez-Donoso C et al. Ultra-processed food consumption and all cause mortality: the University of Navarra follow up (SUN) cohort study. *BMJ.* 2019 May;365:1194-9.
 59. León-Muñoz LM, Guallar-Castillón P, Graciani A, López-García E, Mesas AE, Aguilera MT et al. Adherence to the Mediterranean diet pattern has declined in Spanish adults. *J Nutr.* 2012 Oct;142(10):1843-50.
 60. Brown T, Moore Th, Hooper L, Hooper L, Gao Y, Zayegh A et al. Interventions for preventing obesity in children. *Cochrane database Syst Rev.* 2019 Jul;7:CD001871.
 61. GBD 2017 Diet collaboration. Health effects of dietary risks in 195 countries, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2019 May; 393(10184):1958-72.
 62. Wardle W, Cooke L. Genetic and enviroment determinants of children’s food preferences. *Br J Nutr.* 2008 Feb;99(Suppl 1):515-21.
 63. Dawson J. Retailer activity in shaping food choice. *Food Qual Preference.* 2013;28(1):339-47.
 64. Corbalán-Totau MD, Gómez-Abellán P, Madrid JA, Canteras M, Ordovas JM, Garaulet G et al. Toward a chronobiological characterization of obesity and metabolic síndrome in clinical practice. *Clin Nutr.* 2015 Jun;34(3):477-83.
 65. Garaulet M, Corbalán MD, Madrid JA, l. CLOCK gene is implicated in weight reduction in obese patients participating in a dietary programme base don the Mediterranean diet. *Int J Obes (Lond).* 2010 Mar;34(3)516-23.
 66. Garaulet M, Ordovás JM, Madrid JA, Morales E, Baraza JC, Lee YC et al. The chronobiology, etiology and pathophysiology of obesity. *Int J Obes (Lond).* 2010 Dec;34(12):1667-83.
 67. Corbalán-Totau MD, Madrid JA, Ordovás JM, Smith CE, Nicolas F, Garaulet M et al. Differences in daily rhytms of wrist temperatura between obese and normal weight women: associations with metabolic síndrome features. *Chronobiol Int.* 2011 May;28(5):425-33.
 68. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest.*

2006 Jul;116 (7):1793-1801.

69. Hotamisligil GS, Shargill NS. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*. 1993 Jan; 259(5091):87-91.
70. Yuan M, Konstantopoulos N, Lee J, Hansen L, Li ZW, Karin M et al. Reversal of obesity and diet induced insulin resistance with salicylates or targeted disruption of ikkbeta. *Science*. 2001 Aug; 293 (5535):1673-1677.
71. Hirosumi J, Tuncman G, Chang L, Gorgun CZ, Uysal KT, Maeda K et al. A central role for JNK in obesity and insulin resistance. *Nature*. 2002 Nov;420(6913):333-336.
72. Wang Z, Nakayama T. Inflammation, a link between obesity and cardiovascular disease. *Mediators Inflamm*. 2010 Aug; 2010: 535918.
73. Barbarroja N, López-Predera R, Mayas MD, García-Fuentes E, Garrido-Sánchez L, Macías-González M et al. The obese healthy paradox: is inflammation the answer? *Biochem J*. 2010 Aug; 430(1): 141-149.
74. Acosta E. Obesidad, tejido adiposo y resistencia a la insulina. *Acta Bioquím Clin Latinoam*. 2012 Apr-Jun;46 (2):183-194.
75. Greenberg AS, Obin MS. Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism. *Am J Clin Nutr*. 2006 Feb; 83(2): 461S-465S.
76. Paoli A, Rubini A, Volek JS, Grimaldi KA. Beyond weight loss: a review of the therapeutic uses of very-low-carbohydrate (ketogenic) diets. *Eur J Clin Nutr*. 2013 Aug; 67(8):789-96.
77. Kellner M, Koch M, Metzinger E, Mushack J, Capp E, Häring HU et al. Leptin activates PI3 Kinase in C2C12 myotubes via janus kinase-2 (JAK-2) and insulin receptor substrate-2 (IRS-2) dependent pathways. *Diabetologia*. 1997 Nov;40(11):1358-1362.
78. Pimentel GD, Ganeshan K, Carvalheira JB. Hypothalamic inflammation and the central nervous system control of energy homeostasis. *Mol Cell Endocrinol*. 2014 Nov;397(1-2):15-22.
79. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Jun; 89(6):2548-2556.
80. Halberg N, Wernstedt-Asterholm I, Scherer PE. The adipocyte as an endocrine cell. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2008 Sep;37(3):753-768.
81. Xing H, Northrop JP, Grove JR, Kilpatrick KE, Su JL, Ringold GM et al. TNF alpha-mediated inhibition and reversal of adipocyte differentiation is accompanied by suppressed expression of PPARgamma without effects on Pref-1 expression. *Endocrinology*. 1997 Jul;138(7):2776-2786.
82. Ruan H, Hacohe N, Golub TR, Van Parijs L, Lodish HF. Tumor necrosis factor-alpha suppresses adipocyte-specific genes and activates expression of preadipocyte genes in 3T3-L1. *Diabetes*. 2002 May;51(5):1319-1336.
83. Hotamisligil GS. Mechanisms of TNF-alpha-induced insulin resistance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1999;107(2):119-125.
84. Kahn SE, Hull RL, Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*. 2006 Dec; 444(7121):840-846.
85. Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*. 2001 Dec; 414(6865):799-806.
86. Andersson CX, Gustafson B, Hammarstedt A, Hedjazifar S, Smith U. Inflamed adipose tissue, insulin resistance and vascular injury. *Diabetes Metab Res Rev*. 2008 Nov-Dec;24(8):595-603.

87. Maury E, Brichard SM. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol.* 2010 Jan;314(1):1-6.
88. Chida D, Osaka T, Hashimoto O, Iwakura Y. Combined interleukin-6 and interleukin-1 deficiency causes obesity in young mice. *Diabetes.* 2006 Apr;55(4):971-977.
89. Memon RA, Feingold KR, Moser AH, Fuller J, Grunfeld C. Regulation of fatty acid transport protein and fatty acid translocase mRNA levels by endotoxin and cytokines. *Am J Physiol.* 1998 Feb;274(2): E210-217.
90. Matsuki T, Horai R, Sudo K, Iwakura Y. IL-1 plays an important role in lipid metabolism by regulating insulin levels under physiological conditions. *J Exp Med.* 2003 Sep;198(6):877-888.
91. Garcia MC, Wernstedt I, Berndtsson A, Enge M, Bell M, Hultgren O et al. Mature onset obesity in interleukin-1 receptor I knockout mice. *Diabetes.* 2006 May;55(5):1205-1213.
92. Isoda K, Sawada S, Ayaori M, Matsuki T, Horai R, Kagata T et al. Deficiency of interleukin-1 receptor antagonist deteriorates fatty liver and cholesterol metabolism in hypercholesterolemic mice. *J Biol Chem.* 2005 Feb;280(8):7002-7009.
93. Negrin KA, Roth Flach RJ, DiStefano MT, Matevossian A, Friedline RH, Jung D et al. IL-1 signaling in obesity induced hepatic lipogenesis and steatosis. *PLoS One.* 2014 Sep;9(9):107265.
94. Howard Jk, Flier JS. Attenuation of leptin and insulin signaling by SOCS proteins. *Trends Endocrinolog Metab.* 2006 Nov;17(9):365-371.
95. Fasshauer M, Kralisch S, Kier M, Lossner U, Bluher M, Klein J et al. Insulin resistance inducing cytokines differentially regulate SOCS mRNA expression in adipocytes. *J Endocrinol.* 2004 Apr;181(1):129-138.
96. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress and diabetes. *J Clin Invest.* 2005 May;115(5):1111-1119.
97. Hotamisligil GS. Inflammation and endoplasmic reticulum stress in obesity and diabetes. *Int J Obes (Lond).* 2008 Dec;32(S7):S52-S54.
98. Ganz M, Szabo G. Immune and inflammatory pathways in NASH. *Hepatol Int.* 2013 Aug;7 (Suppl 2):771-781.
99. Park EJ, Lee JH, Yu GY, He G, Ali SR, Holzer RG et al. Dietary and genetic obesity promote liver inflammation by enhancing IL-6 and FNT expression. *Cell.* 2010 Jan;140(2):197-208.
100. Tilg H, Moschen AR, Szabo G. Interleukin-1 and inflammasomes in alcoholic liver disease and non alcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2016 Sep;64(3):955-965.
101. Viridis A, Colucci R, Bernardini N, Blandizzi C, Taddei S, Masi S et al. Microvascular endothelial dysfunction in human obesity: role of TNF-alpha. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 Feb;104(2):341-348.
102. Feve B, Bastard JP. The role of interleukins in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2009 Jun;5(6):305-311.
103. Ohmura E, Hosaka D, Yazawa M, Tsuchida A, Tokunaga M, Ishida H et al. Association of free fatty acids (FFA) and tumor necrosis factor-alpha and insulin resistant metabolic disorder. *Horm Metab Res.* 2007 Mar;39(3):212-217.
104. Ridker PM, Hennekens CH, Roitman-Johnson B, Stampfer MJ, Allen J. Plasma concentrations of soluble intercellular adhesion molecule 1 and risk of future

- myocardial infarction in apparently healthy men. *Lancet*. 1998 Jan;351(9096):88-92.
105. Cook-Mills JM, Marchese Me, Abdala-Valencia H. Vascular cell adhesion molecule-1 expression and signaling during disease: regulation by reactive oxygen species and antioxidants. *Antioxid redox Signal*. 2011 Sep;15(6):1607-38.
106. Hacker H, Karin M. Regulation and function of IKK and IKK related kinases. *Sci SKTE*. 2006 Oct;2006(357):re13.
107. Aguirre V, Uchida T, Yenush L, Davis R, White MF. The c-Jun NH(2) terminal kinase promotes insulin resistance during association with insulin receptor substrate-1 and phosphorylation of Ser (307). *J Biol Chem*. 2000 Mar; 275(12):9047-9054.
108. Rui L, Aguirre V, Kim JK, Shulman GI, Lee A, Corbould A et al. Insulin/IGF-1 and TNF-alpha stimulate phosphorylation of IRS-1 at inhibitory Ser307 via distinct pathways. *J Clin Invest*. 2001 Jan;107(2):181-189.
109. Gao Z, Zhang X, Zuberi, Hwang D, Quon MJ, Lefevre M et al. Inhibition of insulin sensitivity by free fatty acids requires activation of multiple serine kinases in 3T3-L1 adipocytes. *Mol Endocrinol*. 2004 Aug;18(8):2014-2034.
110. Lee YH, Giraud J, Davis RJ, White MF. cJUN N-terminal kinase (JNK) mediates feedback inhibition of the insulin signaling cascade. *J Biol Chem*. 2003 Jan;278(5):2896-2902.
111. Ozcan U, Cao Q, Yilmaz E, Lee A-H, Iwakoshi NN, Ozdelen E et al. Endoplasmic Reticulum Stress links obesity, insulin action and type 2 diabetes. *Science*. 2004 Oct;306(5695):457-461.
112. Nakatani Y, Kaneto H, Kawamori D, Hatazaki M, Miyatsuka T, Matsuoka TA et al. Modulation of the JNK pathway in liver affects insulin resistance Status. *J Biol Chem*. 2004 Oct;279(44):45803-45809.
113. Sabio G, Das M, Mora A, Zhang Z, Jun JY, Ko HJ et al. Stress signaling pathway in adipose tissue regulates hepatic insulin resistance. *Science*. 2008 Dec;322(5907):1539-1543.
114. Floyd ZE, Stephen JM. STAT5 promotes adipogenesis in nonprecursor cells and associates with the glucocorticoid receptor during adipocyte differentiation. *Diabetes*. 2003 Feb;52(2):308-314.
115. Richard AJ, Stephens JM. The rol of JAK-STAT signaling in adipose tissue function. *Biochim Biophys Acta*. 2014 Mar; 1842(3):431-439.
116. Shi SY, Luk CT, Brunt JJ, Sivvasubramaniyam T, Lu SY, Schroer SA et al. Adipocyte specific deficiency of JAK 2 in mice impairs lipolysis and increases body weight, and leads to insulin resistance with ageing. *Diabetología*. 2014 May;57(5):1016-26.
117. Lee JY, Ye J, Gao Z, Youn HS, Lee WH, Zhao L et al. Reciprocal modulation of Toll like receptor-4 signaling pathways by saturated and polyunsaturated fatty acids. *J Biol Chem*. 2003 Sep;278 (39):37041-37051.
118. Weigert C, Brodbeck K, Staiger H, Kausch C, Machichao F, Haring HU et al. Palmitate but not unsaturated fatty acids induces the expression of interleukin-6 in human through proteasome dependent activation of nuclear factor-kappa B. *J Biol Chem*. 2004 Jun;279(23):23942-52.
119. Brose N, Rosenmund C. More over protein kinase C, you have company: alternative cellular effectors of diacylglycerol and phorbol esters. *J Cell Sci*. 2002 Dec;115 (Pt23):4399-4411.
120. Ballou LR, Lauderkind SJ, Rosloniec EF, Raghov R. Ceramide signalling and the

- immune response. *Biochim Biophys Acta*. 1996 Jun;1301(3):273-287.
121. Yu C, Chen Y, Cline GW, Zhang D, Zong H, Wang Y et al. Mechanism by which fatty acids inhibits insulin activation of insulin receptor substrate-1 (IRS-1) in muscle. *J Biol Chem*. 2002 Nov;277(52):50230-50236.
122. Ye J. Emerging role of adipose tissue hypoxia in obesity and insulin resistance. *Int J Obes (Lond)*. 2009 Jan;33(1):54-66.
123. Trayhurn P, Bohan W, Wood IS. Hypoxia in adipose tissue: a basis for the dysregulation of tissue function in obesity?. *Br J Nutr*. 2008 Aug;100(2):227-235.
124. Semenza GL. Oxygen-dependent regulation of mitochondrial respiration by hypoxia inducible factor 1. *Biochem J*. 2007 Jul;405(1):1-9.
125. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006 Dec;444(7121):860-867.
126. Park H, Bourla AB, Kastner DL, Colbert RA, Siegel RM. Lighting the fires within: the cell biology of autoinflammatory diseases. *Nat Rev Immunol*. 2012 Jul;12(8):570-580.
127. Bashan N, Kovsan J, Ovadia H, Rudich A. Positive and negative regulation of insulin signaling by reactive oxygen and nitrogen species. *Physiol Rev*. 2009 Jan;89(1):27-71.
128. Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. Are oxidative stress activated signaling pathways mediators of insulin resistance and beta cell dysfunction? *Diabetes*. 2003 Jan;52(1):1-8.
129. The Human Microbiome Project Consortium. A framework for human microbiome research. *Nature*. 2012 Jun;13;486(7402):215-21.
130. Murphy EF, Cotter PD, Healy S, Marques TM, O'Sullivan O, Fouhy F et al. Composition and energy harvesting capacity of the gut microbiota: relationship to diet, obesity and time in mouse models. *Gut*. 2010 Dec; 59(12):1635-1642.
131. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JL. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature*. 2006 Dec; 444(7122):1022-1023.
132. Ley RE, Backhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon LL et al. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005 Aug; 102(31):11070-11075.
133. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JL et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006; 444(7122):1027-1031.
134. Barathikannan K et al. Gut Microbiome Modulation Based on Probiotic Application for Anti-Obesity: A Review on Efficacy and Validation. *Microorganism*. 2019 Oct;7(10).
135. Le Barz M, Anhe F, Varin TV, Desjardin Y, Levy E, Roy D et al. Probiotics as Complementary Treatment for Metabolic Disorders. *Diabetes Metab J*. 2015 Aug;39(4): 291-303.
136. De Luis DA, Aller R, Izaola O, Conde R, Gonzalez Sagrado M. The ratio of adiponectin to HOMA as an index of metabolic syndrome in obese women. *Ann Nutr Metab*. 2011 Oct;58(4):301-6.
137. De Luis DA, González Sagrado M, Conde R, Aller R, Izaola O. Resistin levels and inflammatory markers in patients with morbid obesity. *Nutr Hosp*. 2010 Jul-Aug;25(4):630-4.
138. Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE. Mechanisms linking obesity with

- cardiovascular disease. *Nature*. 2006 Dec;444(7121):875-880.
139. Kim JA, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation*. 2006 Apr;113(15):1888-1904.
140. Goossens GH, Blaak EE, Van Baak MA. Possible involvement of the adipose tissue renin-angiotensin system in the pathophysiology of obesity and obesity related disorders. *Obes Rev*. 2003 Feb;4(1):43-55.
141. Paul M, Poyan Mehr A, Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems. *Physiol Rev*. 2006 Jul;86(3):747-803.
142. Carey RM, Siragy HM. Newly recognized components of the renin-angiotensin systems: potential roles in cardiovascular and renal regulation. *Endocr Rev*. 2003 Jun; 24(3):261-271.
143. Hall JE, Jones DW, Kuo JJ, Da Silva A, Liu J, Tallman L et al. Obesity and hypertension: Impact on cardiovascular and renal systems. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2003 Mar;12(2):195-200.
144. Senaratna CV, Perret JL, Lodge CJ, Lowe AJ, Campbell BE, Matheson MC et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: a systematic review. *Sleep Med Rev*. 2017 Aug; 34:70-81.
145. Hamilton GS, Joosten SA. Obstructive sleep apnea and obesity. *Aust Fam Physician*. 2017;46(7):460-463.
146. Seetho IW, Wilding JP. Screening for obstructive sleep apnoea in obesity and diabetes: potential for future approaches. *Eur J Clin Invest*. 2013 Jun;43(6):640-53.
147. Chung F, Subramanyam R, Liao P, Sasaki E, Shapiro C, Sun Y et al. High STOP-BANG score indicates a high probability of obstructive sleep apnoea. *British J Anaesth*. 2012 May; 108(5):768-75.
148. Pinto TF, De Bruin PFC, De Bruin VMC, Lopes PM, Lemos FN. Obesity, hypersomnolence and quality of sleep: the impact of bariatric surgery. *Obes Surg*. 2017 Jul;27(7):1775-1779.
149. Brewer CJ, Balen AH. The adverse effects of obesity on conception and implantation. *Reproduction*. 2010 Sep;140(3):347-64.
150. Pasquali R. Obesity, fat distribution and infertility. *Maturitas*. 2006 Jul;54(4):363-371.
151. Ferrannini E, Sironi AM, Iozzo P, Gastaldelli A. Intra-abdominal adiposity, abdominal obesity, and cardiometabolic risk. *Eur Heart J*. 2008 Feb;10(1):B4-B10.
152. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Jun;89(6):2548-2556.
153. Kirschner MA, Samojlik E. Sex hormone metabolism in upper and lower body obesity. *Int J Obes*. 1991 Sept;15(Suppl 2):101-108.
154. Saboor Aftab SA, Kumar S, Barber TM. The role of obesity and type 2 diabetes mellitus in the development of male obesity-associated secondary hypogonadism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013 Mar;78(3):330-337.
155. Calderon B, Gomez-Martin JM, Vega-Pinero B, Martin-Hidalgo A, Galindo J, Luque-Ramirez M et al. Prevalence of male secondary hypogonadism in moderate to severe obesity and its relationship with insulin resistance and excess body weight. *Andrology* 2016 Jan;4(1):62-67.
156. De Ronde W. Therapeutic uses of aromatase inhibitors in men. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2007 Jun;14(3):235-240.

157. Escobar-Morreale HF, Alvarez-Blasco F, Botella-Carretero JL, Luque-Ramirez M. The striking similarities in the metabolic associations of female androgen excess and male androgen deficiency. *Hum Reprod*. 2014 Oct;29(10):2083–2091.
158. Escobar-Morreale H, Santacruz E, Luque-Ramirez M, Botella-Carretero JL. Prevalence of obesity -associated gonadal dysfunction in severely obese men and women and its resolution after bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2017 Jul-Aug;23(4):390–408.
159. Aarts E, Van Wageningen B, Loves S, Janssen I, Berends F, Sweep F et al. Gonadal status and outcome of bariatric surgery in obese men. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014 Sep;81(3):378–386.
160. Pellitero S, Olaizola I, Alastrue A, Martinez E, Granada ML, Balibrea JM et al. Hypogonadotropic hypogonadism in morbidly obese males is reversed after bariatric surgery. *Obes Surg* 2012 Dec;22(12):1835–1842.
161. Golan R, Scovell JM, Ramasamy R. Age-related testosterone decline is due to waning of both testicular and hypothalamic-pituitary function. *Aging Male*. 2015;18(3):201–204.
162. Park PH, Huang H, McMullen MR. Suppression of lipopolysaccharide-stimulated tumor necrosis factor- α production by adiponectin is mediated by transcriptional and post-transcriptional mechanisms. *J Biol Chem*. 2008 Oct;283(40):26850-26858.
163. Folco EJ, Rocha VZ, Lopez-Illasaca M, Libby P. Adiponectin inhibits pro-inflammatory signaling in human macrophages independent of interleukin-10. *J Biol Chem*. 2009 Sep;284(38):25569-25575.
164. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H et al. Adiponectin and adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF- κ B signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation*. 2000 Sep;102(11):1296-1301.
165. Meier CA, Bobbioni E, Gabay A, Assimacopoulos-Jeannet F, Golay A, Dayer JM et al. IL-1 receptor antagonist serum levels are increased in human obesity: a possible link to the resistance to leptin? *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Mar;87(3):1184-1188.
166. Juge-Aubry CE, Somm E, Giusti V, Pemin A, Chicheportiche R, Verdumo C et al. Adipose tissue is a major source of interleukin-1 receptor antagonist: upregulation in obesity and inflammation. *Diabetes*. 2003 May;52(5):1104-1110.
167. Bluher M, Fasshauer M, Tonjer A, Kratzsch J, Schon MR, Paschke R et al. Association of interleukin-6, C-reactive protein, interleukin-10 levels and adiponectin plasma concentrations with measures of obesity, insulin sensitivity and glucose metabolism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2005 Oct;113(9):534-537.
168. Hong EG, Ko Cho, Kim HJ, Ma Z, Yu TY, Friedline RH et al. Interleukin-10 prevents diet induced insulin resistance by attenuating macrophage and cytokine response. *Diabetes*. 2009 Nov;58(11):2525-35.
169. Grossman M. Hypogonadism and male obesity: focus on unresolved questions. *Clinical Endocrinology*. 2018 Jul;89(1):11-21.
170. Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K, Nyssonen K, Tuomainen TP, Valkonen VP et al. Testosterone and SHBG predict the MS and DM in middle-aged men. *Diabetes Care*. 2004 May;27(5):1036-41.
171. Rosen ED, Spiegelman BM. Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis. *Nature*. 2006 Dec;444(7121):847-53.
172. Ronti T, Lupattelli G, Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an

- update. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006 Apr; 64(4):355–65.
173. Aldhahi W, Hamdy O. Adipokines, inflammation, and the endothelium in diabetes. *Curr Diab Rep*. 2003 Aug; 3(4):293–8.
174. Marlatt KL, Ravussin E. Brown Adipose Tissue: an update on recent findings. *Curr Obes Rep*. 2017 Dec;6(4):389-396.
175. Berbee JF, Boon MR, Khedoe PP, Bartelt A, Schlein C, Worthmann A et al. Brown fat activation reduces hypercholesterolaemia and protects from atherosclerosis development. *Nat Commun*. 2015 Mar; 6:6356.
176. Hoeke G, Kooijman S, Boon MR, Rensen PC, Berbee JF. Role of Brown Fat in Lipoprotein metabolism and atherosclerosis. *Circ Res*. 2016 Jan;11(8):173-82.
177. Takami R, Takeda N, Hayashi M, Sasaki, Kawachi S, Yoshino K et al. Body fatness and fat distribution as predictors of metabolic abnormalities and early carotid atherosclerosis. *Diabetes Care*. 2001 Jul;24(7):1248-52.
178. Poirier P, Giles TD, Bray Ga, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation and effect of weight loss. *Circulation*. 2006 Feb 14;113(6):898-918.
179. Kaltman AJ, Goldring RM. Role of circulatory congestion in the cardiorespiratory failure of obesity. *Am J Med*. 1976 May;60(5):645-53.
180. Gao Y-J, Lu C, Su LY, Sharma AM, Lee RM. Modulation of vascular function by perivascular adipose tissue: the role of endothelium and hydrogen peroxide. *Br J Pharmacol*. 2007 Jun;151(3):323-331.
181. Guzik TJ, Marvar PJ, Czesnikiewicz-Guzik M, Korbut R. Perivascular adipose tissue as a Messenger of the brain-vessel axis: role in vascular inflammation and dysfunction. *J Physiol Pharmacol*. 2007 Dec;58(4):591-610.
182. Almagro TA, Ewart MA, Salt IP and Kennedy S. Perivascular fat, AMP activates protein kinase and vascular diseases. *Br J Pharmacol*. 2014 Feb;171(3):595-617.
183. Lim KY and Meigs JB. Links between ectopic fat and vascular disease in humans. *Arterioscler Thromb Vascular Biol*. 2014 Sep;34(9):1820-1826.
184. Ozen G, Daci A, Norel X and Topal G. Human perivascular adipose tissue dysfunction as a cause of vascular disease: focus on vascular tone and wall remodelling. *Eur J Pharmacol*. 2015 Nov;766:16-24.
185. Gálvez-Prieto B, Bolbrinker J, Stucchi P, De las Heras AI, Merino B, Arribas S et al. Comparative expression analysis of the renin-angiotensin system components between White and Brown perivascular adipose tissue. *J Endocrinol* 2008 Apr;197(1):55-64.
186. Lu C, Su L-Y, Lee W and Gao Y-J. Mechanisms for perivascular adipose tissue mediated potentiation of vascular contraction to perivascular neuronal stimulation: the role of adipocyte derived angiotensin II. *Eur J Pharmacol*. 2010 May ;634(1-3):107-112.
187. Badimon L, Storey RF and Vilahur G. Update on lipids, inflammation and atherothrombosis. *Thromb Haemost*. 2011 May; 105(Suppl 1): S34-S42.
188. Halvorsen B, Otterdal K, Dahl TB, Skjelland M, Gullestad L, Ole E et al. Atherosclerotic plaque stability-what determines the fate of a plaque?. *Prog Cardiovasc Dis*. 2008 Nov-Dec;51(3):183-194.
189. Insull W. The pathology of atherosclerosis: plaque development and plaque responses to medical treatment. *Am J Med*. 2009 Jan;122 (Suppl 19):S3-S14.

190. Llorente-Cortés V, Badimon L. LDL receptor related protein and the vascular Wall: implications for atherothrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005 Mar;25(3):497-504.
191. Meerarani P, Badimon JJ, Zias E, Fuster V, Moreno PR. Metabolic syndrome and diabetic atherothrombosis implications in vascular complications. *Curr Mol Med.* 2006 Aug;6(5):501-514.
192. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999 Jan;340(2):115-126.
193. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2005 Apr;352(16):1685-1695.
194. Ibanez B, Vilahur G, Badimon JJ. Plaque progression and regression in atherothrombosis. *J Thromb Haemost.* 2007 Jul;5(Suppl 1):292-299.
195. Fain JN. Release of interleukins and other inflammatory cytokines by human adipose tissue is enhanced in obesity and primarily due to non fat cells. *Vitam Horm.* 2006;74:443-477.
196. Hajer Gr, Van Haeften TW, Visseren FL. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. *Eur Heart J.* 2008 Dec;29(24):2959-373.
197. Gregor MF, Hotamisligil GS. Adipocyte stress: the endoplasmic reticulum and metabolic disease. *J Lipid Res.* 2007 Sep;48(9):1905-1914.
198. Zechner R, Strauss JG, Haemmerle G, Lass A. Lipolysis: pathway under construction. *Curr Opin Lipidol.* 2005 Jun;16(3):333-340.
199. Boden G. Obesity and free fatty acids. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008 Sep;37(3):635-646.
200. Goralski KB, Sinal CJ. Type 2 diabetes and cardiovascular disease: getting to the fat of the matter. *Can J Physiol Pharmacol.* 2007 Jan;85(1):113-132.
201. Rabe K, Lehrke M, Parhofer KG, Broedl UC. Adipokines and insulin resistance. *Mol Med.* 2008 Nov-Dec;14(11-12):742-751.
202. Alessi MC, Lijnen HR, Bastelica D, Juhan-Vague I. Adipose tissue and atherothrombosis. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2004 Dec;33(5-6):290-297.
203. De Ferranti S, Mozaffarian D. The perfect storm: obesity, adipocyte dysfunction and metabolic consequences. *Clin Chem.* 2008 Jun;54(6):945-955.
204. Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation and cardiovascular disease. *Circ Res.* 2005 May;96(9):939-949.
205. Berstein LE, Berry J, Kim S, Canavan B, Grinspoon SK. Effects of etanercept in patients with the metabolic syndrome. *Arch Intern Med.* 2006 Apr;166(8):902-908.
206. Badimon L, Badimon J, Vilahur G, Segales E, Llorente V. Pathogenesis of the acute coronary syndromes and therapeutic implications. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2002 Dec;32(6):225-231.
207. Badimon L, Vilahur G. Coronary atherothrombotic disease: progress in antiplatelet therapy. *Rev Esp Cardiol.* 2008 May;61(5):501-513.
208. Eckel RH, Barouch WW, Ershow AG. Report of the National Heart, Lung and Blood Institute of diabetes working group on the pathophysiology of obesity associated cardiovascular disease. *Circulation.* 2002 Jun;105(24):2923-2928.
209. Despres JP. Cardiovascular disease under the influence of excess visceral fat. *Crit Pathw Cardiol.* 2007 Jun;6(2):51-9.
210. Wolk R, Berger P, Lennon RJ, Brilakis ES, Somers VK. Body Mass Index: a risk factor for unstable angina and myocardial infarction in patients with

- angiographically confirmed coronary artery disease. *Circulation*. 2003 Nov;108(18):2206-2211.
211. Kones R. Molecular sources of residual cardiovascular risk, clinical signals, and innovative solutions: relationship with subclinical disease, undertreatment, and poor adherence: implications of new evidence upon optimizing cardiovascular patient outcomes. *Vasc Health Risk Manag*. 2013; 9: 617-70.
212. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro Jm et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008 Feb; 117(6): 743-53.
213. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Capatano AL et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016 Aug; 37(29): 2315-81.
214. Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, Brodmann M, Cifkova R, Cosentino F et al. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. *Atherosclerosis*. 2015 Aug;241(2):507-3.
215. Sibal L, Agarwal SC, Home PD. Carotid intima-media thickness as a surrogate marker of cardiovascular disease in diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2011 Jan;4:23-34.
216. O'Leary DH, Bots ML. Imaging of atherosclerosis: carotid intima-media thickness. *Eur Heart J*. 2010 Jul;31(14):1682-1689.
217. Iglesias del Sol A, Bots ML, Grobbee DE, Hofman A, Witteman JC. Carotid intima-media thickness at different sites: relation to incident myocardial infarction. The Rotterdam Study. *Eur Heart J*. 2002 Jun;23(12):934-40.
218. Bots ML, Hoes AW, Hofman A, Witteman JC, Grobbee DE. Cross-sectionally assessed carotid intima-media thickness relates to longterm risk of stroke, coronary heart disease and death as estimated by available risk functions. *J Intern Med*. 1999 Mar;245(3):269-276.
219. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvali M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and metaanalysis. *Circulation*. 2007 Jan;115(4):459-467.
220. Rosvall M, Janzon L, Berglund G, Engstrom G, Hedblad B. Incident coronary events and case fatality in relation to common carotid intima-media thickness. *J Intern Med*. 2005 May;257(5):430-437.
221. Lorenz MW, Polak JF, Kavousi M, Mathiesen EB, Völzke H, Tuomainen P et al. PROG-IMT Study Group. Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data. *Lancet*. 2012 Jun;379(9831):2053-2062.
222. Brohall G, Odén A, Fagerberg B. Carotid artery intima-media thickness in patients with type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance: a systematic review.

- Diabet Med. 2006 Jun;23(6):609–616.
223. Baldassarre D, Veglia F, Hamsten A, Humphries SE, Rauramaa R, De Faire U et al. IMPROVE Study Group. Progression of carotid intima-media thickness as predictor of vascular events: results from the IMPROVE study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013 Sep;33(9):2273–2.
224. Peters SA, Grobbee DE, Bots ML. Carotid intima-media thickness: a suitable alternative for cardiovascular risk as outcome? *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2011 Apr;8(2):167–174.
225. Barnett PA, Spence JD, Manuck SB, Jennings JR. Psychological stress and the progression of carotid artery disease. *J Hypertens.* 1997 Jan;15(1):49–55.
226. Glagov S, Vito R, Giddens DP, Zarins CK. Micro-architecture and composition of artery walls: relationship to location, diameter and the distribution of mechanical stress. *J Hypertens Suppl.* 1992 Aug;10(6):S101-4.
227. Stary HC, Blankenhorn DH, Chandler AB, Glagov S, Insull W JR, Richardson M et al. A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis-prone regions. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis. *Arterioscler Thromb.* 1992 Jan;12(1):120-34.
228. Montanari T, Poscic N, Colitti M. Factors involved in white to brown adipose tissue conversion and in thermogenesis: a review. *Obesi Rev.* 2017 May;18(5):495-513.
229. Canello R, Soranna D, Brunani A, Scacchi M, Tagliaferri A, Mai S et al. Analysis of predictive equations for estimating resting energy expenditure in a large cohort of morbidly obese patients. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018 Jul;9:367-76.
230. Carrillo Fernández L, Dalmau Serra J, Martínez Álvarez JR, Solá Alberich R, Pérez-Jiménez F. Grasas de la dieta y salud cardiovascular. *Aten Primaria.* 2011 Mar;43(3):157.
231. Hooper L, Abdelhamid A, Bunn D, Brown T, Summerbell CD, Skeaff CM et al. Effects of total fat intake on body weight. *Cochrane database Syst Rev.* 2015 Aug 7;(8):CD011834.
232. Hooper L, Martin N, Davey Smith G. Reduction in saturated fat intake for cardiovascular disease. *Cochrane database Syst Rev.* 2015 Jun 10;(6):CD011737.
233. Hooper L, Abdelhamid A, Moore HJ, Douthwaite W et al. Effect of reducing total fat intake on body weight systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and cohort studies. *BMJ.* 2012 Dec 6;345e7666.
234. Stewart R. Primary prevention of cardiovascular disease with a mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. From the PREDIMED Network. *N Engl J Med.* 2018 Jun 21;378(25):e34.
235. Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, Shahar DR, Witkow S, Greenberg I et al. Dietary Intervention Randomized Controlled Trial (DIRECT). Group Weight Loss with a low-carbohydrate, Mediterranean or low fat diet. *N Eng J Med.* 2008 Jul;359(3):229-41.
236. Dagan S, Goldenshluger A, Globus I, Schweiger C, Kessler Y, Kover Sandbank G et al. Nutritional recommendations for adult bariatric surgery patients: clinical practice. *Adv Nutr.* 2017 Mar;8(2):382-394.
237. Via MA, Mechanick JL. Nutritional and Micronutrient Care of Bariatric Surgery Patients: current evidence Update. *Curr Obes Rep.* 2017 Sep;6(3):286-296.
238. Steenackers N, Gesquiere I, Matthys C. The relevance of dietary protein after bariatric surgery: what do we know?. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2018

- Jan;21(1):58-63.
239. Goodpaster BH, Park SW, Harris TB, Kritchevsky SB, Nevitt M, Schwartz A et al. The loss of skeletal muscle strength, mass and quality in older adults: the health, aging and body composition study. *J Gerontol A Biol Sci Med.* 2006 Oct;61(10):1059-64.
240. Kalinkovich A, Livshits G. Sarcopenic obesity or obese sarcopenia: A cross talk between age-associated adipose tissue and skeletal muscle inflammation as a main mechanism of the pathogenesis. *Ageing Res Rev.* 2017 May;35:200-221.
241. Goto K, Ishi N, Sugihara S, Yoshioka T, Takamatsu K. Effects of resistance exercise on lipolysis during subsequent submaximal exercise. *Med Sci Sport Exerc* 2007 Feb;39(2):308-15.
242. Villareal DT, Aguirre L, Gurney AB, Walters DL, Sinacore DR, Colombo E et al. Aerobic or Resistance Exercise, or Both, in Dieting Obese Older Adults. *N Engl J Med.* 2017 May;376(20):1943-55.
243. Colleluori G, Aguirre L, Phadnis U, Fowler K, Amamento-Villareal R, Sun Z et al. Aerobic Plus Resistance Exercise in Obese Older Adults Improves Muscle Protein Synthesis and Preserves Myocellular Quality Despite Weight Loss. *Cell Metab* 2019 Aug 6;30(2):261-273.
244. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Obesity Society. 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 Jul;63(25):2985-3023.
245. American Association of Clinical Endocrinologists. AACE/ACE algorithm for the medical care of patients with obesity. Accessed July 25, 2019. Disponible en: www.aace.com/files/guidelines/ObesityAlgorithm.pdf.
246. Wadden TA, Berkowitz RI, Womble LG, Sarwer LG, Phelan S, Cato RW et al. Randomized trial of life-style modification and pharmacotherapy for obesity. *N Engl J Med.* 2005 Nov; 353(20):2111-2120.
247. Yanovski SZ, Yanovski JA. Long-term drug treatment for obesity: a systematic and clinical review. *JAMA.* 2014 Jan; 311(1):74-86.
248. Padwal Rs, Majumdar SR. Drugs treatment for obesity: orlistat, sibutramine and rimonabant. *Lancet.* 2007 Jan;369(9555):71-7.
249. Thomas EL, Makwana A, Newbould R, Rao AW, Gambarota G, Frost G et al. Pragmatic study of orlistat 60 mg on abdominal obesity. *Eur J Clin Nutr.* 2011 Nov;65(11):1256-62.
250. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjostrom L. Xenical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care.* 2004 Jan; 27(1):155-161.
251. Pucci A, Finer N. New medications for treatment of obesity: metabolic and cardiovascular effects. *Can J Cardiol.* 2015 Feb; 31(2):142-152.
252. Allison DB, Gadde KM, Garvey WT, Peterson CA, Schwiers ML, Najarian T et al. Controlled-release phentermine-topiramate in severely obese adults: a randomized controlled trial (EQUIP). *Obesity (Silver Spring).* 2012 Feb; 20(2):330-342.
253. Gadde KM, Allison DB, Ryan DH, Peterson CA, Troupin B, Schwiers ML et al. Effects

- of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2011 Apr; 377(97774):1341–1352.
254. Garvey WT, Ryan DH, Look M, Gadde KM, Allison DB, Peterson CA et al. Two-year sustained weight loss and metabolic benefits with controlled release phentermine-topiramate in obese and overweight adults (SEQUEL): a randomized, placebo-controlled, phase 3 extension study. *Am J Clin Nutr*. 2012 Feb; 95(2):297–308.
255. Smith SR, Weissman NJ, Anderson CM, Sanchez M, Chuang E, Stubbe S et al. Behavioral Modification and Lorcaserin for Overweight and Obesity Management (BLOOM) Study Group. Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management. *N Engl J Med*. 2010 Jul; 363(3):245–256.
256. Fidler MC, Sanchez M, Raether B, Weissman NJ, Smith SR, Shanahan WR et al. BLOSSOM Clinical Trial Group. A one-year randomized trial of lorcaserin for weight loss in obese and overweight adults: the BLOSSOM trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Oct; 96(10):3067–3077.
257. O'Neil PM, Smith SR, Weissman NJ, Fidler MC, Sanchez M, Zhang J et al. Randomized placebo-controlled clinical trial of lorcaserin for weight loss in type 2 diabetes mellitus: the BLOOM-DM study. *Obesity (Silver Spring)*. 2012 Jul; 20(7):1426–14.
258. Chan EW, He Y, Chui CS, Wong AY, Lau WC, Wong IC et al. Efficacy and safety of lorcaserin in obese adults: a meta-analysis of 1-year randomized controlled trials (RCTs) and narrative review on short-term RCTs. *Obes Rev*. 2013 May; 14(5):383–392.
259. Miller LE. Lorcaserin for weight loss: insights into US Food and Drug Administration approval. *J Acad Nutr Diet*. 2013 Jan; 113(1):25–30.
260. Caixàs A, Albert L, Capel I, Rigla M. Naltrexone sustained-release/bupropion sustained-release for the management of obesity: Review of the data to date. *Drug Des Devel Ther*. 2014 Sep; 18(8):1419–1427.
261. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Grennway F, Halpern A, Krempf M et al. SCALE Obesity and Prediabetes NN8022-1839 Study Group. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med*. 2015 Jul; 373(1):11–22.
262. Volery M, Bonnemain A, Latino A, Ourrad N, Perroud A. Obesity psychological treatment: beyond cognitive and behavioral therapy. *Rev Med Suisse*. 2015 Mar; 11(467):704–8.
263. Paul L, Van der Heiden C, Hoek HW. Cognitive behavioral therapy and predictors of weight loss in bariatric surgery patients. *Curr Opin Psychiatry* 2017 Nov; 30(6):474–79.
264. Chu DT, Minh Nguyet NT, Nga VT, Thai Lien NV, Vo DD, Lien N et al. An update on obesity: mental consequences and psychological interventions. *Diabetes Metab Syndr*. 2019 Jan; 13(1):155–160.
265. Gade H, Hjelmessaeth J, Rosenvige JH, Friborg O. Effectiveness of a cognitive behavioral therapy for dysfunctional eating among patients admitted for bariatric surgery: a randomized controlled trial. *J Obes*. 2014 Jul; 2014:127936.
266. Abilés V, Abilés J, Rodríguez-Ruiz S, Luna V. Effectiveness of cognitive behavioral therapy on weight loss after two years of bariatric surgery in morbidly obese

- patients. *Nutr Hosp*. 2013 Jul-Aug;28(4):1109-14.
267. Avila C, Holloway AC, Hahn MK, Morrison KM, Restivo M, Anglin R et al. An overview of links between obesity and mental health. *Curr Obes Rep*. 2015 Sep;4(3):303-10.
268. Henkel DS, Mora-Pinzon M, Remington PL, Jolles SA, Voils CI, Gould JC et al. Trends in the prevalence of severe obesity and bariatric surgery access: a state-level analysis from 2011 to 2014. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2017 Jul;27(7):669-75.
269. Picot J, Jones J, Colquitt JL, Gospodadevskaya E, Loveman E, Baxter L et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of bariatric (weight loss) surgery for obesity: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2009 Sep;13(41):1-190, 215-357.
270. Sjostrom L, Gummesson A, Sjostrom CD, Narbro K, Peltonen M, Wedel H et al. Effects of bariatric surgery on cancer incidence in obese patients in Sweden (Swedish Obese Subjects Study): a prospective, controlled intervention trial. *Lancet Oncol*. 2009 Jul;10(7):653-62.
271. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, Guidone C, Iaiconelli A, Nanni G et al. Bariatric-metabolic surgery versus conventional medical treatment in obese patients with type 2 diabetes: 5 year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015 Sep;386(9997):964-73.
272. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Woiski K, Aminian A, Brethauer SA et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes: 5-year outcomes. *N Engl J Med*. 2017 Feb;376(7):641-51.
273. Nguyen NT, Varela JE. Bariatric surgery for obesity and metabolic disorders: state of the art. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017 May;14(3):160-169.
274. Thorell A, MacCormick AD, Awad S, Reynolds N, Roulin D, Demartines N et al. Guidelines for Perioperative Care in Bariatric Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations. *World J Surg*. 2016 Sep;40(9):2065-2083.
275. Malczak P, Pisarska M, Piotr M, Wysocki M, Budzynski A, Pedziwiatr M et al. Enhanced Recovery after Bariatric Surgery: Systematic Review and Meta-Analysis. *Obes Surg*. 2017 Jan;27(1):226-235.
276. Gastrointestinal surgery for severe obesity: National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. *Am J Clin Nutr*. 1992 Feb;55(Suppl 2):615S
277. Noël PH, Puga JA. Management of overweight and obese adults. *BMJ*. 2002 Oct;325(7367):757-61.
278. Brolin RE. Bariatric surgery and long-term control of morbid obesity. *JAMA*. 2002 Dec;288(22): 2793-6.
279. Strauss RS, Bradley LJ, Brolin RE. Gastric bypass surgery in adolescents with morbid obesity. *J Pediatrics*. 2001 Apr; 138(4): 499-504.
280. Dolan K, Creighton L, Hopkins G, Fielding G. Laparoscopic gastric banding in morbidly obese adolescents. *Obes Surg*. 2003 Feb;13(1):101-4.
281. Aminian A, Chang J, Brethauer SA, Kim JJ, American Society for metabolic and Bariatric Surgery Clinical issues Committee. ASMBS updated position statement on bariatric surgery in class I obesity (BMI 30-35 kg/m²). *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2018 Aug;14(8):1071-1087.

282. Busetto L, Dixon J, De Luca M, Shikora S, Pories W, Angrisani L et al. Bariatric Surgery in Class I Obesity. A Position Statement from the International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO). *Obes Surg.* 2014 Apr;24(4):487-519.
283. Mason EE. Vertical banded gastroplasty for morbid obesity. *Arch Surg.* 1982 May; 117(5): 701-6.
284. Bohjalian A, Langer FB, Shakeri S, Gfrerer L, Ludvik B, Zacheri J et al. Sleeve gastrectomy as sole and definitive bariatric procedure: 5 year results for weight loss and ghrelin. *Obes Surg.* 2010 May;20(5):535-40.
285. Hutter MM, Schirmer BD, Jones DB, Clifford YK. Sleeve Gastrectomy has morbidity and effectiveness positioned between the band and the bypass. *Ann Surg.* 2011 Sep;254(3):410-420.
286. Rosenthal RJ, Diaz AA, Arvidson D, Baker RS, Basso N, Bellanger D et al. Sleeve Gastrectomy Expert Panel. Best Practice guidelines based on experience of 12000 cases. *Surg Obes Related Dis.* 2012 Jan-Feb;8(1):8-19.
287. Koroush Sarkhosh, Birch D, Sharma A, Shahzeer K. Complications associated with laparoscopic sleeve gastrectomy for morbid obesity: a surgeon's guide. *Can J Surg.* 2013 Oct;56(5):347-352.
288. Sugeran HJ, Starkey JV, Birkenhauer R. A randomised prospective trial of gastric bypass vs vertical banded gastroplasty for morbid obesity and their effects on sweets vs non-sweets eaters. *Ann Surg.* 1987 Jun; 205(6): 613-24.
289. Hernández-Estefanía R, González-Lamuño D, García-Ribes M, García-Fuentes M, Cacigas JC, Ingelmo A et al. Variables affecting BMI Evolution at 2 and 5 years after vertical banded gastroplasty. *Obes Surg.* 2000 Apr; 10(2): 160-6.
290. Melissas J, Christodoulakis M, Schoretsanitis G. Obesity-associated disorders before and after weight reduction by vertical banded gastroplasty in morbidly vs super obese individuals. *Obes Surg.* 2001 Aug;11(4): 475-81.
291. Carlin AM, Zeni TM, English W, Hawaslii AA, Genaw JA, Krause KR et al. The comparative effectiveness of sleeve gastrectomy, gastric bypass and adjustable gastric band procedures for the treatment of morbid obesity. *Ann Surg.* 2013 May;257(5):791-7.
292. Belachew M, Legrand M, Vincent V, Lismonde M, Le Docte N, Deschamps V et al. Laparoscopic adjustable gastric banding. *World J Surg.* 1998 Sep; 22(9): 955-63.
293. Dargent J. Laparoscopic adjustable gastric banding: Lessons from the first 500 patients in a single institution. *Obes Surg.* 1999 Oct;9(5): 446-52. 80.
294. Meir E, Van Baden M. Adjustable silicone gastric banding and band erosion: personal experience and hypothesis. *Obes Surg.* 1999 Apr; 9(2) 191-3.
295. Susmallian S, Tiberiu E, Marina E, Llan CH. Access-port complications after laparoscopic gastric banding. *Obes Surg.* 2003 Feb; 13: 128-31.
296. Husemann S. Esophageal motility disorders after SAGB. *Obes Surg.* 2002; 12: 466.
297. Belachew M, Belva PH, Desai C. Long-term results of laparoscopic adjustable gastric banding for the treatment of morbid obesity. *Obes Surg.* 2002 Aug;12(4): 564-8.
298. Vetryuyen M. Experience with lap-band system up to 7 years. *Obes Surg.* 2002 Aug; 12(4): 569-72.
299. Pujol Gebelli J, García Ruíz de Gordejuela A, Casajoana Badia A, Secanella Medayo L, Vicens Morton A, Masdevall Noguera C et al. Gastroplastia tubular plicada, una

- nueva técnica para el tratamiento de a obesidad mórbida. *Cir Esp.* 2011 Jun-Jul;89(6):356-61.
- 300.Ramos A, Galvao Neto M, Galvao M, Evangelista MF, Marins Camps J, Ferraz A et al. Laparoscopic greater curvature plication: initial results of an alternative restrictive bariatric procedure. *Obes Surg.* 2010 Jul;20(7):913-8.
- 301.Clinical Issues Committee. ASMBS policy statement on gastric plication. *Surg Obes Relat Dis.* 2011 May-Jun;7(3):262.
- 302.Abdelbaki TN, Huang CK, Ramos A, Galvao Neto M, Talebpour M, Saber A et al. Gastric plication for morbid obesity: a systematic review. *Obes Surg.* 2012 Oct;22(10):1633-9.
- 303.Kourkoulos M, Giorgakis E, Kokkinos C, Mavromats T, Griniatsos J, Nikiteas N et al. Laparoscopic gastric plication for the treatment of morbid obesity: a review. *Min Invasive Surg.* 2012 Jul;2012:696348.
- 304.Sales C. Plicatura gástrica, revisión de 900 casos, una realidad en cirugía. *BMI.* 2012;2(3):88-92.
- 305.Talebpour M, Motamedi SM, Talebpour A, Vahidi H. Twelve year experience of laparoscopic gastric plication in morbid obesity: development of the technique and patient outcomes. *Ann Surg Inn Res.* 2012 Aug;6(1):7.
- 306.Hii MW, Clarke NE, Hopkins GH. Gastrogastric herniation: an unusual complication following greater curve plication. *Ann R Coll Surg Engl.* 2012 Mar;94(2):76-8.
- 307.Watkins BM. Gastric compartment síndrome: an unusual complication of gastric plication surgery. *Surg Obes Relat Dis.* 2012 Nov-Dec;8(6):e80-1.
- 308.Powell MS, Fernández AZ. Surgical treatment for morbid obesity: the laparoscopic Roux en Y gastric bypass. *Surg Clin North Am.* 2011 Dec;91(6):1203-24.
- 309.Ruiz de Adana JC, Sánchez Santos R. Cirugía de la obesidad mórbida. En *Cirugía de la Obesidad Mórbida 2ª edición.* Madrid:Ed. Aran; 2012.
- 310.Abdeen G, Le Roux CW. Mechanism underlying the weight loss and complications of Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg.* 2016 Feb;26(2):410-21.
- 311.Weller WE, Rosati C. Comparing outcomes of laparoscopic versus open bariatric surgery. *Ann Surg.* 2008 Jul;248(1):10-5.
- 312.Ibrahim AM, Ghaferi AA, Thumma JR, Dimick JB. Variation in outcomes at bariatric surgery centers of excellence. *JAMA Surg.* 2017 Jul;152(7):629-636.
- 313.Dumon KR, Murayama KM. Bariatric surgery outcomes. *Surg Clin North Am.* 2011 Dec;91(6):1313-38.
- 314.Acquafresca PA, Palermo M, Rogula T, Duza GE, Serra E. Early surgical complications after gastric by-pass: a literature review. *Arq Bras Cir Dig.* 2015 Jan-Mar;28(1):74-80.
- 315.Palermo M, Acquafresca PA, Rogula T, Duza GE, Serra E. Late surgical complications after gastric by-pass: a literature review. *Arq Bras Cir Dig.* 2015 Apr-Jun; 28(2):139-43.
- 316.Pilone V, Romano M, Renzulli M, Cutolo C, Tramontano S. Small bowel obstruction after gastric by-pass: Diagnostic limits and percutaneous drain. A paradigmatic case. *Int J Surg Case Rep.* 2019;57:15-18.
- 317.Balla A, Batista Rodriguez G, Corradetti S, Balagué C, Fernández-Ananín S, Targarona EM et al. Outcomes after bariatric surgery according to large databases: a systematic review. *Langenbecks Arch Surg.* 2017 Sep;402(6):885-899.
- 318.Sevik TT, Asheim ET, Taha O, Engstrom M, Fagerland MW, Bjorkman S et al. Weight

- loss, cardiovascular risk factors and quality of life after gastric bypass and duodenal switch: a randomized trial. *Ann Int Med.* 2011 Sep;155(5):281-91.
- 319.Sjostrom L, Peltonen M, Jacobson P, Sjostrom D, Karason K, Wedel H et al. Bariatric usrgery and long-term cardiovascular events. *JAMA.* 2012 Jan;307(1):56-65.
- 320.Sjöström L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects Study (SOSS): a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med.* 2013 Mar; 273(3): 219-234.
- 321.Hess DS, Hess DW. Biliopancreatic diversión with a duodenal switch. *Obes Surg.* 1998 Jun.;8(3):267-82.
- 322.Marchesini JA. A safer and simpler tecnique for the duodenal switch: to the editor. *Obes Surg.* 2007 Aug;17(8):1136.
- 323.Baltasar A, Bou R, Miró J, Bengochea M, Serra C, Pérez N et al. Laparoscopic biliopancreatic diversión with duodenal switch: technique and initial experience. *Obes Surg.* 2002 Apr;12(2):245-8.
- 324.Topart P, Becouam G, Ritz P. Should biliopancreatic diversión with duodenal switch be done as a single stage procedure in patients with BMI > or = 50 Kg/m². *Surg Obes Relat Dis.* 2010 Jan-Feb;6(1):59-63.
- 325.Hess DS, Hess DW, Oakley RS. The biliopancreatic diversión with the duodenal switch: results beyond 10 years. *Obes Surg.* 2005 Mar;15(3):408-16.
- 326.ASGE Technology Committee. Kethu SR, Banerjee S, Barth B, Desilets DJ, Kaul V, Pedrosa MC et al. Endoluminal bariatric techniques. *Gastrointest Endosc.* 2012 Jul;76(1):1-7.
- 327.Imaz I, Martinez-Cervell C, García-Álvarez EF, Sendra Gutierrez JM, González-Enríquez J et al. Safety and efectiveness of the intragastric balloon for obesity: a metaanalysis. *Obes Surg.* 2008 Jul;18(7):841-6.
- 328.Abu Dayyeh BK, Rajan E, Gostout CJ. Endoscopic sleeve gastropasty: a potential endoscopic alternative to surgical sleeve gastrectomy for treatment of obesity. *Gastrointest Endosc.* 2013 Sep;78(3):530-5.
- 329.Sullivan S. Endoscopy in the management of obesity. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2013 Jan;23(1):165-75.
- 330.Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrbach K et al. Bariatric surgery: a systematic review and metaanalysis. *JAMA.* 2004 Oct;292(14):1724-37.
- 331.Rubino F, Nathan DM, Eckel RH, Schauer PR, Alberti GM, Zimmet PZ et al. Metabolic surgery in the treatment algorithm for type 2 diabetes: a joint statement by international diabetes organizations. *Obes Surg.* 2017 Jan; 27(1):2-21.
- 332.Ali MK, Bullard KM, Saaddine JB, Cowie CC, Imperatore G, Gregg EW et al. Achievement of goals in U.S. Diabetes Care, 1999-2010. *N Engl J Med.* 2013 Apr;368(17):1613-1624.
- 333.Switzer NJ, Prasad S, Debru E, Church N, Mitchell P, Gill RS et al. Sleeve Gastrectomy and Type 2 Diabetes Mellitus: a Systematic Review of Long-Term Outcomes.*Obes Surg.* 2016 Jul;26(7):1616-21.
- 334.Viscido G, Gorodner V, Signorini FJ, Biasoni AC, Navarro L, Rubin G et al. Obese Patients with Type 2 Diabetes: Outcomes After Laparoscopic Sleeve Gastrectomy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2019 May;29(5):665-662.
- 335.Aminian A, Brethauer SA, Andalib A, PUNCHAI S, Mackey J, Rodríguez J et al. Can Sleeve Gastrectomy "Cure" Diabetes? Long-term Metabolic Effects

- of Sleeve Gastrectomy in Patients With Type 2 Diabetes. *Ann Surg.* 2016 Oct; 264(4):674-81.
- 336.Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, Brethauer SA, Kirwan JP, Pothier CE et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N Engl J Med.* 2012 Apr;336(17):1567-76.
- 337.Salminen P, Helmiö M, Ovaska J, Juuti A, Leivonen M, Peromaa-Haavisto P et al. Effect of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy vs Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass on Weight Loss at 5 Years Among Patients With Morbid Obesity: The SLEEVEPASS Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018 Jan;319(3):241-254.
- 338.Peterli R, Wölnerhanssen BK, Peters T, Vetter D, Kroll D, Borbely Y et al. Effect of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy vs Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass on Weight Loss in Patients With Morbid Obesity: The SM-BOSS Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018 Jan;319(3):255-265.
- 339.Greco F. Conversion of Vertical Sleeve Gastrectomy to a Functional Single-Anastomosis Gastric Bypass: Technique and Preliminary Results Using a Non-Adjustable Ring Instead of Stapled Division. *Obes Surg.* 2017 Apr;27(4):896-901.
- 340.Ramos AC, Galvao Neto MP, De Souza YM, Galvao M, Murakami AH, Silva AC et al. Laparoscopic duodenal-jejunal exclusion in the treatment of type 2 diabetes in patients with BMI < 30 Kg/m. *Obes Surg.* 2009 Mar;15(6):540-59.
- 341.Nora M, Guimaraes M, Almeida R, Martins P, Gonsalves G, Freire MJ et al. Metabolic laparoscopic gastric bypass for obese patients with type II diabetes. *Obes Surg.* 2011 Nov;21(11):1643-9.
- 342.De Sa VC, Ferraz AA, Campos JM, Ramos AC, Araujo JC, Ferraz EM et al. Gastric bypass in the treatment of type 2 diabetes in patients with a BMI of 30 to 35 kg/m². *Obes Surg.* 2011 Mar;21(3):283-7.
- 343.Kim S, Richards WC. Longterm follow up of the metabolic profiles in obese patients with type 2 diabetes mellitus after Roux en Y gastric bypass. *Ann Surg.* 2010 Jun;251(6):1049-55.
- 344.Aminian A, Brethauer SA, Kirwan JP, Kashyap SR, Burguera B, Schauer PR et al. How safe is metabolic/diabetes surgery? *Diabetes Obes Metab.* 2015 Feb;17(2):198-201.
- 345.Chang S-H, Stoll CR, Song J, Varela JE, Eagon CJ, Colditz GA et al. The effectiveness and risks of bariatric surgery: an updated systematic review and meta-analysis, 2003-2012. *JAMA Surg.* 2014 Mar;149(3):275-287.
- 346.Padwal R, Klarenbach S, Wiebe N, Birch D, Karmali S, Manns B et al. Bariatric surgery: a systematic review and network meta-analysis of randomized trials. *Obes Rev.* 2011 Aug;12(8):602-621.
- 347.Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med.* 2004 Dec;351(26):2683-2693.
- 348.Sánchez-Santos R, Sabench Pereferer F, Estévez Fernandez S, Del Castillo Dejardin D, Vilarrasa N, Frutos bernal D et al. Is the morbid obesity surgery profitable in times of crisis? A cost- benefit analysis of bariatric surgery. *Cir Esp.* 2013 Oct;91:476-484.
- 349.Prospective Delphi Study. Social and economic costs of obesity and associated diseases (hypertension, hyperlipidemia and diabetes. Madrid: Gabinete de Estudios Sociológicos Bernard Krief; 1999.

350. Sánchez Santos R, Padin EM, Adam D, Borisenko O, Estévez Fernández S, Carrera Dacosta E et al. Bariatric surgery versus conservative management for morbidly obese patients in Spain: a cost-effectiveness analysis. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2018 Jun;18(3):305-314.
351. Consensus for the treatment of severe obesity between the Spanish Society for the Study of Obesity (SEEDO) and the Spanish Society for Obesity Surgery and Metabolic Diseases (SECO). Madrid: 20 de enero de 2016.
352. Anselmino M, Bammer T, Fernández Cebrián JM, Daoud F, Romagnoli G, Torres A et al. Cost-effectiveness and budget impact of obesity surgery in patients with type 2 diabetes in three European countries (II). *Obes Surg* 2009 Nov;19(11):1542-1549.
353. Ackroyd R, Mouiel J, Chevallier JM, Daoud F. Cost-effectiveness and budget impact of obesity surgery in patients with type-2 diabetes in three European countries. *Obes Surg.* 2006 Nov;16(11):1488-1503.
354. Pollock RF, Muduma G, Valentine WJ. Evaluating the cost-effectiveness of laparoscopic adjustable gastric banding versus standard medical management in obese patients with type 2 diabetes in the UK. *Diabetes Obes Metab.* 2013 Feb;15(2):121-129.
355. Borisenko O, Mann O, Dupree A. Cost-utility analysis of bariatric surgery compared with conventional medical management in Germany: a decision analytic modeling. *BMC Surg.* 2017 Aug;17(1):87.
356. Lucchese M, Borisenko O, Mantovani LG, Cortesi PA, Cesana G, Adam D et al. Cost-utility analysis of bariatric surgery in Italy: results of decision-analytic modelling. *Obes Facts.* 2017;10(3):261-272.
357. Trogdon JG, Finkelstein EA, Feagan CW, Cohen JW. State and payer specific estimates of annual medical expenditures attributable to obesity. *Obesity (Silver Spring).* 2012 Jan;20(1):214-220.
358. Mitka M. Programs to reduce childhood obesity seem to work, say Cochrane reviewers. *JAMA.* 2012 Feb;307(5):444-5.
359. Gómez-Martin J, Aracil E, Galindo J, Escobar-Morreale HF, Balsa JA, Botella-Carretero JL 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 May;13(5):848-854.
360. Sturm W, Tschoner A, Engl J, Kaser S, Laimer M, Ciardi C et al. Effect of bariatric surgery on both functional and structural measures of premature atherosclerosis. *Eur Heart J.* 2009 Aug;30(16):2038-2043.
361. Sarmiento PL, Plavnik FL, Zanella MT, Pinto PE, Miranda RB, Ajzen SA et al. Association of carotid intima-media thickness and cardiovascular risk factors in women pre- and post-bariatric surgery. *Obes Surg.* 2009 Mar;19(3):339-344.
362. Lundby-Christensen L, Tarnow L, Hansen DL, Worm D, Naver LS, Hvoirris LE 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 Jul-Aug;28(4):517-522.
363. Habib P, Scrocco JD, Terek M, Vanek V, Mikolich JR. Effects of bariatric surgery on inflammatory, functional and structural markers of coronary atherosclerosis. *Am J Cardiol.* 2009 Nov;104(9):1251-1255.
364. Saleh MH, Bertolami MC, Assef JE, Taha MI, De Freitas W, Gomes Petisco AC et al. Improvement of atherosclerotic markers in non-diabetic patients after bariatric

- surgery. *Obes Surg.* 2012 Nov;22(11):1701-1707.
365. Barroso LC, Muro EC, Herrera ND, Ochoa GF, Hueros JL, Buitrago F et al. Performance of the Framingham and SCORE cardiovascular risk prediction functions in a non-diabetic population of a Spanish health care centre: a validation study. *Scand J Prim Health Care.* 2010 Dec;28 (4):242-8.
366. Mathews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetología.* 1985 Jul;28(7):412-9.
367. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972 Jun;18(6):499-502.
368. Luque-Ramirez M, Mendieta-Azcona C, del Rey Sanchez JM, Maties M, Escobar-Morreale HF et al. Effects of an antiandrogenic oral contraceptive pill compared with metformin on blood coagulation tests and endothelial function in women with the polycystic ovary syndrome: influence of obesity and smoking. *Eur J Endocrinol.* 2009 Mar;160(3):469-80.
369. Calderon B, Gomez-Martin JM, Vega-Pinero B, Martín-Hidalgo A, Galindo J, Luque-Ramírez M et al. Prevalence of male secondary hypogonadism in moderate to severe obesity and its relationship with insulin resistance and excess body weight. *Andrology.* 2016 Jan;4(1):62-67.
370. Luque-Ramirez M, Mendieta-Azcona C, Alvarez-Blasco F, Escobar-Morreale HF. Androgen excess is associated with the increased carotid intima-media thickness observed in young women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2007 Dec;22(12):3197-3203.
371. Aday AW, Ridker PM. Antiinflammatory therapy in clinical care: the CANTOS trial and beyond. *Front Cardiovasc Med.* 2018 Jun;5:62.
372. Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, Brodmann M, Cifkova R, Cosentino F et al. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. *Atherosclerosis.* 2015 Aug;241(2):507-532.
373. Poirier P, Giles T, Bray G, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss. *Circulation.* 2006 Feb;113(6):898-918.
374. Adams TD, Gress RE, Smith SC, Halverson RC, Simper SC, Rosamund WD et al. Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med.* 2007 Aug;357(8):753-761.
375. Karason K, Wikstrand J, Sjostrom 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 Sep;23(9):948-56.
376. Sturm W, Tschoner A, Engl J, Kaser S, Laimer M, Ciardi C et al. Effect of bariatric surgery on both functional and structural measures of premature atherosclerosis. *Eur Heart J.* 2009 Aug;30(16):2038-2043.
377. Sarmiento PL, Plavnik FL, Zanella MT, Pinto PE, Miranda RB, Ajzen SA et al. Association of carotid intima-media thickness and cardiovascular risk factors in

- women pre- and post-bariatric surgery. *Obes Surg.* 2009 Mar;9(3):339-44.
378. Lundby-Christensen L, Tarnow L, Hansen DL, Worm D, Naver LS, Hvoiris LE 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 Jul-Aug;28(4):517-522.
379. Habib P, Scrocco JD, Terek M, Vanek, Mikolich JR. Effects of bariatric surgery on inflammatory, functional and structural markers of coronary atherosclerosis. *Am J Cardiol.* 2009 Nov;104(9):1251-5.
380. Saleh MH, Bertolami MC, Assef JE, Taha MI, De Freitas W, Gomes Petisco AC et al. Improvement of atherosclerotic markers in non-diabetic patients after bariatric surgery. *Obes Surg.* 2012 Nov;22(11):1701-7.
381. Marchesi F, Giacosa R, Reggiani V, De Sario G, tartamella F, Melani E et al. *Obes Surg.* 2017 Feb;27(2):357-363.
382. Altin C, Erol V, Aydin E, Yilmaz Y, Tekindal MA, Sade LE et al. Impact of weight loss on epicardial fat and carotid intima media thickness after laparoscopic sleeve gastrectomy: a prospective study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2018 May;28(5):501-9.
383. Jonker FHW, van Houten VAA, Wijngaarden LH, Klaassen RA, De Smet AE, Niezen A et al. Age-related effects of bariatric surgery on early atherosclerosis and cardiovascular risk reduction. *Obes Surg.* 2018 Apr;28(4):1040-6.
384. Leeman M, Van Mil SR, Al-Ghanam I, Biter LU, Dunkelgrun M, Castro Cabezas M et al. Structural and functional vascular improvement 1 year after bariatric surgery: a prospective cohort study. *Surg Obes Relat Dis.* 2019 Oct;15(10):1773-1779.
385. Garcia G, Bunout D, Mella J, Quiroga E, De la Maza MP, Cavada G et al. Bariatric surgery decreases carotid intima-media thickness in obese subjects. *Nutr Hosp.* 2013 Jul-Aug;28(4):1102-1108.
386. Crouse JR, Byington RP, Bond MG, Espeland MA, Craven T, Sprinkle JW et al. Pravastatin, Lipids, and Atherosclerosis in the Carotid Arteries (PLAC-II). *Am J Cardiol.* 1995 Mar;75(7):455-459.
387. Stumpe KO, Agabiti-Rosei E, Zielinski T, Schremmer D, Scholze J, Laeis P et al. Carotid intima-media thickness and plaque volume changes following 2-year angiotensin II-receptor blockade. The Multicentre Olmesartan atherosclerosis Regression Evaluation (MORE) study. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2007 Dec;1(2):97-106.
388. Huang R, Mills K, Romero J, Li Y, Hu Z, Cao Y et al. Comparative effects of lipid lowering, hypoglycemic, antihypertensive and antiplatelet medications on carotid artery intima-media thickness progression: a network meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol.* 2019 Jan;18(1):14.
389. Buscemi S, Batsis JA, Verga S, Carciola T, Mattina A, Citarda S, Re A et al. Long-term effects of a multidisciplinary treatment of uncomplicated obesity on carotid intima-media thickness. *Obesity (Silver Spring).* 2011 Jun;19(6):1187-92.
390. Shai I, Spence JD, Schwarzfuchs D, Henkin Y, Parraga G, Rudich A et al. Dietary intervention to reverse carotid atherosclerosis. *Circulation.* 2010 Mar;121(10):1200-8.
391. 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 Sep;23:948-56.

392. Cooper JN, Columbus ML, Shields KJ, Asubonteng J, Meyer ML, Sutton-Tyrrell K et al. Effects of an intensive behavioral weight loss intervention consisting of caloric restriction with or without physical activity on common carotid artery remodeling in severely obese adults. *Metabolism*. 2012 Nov;61(11):1589-97.
393. Benotti PN, Wood GC, Carey DJ, Mehra VC, Mirshahi T, Lent MR et al. Gastric bypass surgery produces a durable reduction in cardiovascular disease and reduces the long-term risks of congestive heart failure. *J Am Heart Assoc* 2017: e005126.
394. Maciejewski ML, Arterburn DE, Scoyoc LV, Smith VA, Yancy WS, Weidenbacher HJ et al. Bariatric surgery and long-term durability of weight loss. *JAMA Surg*. 2016 Nov;151(11): 1046-55.
395. Chang SH, Stoll CR, Song J, Esteban Varela J, Eagon CJ, Colditz GA et al. The effectiveness and risks of bariatric surgery: an updated systematic review and meta-analysis, 2003-2012. *JAMA Surg*. 2014 Mar;149 (3):275-87.
396. Tschoner A, Sturm W, Gelsinger C, Röss C, Laimer M, Engl J et al. Long-term effects of weight loss after bariatric surgery on functional and structural markers of atherosclerosis. *Obesity (Silver Spring)*. 2013 Oct;21(10):1960-1965.
397. Lambert G, Lima MMO, Felici AC, Pareja JC, Vasques AC, Novaes FS et al. Early Regression of Carotid Intima-Media Thickness after Bariatric Surgery and Its Relation to Serum Leptin Reduction. *Obes Surg*. 2018 Jan;28(1):226-233.
398. Welbourn R, Hollyman M, Kinsman R, Dixon J, Liem R, Ottosson J et al. Bariatric Surgery Worldwide: Baseline Demographic Description and One-Year Outcomes from the Fourth IFSO Global Registry Report 2018. *Obes Surg*. 2019 Mar;29(3):782-795.
399. Gastric Bypass, adjustable gastric Banding or Sleeve gastrectomy surgery to treat severe and complex obesity: a multi-centre randomised controlled trial. *Clinical Trials* NCT02841527.
400. Bypassequipoise Sleeve Trial; rationale and design of a randomized, registry-based, multicenter trial comparing Roux-en-Y gastric bypass with sleeve gastrectomy. *Clinical trials* NCT02767505.
401. Hofstra J, Loves S, Van Wageningen B, Ruinemans-Koerts J, Jansen I, De Boer H et al. High prevalence of hypogonadotropic hypogonadism in men referred for obesity treatment. *Neth J Med*. 2008 Mar;66(3):103-9.
402. Anderson JL, May HT, Lappé DL, Bair T, Le V, Carlquist JF et al. Impact of testosterone replacement therapy on myocardial infarction, stroke, and death in men with low testosterone concentrations in an integrated health care system. *Am J Cardiol*. 2016 Mar;117(5):794-9.
403. Iglesias P, Prado F, Ridruejo E, Muñoz A, Macías MC, Guerrero MT et al. Hypogonadism and mortality in aged hospitalized male patients: A 5-year prospective observational study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2015 Nov;123(10):589-93.
404. Pye SR, Huhtaniemi IT, Finn JD, Lee DM, O'Neill TW, Tajar A et al. Late-onset hypogonadism and mortality in aging men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Apr;99(4):1357-66.
405. Brand JS, van der Tweel I, Grobbee DE, Emmelot-Vonk MH, Van der Schouw Y et al. Testosterone, sex hormone-binding globulin and the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Epidemiol*. 2011 Feb;40(1):189-207.

406. O'Reilly MW, Glisic M, Kumarendran B, Subramanian A, Manolopoulos KN, Tahrani AA et al. Serum testosterone, sex hormone-binding globulin and sex-specific risk of incident type 2 diabetes in a retrospective primary care cohort. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019 Jan;90(1):145-54.
407. Fernández C, Chackro E, Pappachan J. MOSH-Pathophysiology, clinical implications and management. *Eur Endocrinol*. 2019 Aug;15(2):83-90.
408. Kelly DM, Jones TH. Testosterone: a metabolic hormone in health and disease. *J Endocrinol*. 2013 Apr;217(3):R25-45.
409. Niskanen L, Laaksonen DE, Punnonen K, Mustajoki P, Kaukua J, Rissanen A et al. Changes in sex hormone-binding globulin and testosterone during weight loss and weight maintenance in abdominally obese men with the metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab*. 2004 May; 6(3):208-15.
410. De Lorenzo A, Noce A, Moriconi E, Rampello T, Marrone G, Di Daniele N et al. MOSH Syndrome. (Male Obesity Secondary Hypogonadism): clinical assessment and possible therapeutic approaches. *Nutrients* (2018) Apr;10(4): E474.
411. Esposito K, Giugliano F, Di Palo C, Giuliano G, Marfella R, D'Andrea F et al. Effect of lifestyle changes on erectile dysfunction in obese men: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004 Jun;291(24):2978-84.
412. Calderón B, Galdón A, Calañas A, Peromingo R, Galindo J, García-Moreno F et al. Effects of bariatric surgery on male obesity-associated secondary hypogonadism: comparison of laparoscopic gastric bypass with restrictive procedures. *Obes Surg*. 2014 Oct;24(10):1686-92.
413. Botella-Carretero JI, Balsa JA, Gómez-Martin JM, Peromingo R, Huerta L, Carrasco M, et al. Circulating free testosterone in obese men after bariatric surgery increases in parallel with insulin sensitivity. *J Endocrinol Invest*. 2013 Apr;36(4):227-32.
414. Alagna S, Cossu ML, Gallo P, Tilocca PL, Pileri P, Alagna G et al. Biliopancreatic diversion: long-term effects on gonadal function in severely obese men. *Surg Obes Relat Dis*. 2006 Mar-Apr;2(2):82-6.
415. Bastounis EA, Karayiannakis AJ, Syrigos K, Zbar A, Makri GG, Alexiou D et al. Sex hormone changes in morbidly obese patients after vertical banded gastroplasty. *Eur Surg Res*. 1998; 30(1):43-7.
416. Hammoud A, Gibson M, Hunt SC, Adams TD, Carrell DT, Kolotkin RL et al. Effect of Roux-en-Y gastric bypass surgery on the sex steroids and quality of life in obese men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Apr;94(4):1329-32.
417. Boonchaya-Anant P, Laichuthai N, Suwannasrisuk P, Hounngam N, Udomsawaengsup S, Snabboon T et al. Changes in testosterone levels and sex hormone-binding globulin levels in extremely obese men after bariatric surgery. *Int J Endocrinol*. 2016 ;2016:1416503.
418. Vincenzo A, Silvestrin V, Bertoli E, Foletto M, Pagano C, Fabris R, et al. Short-term effects of surgical weight loss after sleeve gastrectomy on sex steroids plasma levels and PSA concentration in men with severe obesity. *Aging Male*. 2018 Nov; 17:1-5.
419. Rigon F, Ronsini M, Hohl A, Van de Sande Lee S. Effects of bariatric surgery in male obesity associated hypogonadism. *Obes Surg*. 2019 Jul;29(7):2115-2125.
420. Pham NH, Bena J, Bhatt DL, Kennedy L, Schauer PR, Kashyap SR et al. Increased free testosterone levels in men with uncontrolled type 2 diabetes five years after randomization to bariatric surgery. *Obes Surg*. 2018 Jan;28(1):277-80.
421. Vikan T, Schirmer H, Njølstad I, Svartberg J. Endogenous sex hormones and the

- prospective associations with cardiovascular disease and mortality in men. The Tromso Study. *Eur J Endocrinol*. 2009 Sep;161(3):435–42.
422. Yeap BB, Hyde Z, Almeida OP, Norman PE, Chubb SA, Jamrozik K et al. Lower testosterone levels predict incident stroke and transient ischemic attacks in older men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Jul;94(7):2353–9.
423. Tsujimura A, Miyagawa Y, Takezawa K, Okuda H, Fukuhara S, Kiuchi H et al. Is low testosterone concentration a risk factor for metabolic syndrome in healthy middle-aged men? *Urology*. 2013 Oct ;82(4):814–819.
424. Brand JS, Van der Tweel, Grobbee DE, Emmelot-Vonk MH, Van der Schouw YT . Sex hormone-binding globulin and the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Epidemiol*. 2011 Feb ;40(1):189–207.
425. Khazai B, Golden SH, Colangelo LA, Swerdloff R, Wang C, Honoris L et al. Association of endogenous testosterone with subclinical atherosclerosis in men: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Clin Endocrinol*. 2016 May;84(5):700–7.
426. Kische H, Gross S, Wallaschofski H, Völzke V, Dorr M, Nauck M et al. Serum androgen concentrations and subclinical measures of cardiovascular disease in men and women. *Atherosclerosis*. 2016 Apr;247:193–200.
427. Srinath R, Hill Golden S, Carson KA, Dobs A. Endogenous testosterone and its relationship to preclinical and clinical measures of cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Apr;100(4):1602–8.
428. Van Mil SR, Biter LU, Van de Geijn GJM, Birnie E, Dunkelgrun M, Ijzermans J et al. The effect of sex and menopause on carotid intima-media thickness and pulse wave velocity in morbid obesity. *Eur J Clin Invest*. 2019 Jul;49(7):e13118.
429. Chan YX, Knuijan MW, Hung J, Diviyini ML, Handlesman DJ, Beilby JP et al. Testosterone, dihydrotestosterone and estradiol are differentially associated with carotid intima-media thickness and the presence of carotid plaque in men with and without coronary artery disease. *Endocr J*. 2015;62(9): 777–86.
430. Farias JM, Tinetti M, Khoury M, Umpierrez GE. Low testosterone concentration and atherosclerotic disease markers in male patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(12):4698–703.
431. Rovella V, Anemona L, Cardellini M, Scimela M, Saggini A, Santeusano G et al. The role of obesity in carotid plaque instability: interaction with age, gender, and cardiovascular risk factors. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):46.
432. Breeze P, Squires H, Chilcott J, Stride C, P, Diggle J, Brunner E et al. A statistical model to describe longitudinal and correlated metabolic risk factors: The Whitehall II prospective study *J Public Health (Oxf)* 2016;38:679-687.
433. Santos-Gallego CG, Picatoste B, Badimón JJ. Pathophysiology of acute coronary syndrome. *Curr Atheroscler Rep*. 2014 Apr;16(4):401.
434. Koolhaas CM, Dhana K, Schoufour JD, Ikram MA, Kavousi M, Franco OH et al. Impact of physical activity on the association of overweight and obesity with cardiovascular disease: The Rotterdam Study. *Eur J Prev Cardiol*. 2017 Jun;24:934-941.
435. Wang Z, Nakayama T. Inflammation, a link between obesity and cardiovascular disease. *Mediators Inflamm* 2010; 2010: 535918.
436. Ellulu MS, Khaza'ai H, Rahmat A, Patimah I, Abed Y. Obesity can predict and promote systemic inflammation in healthy adults. *Int J Cardiol*. 2016 Jul;215:318-

24.

437. Choi J, Joseph L, Pilote L. Obesity and C-reactive protein in various populations: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2013 Mar;14(3):232-44.
438. Roytblat L, Rachinsky M, Fisher A, Greemberg L, Shapira Y, Douvdevani A et al. Raised interleukin-6 levels in obese patients. *Obes Res.* 2000 Dec; 8(9): 673– 675.
439. Pou KM, Massaro JM, Hoffmann U, Vasan RS, Maurovich-Horvat P, Larson MG et al. Visceral and subcutaneous adipose tissue volumes are crosssectionally related to markers of inflammation and oxidative stress: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2007 Sep;116(11): 1234 – 1241.
440. Romero-Corral A, Sierra-Johnson J, Lopez-Jimenez F, Thomas RJ, Singh P, Hoffmann M et al. Relationships between leptin and C-reactive protein with cardiovascular disease in the adult general population. *Nat Clin Pract Cardiovasc. Med.* 2008 Jul;5(7):418-25.
441. Straczkowski M, Lewczuk P, Dzienis-Straczkowska S, Kowalska I, Stepień A, Kinałska I et al. Elevated soluble intercellular adhesion molecular-1 levels in obesity: relationship to insulin resistance and tumor necrosis factor-alpha system activity. *Metabolism.* 2002 Jan;5(1):75-8.
442. Targher G, Bonadonna RC, Alberiche M, Zenere MB, Muggeo M, Bonora E et al. Relation between soluble adhesion molecules and insulin sensitivity in type 2 diabetic individuals: Role of adipose tissue. *Diabetes Care.* 2001 Nov; 24(11): 1961– 1966.
443. Qui S, Cai X, Liu J, Yang B, Zügel M, Steinacker JM. Association between circulating cell adhesion molecules and risk of type 2 diabetes: A meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2019 Aug;287:147:154.
444. Skurk T and Hauner H. Obesity and impaired fibrinolysis: role of adipose production of plasminogen activator inhibitor-1. *Int J Obesity.* 2004 Nov; 28(11): pp. 1357-1364.
445. Barnard SA, Pieters M, De Lange Z. The contribution of different adipose tissue depots to plasma plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) levels. *Blood Rev.* 2016 Nov;30(6):421-429.
446. Festa A, D'Agostino R Jr., Tracy RP, Haffner SM. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes.* 2002 Apr; 51(4): 1131– 1137.
447. Christou NV, Sampalis JS, Liberman M, Look D, Auger S, McLean AP et al. Surgery decreases long-term mortality, morbidity, and health care use in morbidly obese patients. *Ann Surg.* 2004 Sep;240(3):416–23.
448. Courcoulas AP, Yanovski SZ, Bonds D, Eggerman TL, Hoorlick M, Staten MA et al. Long-term outcomes of bariatric surgery: A National Institutes of Health Symposium. *JAMA Surg.* 2014 Dec;149(12):1323–9.
449. Sjostrom L, Peltonen M, Jacobson P, Sjostrom DC, Karason K, Wedel H et al. Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. *J Am Med Assoc.* 2012 Jan; 307(1):56–65.
450. Athyros VG, Tziomalos K, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Cardiovascular benefits of bariatric surgery in morbidly obese patients. *Obes Rev.* 2011 Jul;12(7):515–24.
451. Cremieux PY, Ledoux S, Clerici C, Cremieux F, Buessing M. The impact of bariatric surgery on comorbidities and medication use among obese patients. *Obes Surg.*

- 2010 Jul;20(7):861-70.
452. Kwok CS, Pradhan A, Khan MA, Anderson Sg, Keavny BD, Myint PK et al. Bariatric surgery and its impact on cardiovascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2014 Apr; 173(1):20-8.
453. Khosravi-Largani M, Nojomi M, Aghili R, Otaghvar HA, Tanha K, Sezavas Sedeni SH et al. Evaluation of all types of metabolic bariatric surgery and its consequences: a systematic review and meta-analysis. *Obesity Surg.* 2019 Feb;29(2):651-690.
454. Askarpour M, Khani D, Sheikhi A, Ghaedi E, Alizadeh S. Effect of Bariatric Surgery on Serum Inflammatory Factors of Obese Patients: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Obesity Surg.* 2019 Aug;29(8):2631-42.
455. Illán Gómez F, González Ortega M, Aragón Alonso A, Orea Soler S, Alcaraz Tafalla S, Pérez Paredes M et al. Obesidad, inflamación y función endotelial: efectos de la pérdida de peso tras cirugía bariátrica. *Nutr Hosp.* 2016 Nov;33(6):1340-6.
456. Stolberg CR, Hymoller-Mundberg L, Funch-Jensen P, Gram B, Bogh Juhl C, Bladberg EM et al. Effects of gastric bypass followed by a randomized study of physical training on markers of coagulation activation, fibrin clot properties and fibrinolysis. *Surg Obes Relat Dis.* 2018 Jul;14(7):918-926.
457. Stolberg CR, Hymoller-Mundberg L, Funch-Jensen P, Gram B, Bogh Juhl C, Bladberg EM et al. Effects of gastric bypass followed by supervised physical training on inflammation and endotelial function: a randomized controlled trial. *Atherosclerosis.* 2018 Jun;273:37-44.
458. Forsythe LK, Wallace JM, Livingstone MBE. Obesity and inflammation: the effects of weight loss. *Nutr Res Rev.* 2008 Dec;21(2):117- 33.
459. Hagman DK, Larson I, Kuzma JN, Cromer G, Makar K, Rubinow KB et al. The short-term and long-term effects of bariatric/metabolic surgery on subcutaneous adipose tissue inflammation in humans. *Metabolism* 2017 May;70:12-22.
460. Tschoner A, Sturm W, Engl J, Kaser S, Laimer M, Laimer E et al. Plasminogen activator inhibitor 1 and visceral obesity during pronounced weight loss after bariatric surgery. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2012 Apr;22(4):340-6.
461. Vázquez LA, Pazos F, Berrazueta JR, Fernandez-Escalante C, García-Unzueta MT, Freijanes J et al. Effects of changes in body weight and insulin resistance on inflammation and endothelial function in morbid obesity after bariatric surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 Jan;90(1):316-22.
462. Liviakis L, Pogue B, Paramsothy P, Bourne A, Gill EA. Carotid intima-media thickness for the practicing lipidologist. *J Clin Lipidol.* 2010 Jan-Feb 2010;4(1):24-35.
463. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK et al. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. N Engl J Med.* 1999 Jan;340(1):14-22.
464. Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi G, Zoccali C. Prognostic value of ultrasonographic measurement of carotid intima-media thickness in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2001 Nov;12(11):2458-2464.
465. Shoji T, Kawagishi T, Emoto M, Maekawa K, Taniwaki H, Kanda H et al. Additive impacts of diabetes and renal failure on carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2000 Nov;153(1):257-258.
466. Wagenknecht LE, Zaccaro D, Espeland MA, Karter AJ, O'Leary DH, Haffner SM et al.

- Diabetes and progression of carotid atherosclerosis: the insulin resistance Atherosclerosis Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003 Jun; 23(6): 1035-41.
467. Mackinnon AD, Jerrard-Dunne P, Sitzler M, Buehler A, von Kegler S. Rates and determinants of site-specific progression of carotid artery intima-media thickness: the carotid atherosclerosis progression study. *Stroke.* 2004 Sep; 35(9):2150-4.
468. Gómez-Marcos MA, Recio-Rodríguez JI, Gómez-Sánchez L, Agudo-Conde L, Rodríguez-Sánchez E, Maderuelo Fernández JA et al. LOD-DIABETES Group. Gender differences in the progression of target organ damage in patients with increased insulin resistance: the LOD-DIABETES study. *Cardiovasc Diabetol.* 2015 Oct; 14: 132.
469. Zhao B, Liu Y, Zhang Y, Chen Y, Yang Z, Zu Y et al. Gender difference in carotid intima-media thickness in type 2 diabetic patients: a 4-year follow-up study. *Cardiovasc Diabetol.* 2012 Jul; 11: 51.
470. Yamasaki Y, Kodama M, Nishizawa H, Sakamoto K, Matsuhisa M, Kajimoto Y et al. Carotid intima-media thickness in Japanese type 2 diabetic subjects: predictors of progression and relationship with incident coronary heart disease. *Diabetes Care.* 2000 Sep; 23(9): 1310-5.
471. Van der Meer IM, Iglesias del Sol A, Hak AE, Bots ML, Hofman A, Witteman JC et al. Risk factors for progression of atherosclerosis measured at multiple sites in the arterial tree: the Rotterdam Study. *Stroke.* 2003 Oct; 34(10): 2374-9.
472. Femia R, Kozakova M, Nannipieri M, Gonzales-Villalpando C, Stern MP, Haffner SM et al. Carotid intima-media thickness in confirmed prehypertensive subjects: predictors and progression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007 Oct; 27(10): 2244-9.
473. Shai I, Spence JD, Schwarzfuchs D, Henkin Y, Parraga G, Rudich A et al. Dietary intervention to reverse carotid atherosclerosis. *Circulation.* 2010 Mar; 121(10): 1200-1208.
474. Lakka TA, Salonen R, Kaplan GA, Salonen JT. Blood pressure and the progression of carotid atherosclerosis in middle-aged men. *Hypertension.* 1999 Jul; 34(1): 51-6.
475. Van der Meer IM, Iglesias del Sol A, Hak AE, Bots ML, Hofman A, Witteman JC et al. Risk factors for progression of atherosclerosis measured at multiple sites in the arterial tree: the Rotterdam Study. *Stroke.* 2003 Oct; 34(10): 2374-9.
476. Rosvall M, Persson M, Östling G, Nilsson PM, Melander O, Hedblad B et al. Risk factors for the progression of carotid intima-media thickness over a 16-year follow-up period: the Malmö Diet and Cancer Study. *Atherosclerosis.* 2015 Apr; 239(2): 615-21.
477. Herder M, Johnsen SH, Arntzen KA, Mathiesen EB. Risk factors for progression of carotid intima-media thickness and total plaque area: a 13-year follow-up study: the Tromsø Study. *Stroke Jul.* 2012; 43(7): 1818-23.
478. Kozakova M, Palombo C, Morizzo C, Hojlund K, Hatunic M, Balkau B et al. Obesity and carotid artery remodeling. *Nutr Diabetes.* 2015 Aug; 5(8):e177.
479. Kim HJ, Ahn CW, Kang ES, Myoung SM, Cha BS, Won YJ et al. The level of 2-h post-challenge glucose is an independent risk factor of carotid intima-media thickness progression in Korean type 2 diabetic patients. *J Diabetes Complications.* 2007 Jan-Feb; 21(1): 7-12.
480. Maki KC, Davidson MH, Dicklin MR, Bell M, Witchger M, Feinstein SB et al. Predictors of anterior and posterior wall carotid intima media thickness

- progression in men and women at moderate risk of coronary heart disease. *J Clin Lipidol*. 2011 May-Jun; 5(3): 141-51.
481. Tattersall MC, Gassett A, Korcarz CE, Gepner Ad, Kaufman JD, Liu KJ et al. Predictors of carotid thickness and plaque progression during a decade: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Stroke*. 2014 Nov; 45(11): 3257-62.
482. Fan AZ, Dwyer JH. Sex differences in the relation of HDL cholesterol to progression of carotid intima-media thickness: the Los Angeles Atherosclerosis Study. *Atherosclerosis*. 2007 Nov; 195(1): 191-6.
483. Muiesan ML, Agabiti-Rosei C, Pains A, Salvetti M. Uric acid and cardiovascular disease: An update. *European Cardiology*. 2016 Aug;11(1):54-9.
484. Wang R, Song Y, Yan Y, Ding Z. Elevated serum uric acid and risk of cardiovascular mortality in people with suspected or definite coronary disease: a metaanalysis. *Atherosclerosis*. 2016 Nov;254:193-9.
485. Antonini-Canterini F, Di Nora C, Pellegrinet M, Vriza O, La Carrubba S, Carej S et al. Effect of uric acid serum levels on carotid arterial stiffness and intima-media thickness: A high resolution Echo-Tracking Study. *Monaldi Archives For Chest Disease*. 2019 Mar;89(1):1007-13.
486. Cicero AF, Salvi P, D'Addato S, Rosticci M, Borghi C. Serum uric acid, hypertension, vascular stiffness and subclinical atherosclerosis: data from the Brisighella Heart Study. *J Hypertens*. 2014 Jan;3(1)2:57-64.
487. Wang H, Jacobs DRJ, Gaffo AL, Gross MD, Goff DC, Carr JJ et al. Longitudinal association between serum urate and subclinical atherosclerosis: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. *J Intern Med*. 2013 Dec;274(6):594-609.
488. Thakore A, Guo CY, Larson MG, Corey D, Wang TJ, Vasan SR et al. Association of Multiple Inflammatory Markers with Carotid Intimal Medial Thickness and Stenosis (from the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol*. 2007 Jun;99(11):1598-1602.
489. Patel ML, Sachan R, Singh GP, Chaudhary SC, Gupta KK, Atam V et al. Assessment of subclinical atherosclerosis and endothelial dysfunction in chronic kidney disease by measurement of carotid intima media thickness and flow-mediated vasodilatation in North Indian population. *J Family Med Prim Care*. 2019 Apr;8(4):1447-1452.
490. El Zohri MH, El Gendi SS, Ahmed GH, Mohammed MZ. Brachial artery flow-mediated dilation and carotid intima-media thickness for assessment of subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Egypt J Intern Med*. 2017 Sep;29(3):132-40.
491. Sharma A, Gupta N, Srivastava D. Carotid intima media thickness, flow-mediated dilatation and proteinuria in patients of human immunodeficiency virus-positive patients: A case-control study. *J Family Med Prim Care*. 2018 Mar-Apr;7(2):362-7.
492. Csongradi E, Káplár M, Nagy B, Koch CA, Juhász A, Bajnok L et al. Adipokines as atherothrombotic risk factors in obese subjects: Associations with haemostatic markers and common carotid wall thickness. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2017 Jun;27(6):571-580.
493. Hajmohammadi T, Sadeghi M, Dashti M, Hashemi M, Saadatnia M, Soghrati M et al. Relationship between carotid intima-media thickness with some inflammatory biomarkers, ghrelin and adiponectin in Iranians with and without metabolic syndrome in Isfahan cohort study. *ARYA Atheroscler*. 2010 Summer; 6(2):56-61.
494. Suarez-Cuenca JA, Ruiz-Hernández AS, Mendoza-Castañeda AA, Domínguez-Pérez

- GA, Hernández-Patricio A, Vera-Gómez E et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and its relation with pro-inflammatory mediators, visceral adiposity and carotid intima-media thickness in population with obesity. *Eur J Clin Invest.* 2019 May; 49(5):e13085.
495. Van Mil SR, Biter LU, Van de Geijn GJM, Birnie E, Dunkkelgrun M, Izjermans JN et al. The effect of sex and menopause on carotid intima-media thickness and pulse wave velocity in morbid obesity. *Eur J Clin Invest.* 2019 Jul;49(7): e13118.
496. Crea F, Battipaglia I, Andreotti F. Sex differences in mechanisms, presentation and management of ischaemic heart disease. *Atherosclerosis.* 2015 Jul;241(1):157-168.
497. Kardys I, Vliegenthart R, Oudkerk M, Hofman A, Witteman J. The female advantage in cardiovascular disease: do vascular beds contribute equally? *Am J Epidemiol* 2007 Aug;166(4):403-412.
498. Lau Es, Paniagua SM, Guseh JS, Bhambhani V, Zanni MV, Courchesne P et al. Sex differences in circulating biomarkers of CD. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Sep 24;74(12):1543-155.

VIII.-ANEXOS

ANEXOS

*ANEXO 1. Méritos científicos de esta Tesis Doctoral hasta la fecha:
publicación en revista internacional de primer cuartil.*



Sleeve Gastrectomy and Gastric Bypass Decrease the Carotid Intima-Media Thickness in Obese Men: Association with Weight Loss, Cardiovascular Risk Factors, and Circulating Testosterone

Pilar Cobeta^{1,5} · Alvaro Osorio² · Marta Cuadrado-Ayuso^{3,5} · Francisca García-Moreno^{3,7} · David Pestaña¹ · Julio Galindo^{3,5} · José I. Botella-Carretero^{4,5,6} 

© Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2020

Abstract

Background Obesity surgery has shown to decrease the carotid intima-media thickness (IMT), but studies that compare different surgical techniques are scarce, especially in men.

Objective To evaluate the changes in IMT in men after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) and sleeve gastrectomy (SG) and its association with circulating testosterone.

Setting Academic Hospital.

Methods We studied 40 men with severe obesity, of whom 20 were submitted to laparoscopic RYGB and 20 to SG. Twenty control men matched for age and degree of obesity were also included. Both patients and controls were evaluated at baseline and 6 months after surgery or conventional treatment with diet and exercise, respectively.

Results The mean carotid IMT decreased after surgery irrespective of the surgical technique whereas no changes were observed in the control men submitted to conventional therapy (Wilks' $\lambda = 0.745$, $P < 0.001$ for the interaction, $P < 0.001$ for RYGB vs. controls, $P = 0.001$ for SG vs. controls, $P = 0.999$ for RYGB vs. SG). The decrease in the carotid IMT correlated with the increase in total testosterone ($r = 0.428$, $P = 0.010$) and lost BMI ($r = 0.486$, $P < 0.001$). Multivariate linear regression retained only the decrease in BMI ($\beta = 0.378$, $P = 0.003$) after adjustment ($R^2 = 0.245$, $F = 9.229$, $P = 0.001$).

Conclusion Both RYGB and SG decrease carotid IMT in men with obesity compared with conventional treatment with diet and exercise.

Keywords Carotid intima-media thickness · Gastric bypass · Obesity surgery · Sleeve gastrectomy · Male hypogonadism · Testosterone

✉ José I. Botella-Carretero
joseignacio.botella@salud.madrid.org

¹ Department of Anesthesiology, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, Spain

² Department of Angiology and Vascular Surgery, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, Spain

³ Department of General and Digestive Surgery, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, Spain

⁴ Department of Endocrinology and Nutrition, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Ctra de Colmenar Km. 9.1, 28034 Madrid, Spain

⁵ Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Madrid, Spain

⁶ Centro de Investigación Biomédica en Red-Fisiopatología de Obesidad y Nutrición (CIBERObn), Madrid, Spain

⁷ Present address: Department of General and Digestive Surgery, Hospital Principe de Asturias, Madrid, Spain

Introduction

Obesity is a major health issue with rising worldwide prevalence.¹ It is associated with an increase in all-cause mortality and also with significant medical co-morbidities² including many cardiovascular risk (CVR) factors such as type 2 diabetes, hypertension, hypercholesterolemia, prothrombotic states, and sleep apnea.^{3, 4}

Obesity surgery has increased steadily as a result of the more successful weight loss and long-term weight maintenance than what achieved with diet, life-style changes, or anti-obesity drugs.⁵ This has also been driven by the relatively low mortality and complication rate of modern laparoscopic procedures that, although not free of long-term nutritional and metabolic issues,⁶⁻¹⁰ clearly compensate for the high risks associated with severe obesity. A beneficial impact of obesity

surgery on the incidence of cardiovascular events and a reduction in cardiovascular deaths have been consistently demonstrated when compared with standard obesity treatment.^{11, 12}

The non-invasive assessment of carotid intima-media thickness (IMT) by ultrasonography, which has been associated with unfavorable CVR factors and systemic atherosclerosis,^{13, 14} is widely used as a predictor of future stroke and myocardial infarction¹⁵ and can be considered a surrogate clinical endpoint.¹⁶ Obesity surgery has shown to diminish the carotid IMT in some previous studies, as reported by meta-analysis,¹⁷ but data from direct comparison of different bariatric techniques are scarce.^{18, 19} Previous studies included heterogeneous groups of patients, some of them lacking an adequate non-surgical controls, and sex dimorphism which can impact CVR.²⁰ We recently reported that both *Roux-en-Y* gastric bypass (RYGB) and sleeve gastrectomy (SG) decreased the IMT in women with obesity and high CVR 1 year after obesity surgery compared with controls.²¹

The aim of the present study was to evaluate the changes in the IMT after obesity surgery in a homogeneous group of men, comparing the most frequently used bariatric techniques nowadays. Also, we aimed to investigate for the possible role of circulating androgens—in addition to weight loss and the improvement in other CVR factors—as obesity-associated hypogonadism is very prevalent in men with severe obesity and it can be reversed by both RYGB and SG.^{22, 23}

Patients and Methods

Patients and Study Design

Forty men with severe obesity presenting with high cardiovascular risk defined by the presence of the metabolic syndrome—according to the American Heart Association and National Heart, Lung, and Blood Institute²⁴—were included in the study. Of them, 20 were submitted to laparoscopic RYGB and 20 to SG. The indication for each surgical technique was done according to the international guidelines for obesity surgery and to our hospital’s protocol, precluding randomization of the surgical technique for this reason. Our current protocol allocates patients with higher BMI and more obesity-associated complications preferentially to RYGB. The main characteristics of RYGB procedure include a 20–40-cc gastric pouch, a biliopancreatic limb measuring 80–100 cm from Treitz ligament, and a 120–200-cm-long alimentary limb. SG was performed with a laparoscopic linear stapler calibrated with a 32F orogastric tube. Twenty control men matched for age, CVR factors, and degree of obesity (also with metabolic syndrome) were recruited and submitted to treatment with diet and life-style modification.

Exclusion criteria included mental impairment, uncontrolled psychiatric condition or active substance abuse, active

neoplastic disease, unstable or incurable serious pre-existing comorbidities, and being treated with thiazolidinediones. Also, men with previous known hypogonadism before entering the study or under treatment with testosterone or other drugs that could interfere with gonadal function were also excluded. Both patients and controls were evaluated at baseline and 6 months after surgery or after starting conventional treatment with diet and life-style modification, respectively. Written informed consent was obtained from every participant, and the study was approved by the Institutional Review Board of our Institution.

The primary endpoint of the study was the change in carotid IMT, and the secondary endpoints were the changes in CVR factors—such as BMI, blood pressure, lipid profiles, fasting glucose, insulin resistance, C-reactive protein (CRP), and fibrinogen—and changes in circulating total testosterone (TT) and free testosterone (FT) concentrations. Also, the CVR was estimated by the interactive tool for predicting and managing the risk of heart attack and stroke in Europe for the Spanish population (http://www.heartscore.org/en_GB/access).

Between 8 AM and 9 AM and after a 12-h overnight fast, an indwelling intravenous line was placed in a forearm vein, and, after 15–30 min, basal blood samples were obtained in each patient. Office blood pressure and anthropometric parameters were also recorded, and BMI was calculated. Excess body weight (EBW) was calculated as the difference between baseline body weight and ideal weight. Ideal body weight was calculated as the weight corresponding for a BMI of 25 kg/m².^{25, 26} Excess weight loss (EWL) was calculated as the percentage of weight loss attained from baseline EBW.

Assays

Serum glucose levels were measured by standard colorimetric methods, using the Architect ci8200 analyzer (Abbot Diagnostics, Berkshire, UK). Fasting insulin was measured by immunochemoluminescence (Immulite 2000, Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Gwynedd, UK), with a CV < 10%. Insulin resistance in the fasting state was estimated by homeostasis model assessment (HOMAIR). Levels of HDL cholesterol were measured in supernatant after plasma precipitation with phosphotungstic acid and Mg²⁺ (Boehringer Mannheim GmbH, Mannheim, Germany). Levels of total cholesterol and triglycerides were measured by enzymatic methods (Menarini Diagnostica, Florence, Italy). The LDL cholesterol level was calculated by using Friedewald’s formula. CRP was measured by a high-sensitivity colorimetric latex immunoassay (MULTIGEN CRP Vario assay, Sentinel CH, Milan, Italy). Fibrinogen levels were measured by the standard Clauss method in citrate-containing tubes.²⁷ Assays and reference ranges for TT, sex hormone-binding globulin

surgery on the incidence of cardiovascular events and a reduction in cardiovascular deaths have been consistently demonstrated when compared with standard obesity treatment.^{11, 12}

The non-invasive assessment of carotid intima-media thickness (IMT) by ultrasonography, which has been associated with unfavorable CVR factors and systemic atherosclerosis,^{13, 14} is widely used as a predictor of future stroke and myocardial infarction¹⁵ and can be considered a surrogate clinical endpoint.¹⁶ Obesity surgery has shown to diminish the carotid IMT in some previous studies, as reported by meta-analysis,¹⁷ but data from direct comparison of different bariatric techniques are scarce.^{18, 19} Previous studies included heterogeneous groups of patients, some of them lacking an adequate non-surgical controls, and sex dimorphism which can impact CVR.²⁰ We recently reported that both *Roux-en-Y* gastric bypass (RYGB) and sleeve gastrectomy (SG) decreased the IMT in women with obesity and high CVR 1 year after obesity surgery compared with controls.²¹

The aim of the present study was to evaluate the changes in the IMT after obesity surgery in a homogeneous group of men, comparing the most frequently used bariatric techniques nowadays. Also, we aimed to investigate for the possible role of circulating androgens—in addition to weight loss and the improvement in other CVR factors—as obesity-associated hypogonadism is very prevalent in men with severe obesity and it can be reversed by both RYGB and SG.^{22, 23}

Patients and Methods

Patients and Study Design

Forty men with severe obesity presenting with high cardiovascular risk defined by the presence of the metabolic syndrome—according to the American Heart Association and National Heart, Lung, and Blood Institute²⁴—were included in the study. Of them, 20 were submitted to laparoscopic RYGB and 20 to SG. The indication for each surgical technique was done according to the international guidelines for obesity surgery and to our hospital’s protocol, precluding randomization of the surgical technique for this reason. Our current protocol allocates patients with higher BMI and more obesity-associated complications preferentially to RYGB. The main characteristics of RYGB procedure include a 20–40-cc gastric pouch, a biliopancreatic limb measuring 80–100 cm from Treitz ligament, and a 120–200-cm-long alimentary limb. SG was performed with a laparoscopic linear stapler calibrated with a 32F orogastric tube. Twenty control men matched for age, CVR factors, and degree of obesity (also with metabolic syndrome) were recruited and submitted to treatment with diet and life-style modification.

Exclusion criteria included mental impairment, uncontrolled psychiatric condition or active substance abuse, active

neoplastic disease, unstable or incurable serious pre-existing comorbidities, and being treated with thiazolidinediones. Also, men with previous known hypogonadism before entering the study or under treatment with testosterone or other drugs that could interfere with gonadal function were also excluded. Both patients and controls were evaluated at baseline and 6 months after surgery or after starting conventional treatment with diet and life-style modification, respectively. Written informed consent was obtained from every participant, and the study was approved by the Institutional Review Board of our Institution.

The primary endpoint of the study was the change in carotid IMT, and the secondary endpoints were the changes in CVR factors—such as BMI, blood pressure, lipid profiles, fasting glucose, insulin resistance, C-reactive protein (CRP), and fibrinogen—and changes in circulating total testosterone (TT) and free testosterone (FT) concentrations. Also, the CVR was estimated by the interactive tool for predicting and managing the risk of heart attack and stroke in Europe for the Spanish population (http://www.heartscore.org/en_GB/access).

Between 8 AM and 9 AM and after a 12-h overnight fast, an indwelling intravenous line was placed in a forearm vein, and, after 15–30 min, basal blood samples were obtained in each patient. Office blood pressure and anthropometric parameters were also recorded, and BMI was calculated. Excess body weight (EBW) was calculated as the difference between baseline body weight and ideal weight. Ideal body weight was calculated as the weight corresponding for a BMI of 25 kg/m².^{25, 26} Excess weight loss (EWL) was calculated as the percentage of weight loss attained from baseline EBW.

Assays

Serum glucose levels were measured by standard colorimetric methods, using the Architect ci8200 analyzer (Abbot Diagnostics, Berkshire, UK). Fasting insulin was measured by immunochemoluminescence (Immulite 2000, Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Gwynedd, UK), with a CV < 10%. Insulin resistance in the fasting state was estimated by homeostasis model assessment (HOMAIR). Levels of HDL cholesterol were measured in supernatant after plasma precipitation with phosphotungstic acid and Mg²⁺ (Boehringer Mannheim GmbH, Mannheim, Germany). Levels of total cholesterol and triglycerides were measured by enzymatic methods (Menarini Diagnostica, Florence, Italy). The LDL cholesterol level was calculated by using Friedewald’s formula. CRP was measured by a high-sensitivity colorimetric latex immunoassay (MULTIGEN CRP Vario assay, Sentinel CH, Milan, Italy). Fibrinogen levels were measured by the standard Clauss method in citrate-containing tubes.²⁷ Assays and reference ranges for TT, sex hormone-binding globulin

Table 1 Baseline characteristics of the men included in the study

	Controls (n = 20)	SG (n = 20)	RYGB (n = 20)	P
cIMT (mm)	0.66 ± 0.10	0.65 ± 0.11	0.66 ± 0.13	0.988
Age (years)	48 ± 8	46 ± 9	51 ± 9	0.190
BMI (kg/m ²)	44.0 ± 5.4	45.0 ± 6.9	43.7 ± 7.2	0.799
Excess body weight (kg)	59.4 ± 17.4	61.6 ± 21.2	56.7 ± 20.8	0.739
Waist circumference (cm)	139 ± 8	140 ± 8	141 ± 9	0.750
Systolic blood pressure (mm Hg)	145 ± 16	141 ± 17	144 ± 16	0.817
Diastolic blood pressure (mm Hg)	87 ± 9	85 ± 11	87 ± 11	0.794
Fasting glucose (mg/dL)	119 ± 42	107 ± 34	129 ± 60	0.463
Fasting insulin (mU/mL)	30 ± 16	19 ± 9*	21 ± 14*	0.021
HOMA1R	9.5 ± 8.0	5.1 ± 3.1*	6.4 ± 5.7*	0.034
CRP (mg/dL)	9.2 ± 7.5	5.3 ± 4.0	6.6 ± 3.9	0.228
Fibrinogen (mg/dL)	470 ± 124	461 ± 134	437 ± 139	0.723
Uric acid (mg/dL)	6.9 ± 1.4	6.9 ± 1.2	9.8 ± 15.6	0.593
Total cholesterol (mg/dL)	189 ± 29	183 ± 48	159 ± 49	0.068
HDL cholesterol (mg/dL)	43 ± 17	40 ± 6	39 ± 9	0.610
LDL cholesterol (mg/dL)	116 ± 31	117 ± 36	82 ± 29*†	0.001
Triglycerides (mg/dL)	128 ± 69	154 ± 100	270 ± 48	0.389
LH (mU/mL)	3.1 ± 1.4	3.0 ± 1.8	4.1 ± 2.4	0.784
FSH (mU/mL)	4.1 ± 2.6	4.0 ± 2.6	4.8 ± 3.4	0.251
Total testosterone (ng/dL)	355 ± 149	346 ± 219	349 ± 120	0.761
SHBG (µM/dL)	30.3 ± 10.6	23.7 ± 13.5	31.9 ± 15.4	0.088
Free testosterone (pMol/L)	262 ± 103	250 ± 108	249 ± 76	0.906
SCORE (%)	2.1 ± 1.5	2.0 ± 1.3	2.9 ± 2.5	0.198
Diabetes	8 (40%)	6 (30%)	10 (50%)	0.350
Hypertension	10 (50%)	10 (50%)	18 (90%)*†	0.010
Dyslipidemia	10 (50%)	80 (40%)	14 (70%)	0.153
Smokers	6 (30%)	5 (25%)	6 (30%)	0.921
Ischemic heart disease	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)	0.362
Previous stroke	1 (5%)	2 (10%)	0 (0%)	0.349
NAFLD	6 (30%)	8 (40%)	7 (35%)	0.803
Regular alcohol intake	6 (30%)	3 (15%)	6 (30%)	0.449
Gout	4 (20%)	3 (15%)	4 (20%)	0.895
Sleep apnea with CPAP	9 (45%)	6 (30%)	13 (65%)	0.325
COPD	1 (5%)	1 (5%)	1 (5%)	1.000
Obesity-associated hypogonadism	8 (40%)	13 (65%)	10 (50%)	0.281

Data are means ± SD or counts (%)

SG, sleeve gastrectomy; RYGB, Roux-en-Y gastric bypass; cIMT, carotid intima-media thickness; BMI, body mass index; HOMA1R, homeostatic model assessment of insulin resistance; CRP, C-reactive protein; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; LH, luteinizing hormone; FSH, follicle-stimulating hormone; SHBG, sex hormone-binding globulin; SCORE, European Heart SCORE cardiovascular risk (%) at 10 years; NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease; CPAP, continuous positive airway pressure; COPD, chronic obstructive pulmonary disease

*P < 0.05 vs. controls

†P < 0.05 vs. sleeve

Secondary Outcomes

Table 2 shows the results of the secondary endpoints of the study. As expected, total weight loss, BMI, EWL, blood pressure, fasting glucose and insulin, and CRP decreased after both RYGB and SG compared with controls, with no

differences between these two surgical techniques. HDL cholesterol increased after both RYGB and SG compared with controls, with again no differences between types of surgery (Table 2). The CVR estimated by the Heart SCORE tool decreased after both types of surgery, but more in those patients submitted to RYGB (Table 2). Circulating TT, SHBG, and FT

“Disminución del riesgo cardiovascular medido mediante el índice íntima media-carotídeo tras cirugía metabólica en varones: implicación de mediadores inflamatorios, lesión endotelial y testosterona circulante”.

OBES SURG

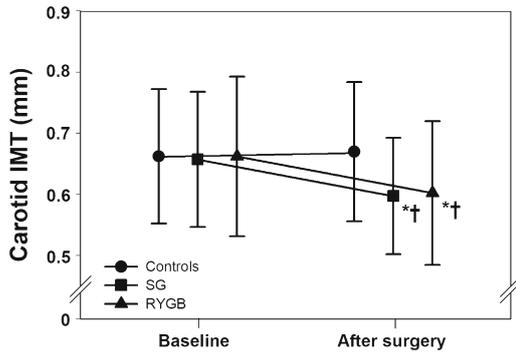


Fig. 1 Changes in carotid intima-media thickness (IMT) during 6 months of follow-up. Data are means \pm SD. SG, sleeve gastrectomy; RYGB, Roux-en-Y gastric bypass. * $P < 0.05$ for the difference from baseline to the end of study. † $P < 0.05$ for the difference vs. controls. No differences were found between both surgical procedures

increased after obesity surgery compared with controls, and the effect of RYGB was higher than SG (Table 2).

The significant correlations of the changes in carotid IMT with those of several variables are shown in Table 3. Apart from the changes in total weight loss, BMI, EWL, blood pressure, HDL cholesterol, and CRP, an inverse bivariate correlation was observed for fasting glucose and insulin with the decrease in carotid IMT. Also, changes in TT, SHBG, and FT inversely correlated with the decrease in carotid IMT after obesity surgery (Table 3).

Multivariate linear regression showed that only the decrease in BMI ($\beta = 0.378$, $P = 0.003$) was associated with the decrease in carotid IMT ($R^2 = 0.245$, $F = 9.229$, $P = 0.001$) after introducing BMI, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, HDL cholesterol, CRP, fasting glucose and insulin, and FT in the model (collinearity was found when TT, SHBG, and FT were introduced at the same time in the regression model, and therefore, only FT was included). Similar results

Table 2 Changes after 6 months of follow-up in the primary and secondary outcomes

	Controls ($n = 20$)	SG ($n = 20$)	RYGB ($n = 20$)	P from baseline	P for interaction
cIMT (mm)	0.01 ± 0.05	$-0.06 \pm 0.07^{*\dagger}$	$-0.06 \pm 0.05^{*\dagger}$	< 0.001	< 0.001
TWL (kg)	2.5 ± 8.6	$-36.8 \pm 19.8^{*\dagger}$	$-36.8 \pm 12.5^{*\dagger}$	< 0.001	< 0.001
BMI (kg/m^2)	1.0 ± 2.9	$-10.9 \pm 4.5^{*\dagger}$	$-12.0 \pm 4.6^{*\dagger}$	< 0.001	< 0.001
EWL (%)	3.7 ± 14.1	$-57.4 \pm 18.2^{*\dagger}$	$-69.4 \pm 26.2^{*\dagger}$	< 0.001	< 0.001
Systolic blood pressure (mm Hg)	6 ± 14	$-11 \pm 16^{*\dagger}$	$-15 \pm 23^{*\dagger}$	0.006	0.001
Diastolic blood pressure (mm Hg)	2 ± 8	$-4 \pm 11^\dagger$	$-10 \pm 16^{*\dagger}$	0.010	0.007
Fasting glucose (mg/dL)	8 ± 18	$-10 \pm 26^\dagger$	$-29 \pm 49^{*\dagger}$	0.022	0.004
Fasting insulin (mU/mL)	-3 ± 13	$-9 \pm 8^{*\dagger}$	$-14 \pm 12^{*\dagger}$	< 0.001	0.017
HOMA1R	5.6 ± 24.4	-2.7 ± 3.1	-3.3 ± 8.0	0.955	0.118
CRP (mg/dL)	2.5 ± 8.6	$-1.9 \pm 3.6^{*\dagger}$	$-3.4 \pm 3.5^{*\dagger}$	0.204	0.006
Fibrinogen (mg/dL)	-27 ± 84	$-67 \pm 121^*$	$-35 \pm 74^*$	0.001	0.382
Uric acid (mg/dL)	-0.9 ± 0.6	-0.8 ± 1.2	-4.2 ± 15.5	0.154	0.311
Total cholesterol (mg/dL)	2 ± 1	-4 ± 36	-18 ± 44	0.152	0.228
LDL cholesterol (mg/dL)	9 ± 32	-4 ± 27	-9 ± 39	0.827	0.223
HDL cholesterol (mg/dL)	-4 ± 9	$5 \pm 9^{*\dagger}$	$9 \pm 11^{*\dagger}$	0.013	< 0.001
Triglycerides (mg/dL)	4 ± 49	$-50 \pm 97^*$	-178 ± 461	0.039	0.108
LH (mU/mL)	-0.1 ± 1.2	-1.4 ± 0.3	1.1 ± 2.8	0.070	0.174
FSH (mU/mL)	0.2 ± 0.8	$0.9 \pm 1.7^*$	0.9 ± 2.2	0.004	0.266
Total testosterone (ng/dL)	-14 ± 103	$63 \pm 212^{*\dagger}$	$275 \pm 113^{*\dagger\dagger}$	< 0.001	< 0.001
SHBG ($\mu\text{M}/\text{dL}$)	2.2 ± 7.1	$13.0 \pm 9.2^{*\dagger}$	$26.1 \pm 18.4^{*\dagger\dagger}$	< 0.001	< 0.001
Free testosterone (pMol/L)	-29 ± 77	$20 \pm 73^{*\dagger}$	$90 \pm 89^{*\dagger\dagger}$	0.011	< 0.001
SCORE (%)	0.15 ± 0.67	$-0.25 \pm 0.55^*$	$-1.1 \pm 1.6^{*\dagger\dagger}$	0.007	0.003

Data are mean differences \pm SD

SG, sleeve gastrectomy; RYGB, Roux-en-Y gastric bypass; TWL, total weight loss; BMI, body mass index; EWL, excess weight loss; HOMA1R, homeostatic model assessment of insulin resistance; CRP, C-reactive protein; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; LH, luteinizing hormone; FSH, follicle-stimulating hormone; SHBG, sex hormone-binding globulin; SCORE, European Heart SCORE cardiovascular risk (%) at 10 years

* $P < 0.05$ for the difference from baseline to the end of study

† $P < 0.05$ for the difference vs. controls

‡ $P < 0.05$ for the difference vs. SG

were obtained when substituting total weight loss or EWL for the decrease in BMI (data not shown).

Discussion

Infiltration of the subintimal layer of arteries by lipids and inflammatory cells constitutes an early process in atherosclerosis,¹⁶ and the use of carotid IMT measurement can be a useful tool to detect the latter in clinical practice. It has been shown that there is a 16% increase in risk of future cardiovascular events per 0.1-mm increase in carotid IMT.²⁹ Obesity surgery is a powerful therapy to decrease cardiovascular risk, and it can reduce carotid IMT as shown by a meta-analysis.¹⁷ Several studies with different surgical techniques have been published showing this reduction in IMT: Karason et al.³⁰ showed a carotid IMT progression of 0.024 mm/year among 20 patients with severe obesity submitted to gastroplasty compared with a rate of 0.068 mm/year progression in the control group. Sturm et al.³¹ reported an IMT reduction of 0.03 mm 18 months after adjustable gastric banding in 37 patients. Sarmiento et al.³² showed a decrease in IMT of 0.13 mm in women 1 year after RYGB, and Lundby et al.³³ showed a decrease of 0.026 mm, a figure that was even larger in patients with diabetes or impaired glucose tolerance. Larger reductions in carotid IMT after RYGB have been reported by Habib et al.³⁴ in a 2-year prospective study of 50 patients with obesity, consisting of a mean change from 0.84 to 0.50 mm, by Saleh et al.³⁵ who found a similar decrease in 47 patients, and by Marchessi et al.³⁶ in 30 patients. Altin et al.³⁷ have shown a reduction of 0.07 mm in 105 patients (79 women and 26 men) 6 months after sleeve gastrectomy. Finally, a recent published study that included 134 patients has shown a significant improvement of the vascular quality, including measures of carotid ITM, after 1 year of follow-up in 25–76% of all patients after bariatric surgery.³⁸

Different baseline characteristics of the patients included in these studies, regarding sex, degree of obesity, baseline cardiovascular risk, and length of follow-up after surgery, might have been responsible for the differences.¹⁷ It has also been shown that the beneficial effects of obesity surgery on carotid IMT were more pronounced in younger patients, while cardiovascular risk reduction appeared inferior in patients of 50 years and older.³⁹

Furthermore, the possibility that the bariatric technique may influence the improvement in carotid IMT after weight loss has been addressed by a few studies to date: Garcia et al.¹⁹ conducted a study that included 31 men and women with obesity of whom 14 were submitted to RYGB, 13 to SG, and 4 patients who were not operated served as controls. They found a mean 0.09-mm decrease in carotid IMT after both surgical procedures—without differences between techniques—whereas in the four controls, carotid IMT

increased from 0.52 to 0.58 mm.¹⁹ On the contrary, Tchonier et al.¹⁸ reported a larger decrease in carotid IMT with RYGB (0.058 mm) than with gastric banding (0.012 mm) 5 years after surgery; yet, the lesser efficacy of long-term weight loss and maintenance of weight with gastric banding might have favored the results observed with RYGB in their study. Lamber et al.⁴⁰ compared RYGB with biliopancreatic diversion with a control group and found that all surgery subgroups had a similar decrease in cIMT (from 0.81 to 0.63 at 12-month post-surgery) being the result different from controls. We have also reported in a prospective study including women with severe obesity and high cardiovascular risk that SG or RYGB compared with diet and exercise induced superior decreases in carotid IMT (mean reduction of 0.10 mm) with no differences between both surgical techniques 1 year after.²¹

In the present study, we found a significant decrease in the carotid IMT 6 months after obesity surgery in men with severe obesity and high cardiovascular risk. Such an improvement in carotid IMT was of similar magnitude with RYGB and SG. On the contrary, men submitted to conventional treatment with diet and life-style modification showed no changes in carotid IMT. This result is similar of what we found in our previous study with women²¹; yet, the magnitude of the decrease in carotid IMT is not as large, probably due to a shorter follow-up in the present study (6 months instead of 1 year), but similar to other short-term studies (6 months) with SG.³⁷

This decrease in carotid IMT found in only 6 months is similar to the improvements observed with other interventions for metabolic disorders. Pravastatin administration to patients with dyslipidemia resulted in a lesser progression of carotid IMT (0.05 mm per year) compared with placebo (0.03 mm per year).⁴¹ Olmesartan administration to 78 hypertensive patients followed for 2 years resulted in a reduction on carotid IMT of 0.09 mm.⁴² Phosphodiesterase III inhibitors was the most effective in retarding annual mean IMT against placebo (mean difference of 0.06 mm) in a recently published study.⁴³ Therefore, both RYGB and SG are powerful interventions to decrease the carotid IMT of men with obesity and high cardiovascular risk even in the short term.

Our study has several advantages such as being based on a homogeneous population in terms of age, baseline cardiovascular risk, and a strict follow-up of patients submitted to bariatric surgery. Besides, by including only men in the present study, we avoided the possible interference of sex dimorphism.⁴⁴ Moreover, our study could also analyze the association of changes in several variables with the improvement in carotid IMT.

We found that the changes observed in carotid IMT were inversely correlated with circulating TT and FT, in a similar way that the correlations observed with other CVR factors such as BMI, blood pressure, HDL cholesterol, and CRP. On the other hand, we did not find any differences in carotid IMT between men with or without secondary hypogonadism at

OBES SURG

Table 3 Bivariate correlations between the changes in primary outcome (cIMT) with selected secondary outcomes

	Δ cIMT	
	<i>r</i>	<i>P</i>
Δ TWL	0.431	0.001
Δ BMI	0.486	< 0.001
Δ EWL	0.488	< 0.001
Δ Systolic blood pressure	0.328	0.010
Δ Diastolic blood pressure	0.349	0.006
Δ Fasting glucose	0.417	0.001
Δ Fasting insulin	0.369	0.004
Δ HDL cholesterol	− 0.290	0.025
Δ CRP	0.317	0.014
Δ Total testosterone	− 0.428	0.010
Δ SHBG	− 0.347	0.007
Δ Free testosterone	− 0.269	0.038

Δ, differences between final and baseline levels; *TWL*, total weight loss; *BMI*, body mass index; *EWL*, excess weight loss; *CRP*, C-reactive protein; *HDL*, high-density lipoprotein; *SHBG*, sex hormone-binding globulin

baseline. Furthermore, multivariate analysis showed that the decrease in BMI was the only significant associated variable with the decrease in carotid IMT after adjustment, so in our study, a possible association of testosterone and IMT seems to be weak and inconsistent.

The association of low circulating testosterone in males with cardiovascular disease and carotid IMT has not been consistently demonstrated. One study showed that in a population of male subjects with no known cardiovascular disease, lower TT and FT concentrations were associated with higher coronary calcifications but not with higher carotid IMT.⁴⁵ Another study with 2140 individuals showed no consistent association of TT with measures of subclinical cardiovascular disease including carotid IMT.⁴⁶ A community-based cohort study showed that low TT was cross-sectionally associated with CVR factors, but after adjustment, there was no association with mean carotid IMT, incident cardiac events, or mortality, suggesting that circulating androgens were a marker for other cardiovascular risk factors.⁴⁷ Similarly, another recent study that included 200 patients showed no difference in carotid IMT between men and women with severe obesity after adjustment for classic cardiovascular risk factors.⁴⁴

On the other hand, Chan et al.⁴⁸ showed that a higher TT was associated with reduced carotid IMT (− 0.011 mm per 1-SD increase) and a lower prevalence of carotid plaque in 492 community-based men aged 20–70 years, but failed to demonstrate the same finding in 426 men with angiographically proven coronary artery disease. In agreement, Farias et al.⁴⁹ showed that carotid IMT was negatively correlated with TT concentrations in a total of 115 male patients, aged younger

than 70 years, without a history of cardiovascular events. Further, Rovella et al. have recently shown that obesity is an independent risk factor for carotid plaque destabilization, particularly in males aged less than 70 years and in those with the metabolic syndrome, but not in those above 70, also suggesting a role for higher testosterone levels.⁵⁰

In our study, as already mentioned, the strongest associated factor with the improvement in carotid IMT was the decrease in BMI. In fact, changes in systolic blood pressure, diastolic blood pressure, HDL cholesterol, CRP, fasting glucose and insulin, and FT were not retained in the multivariate regression model. It is therefore plausible that the effect of weight loss on carotid IMT might be related to the amelioration of inflammatory factors or to a beneficial effect on endothelial function.^{17, 34}

Limitation of the Present Study

Our present study has the major limitation of the lack of randomization in the allocation of the patients to the different groups of intervention. This made the group of RYGB to have more insulin resistance and hypertension and to take more lipid-lowering and antihypertensive medications. Therefore, although our study was powered to detect differences between both surgical techniques, we cannot conclude beyond doubt that RYGB and SG are equally effective in decreasing the cardiovascular risk of patients with severe obesity.

We found a more pronounced effect of RYGB on the increase in TT and FT than that of SG, in contrast to a previous published study of our group showing no differences between these two surgical techniques.²² The fact that we here evaluated the patients after a short-term period of 6 months may have precluded the patients allocated to SG to reach a higher increase in circulating androgens, as it is known that time is important for reversing obesity-associated hypogonadism after obesity surgery.⁵¹

Future Directions of Research in This Field

More studies need to be undertaken as to ensure the long-term benefits of SG and RYGB—and if there is any difference between them—on both the carotid IMT and the occurrence of cardiovascular events in men with obesity. This is important for clinical practice as it may refine the indications of the type of the bariatric procedure. To date, no differences have been shown between SG and RYGB in the reduction of the carotid IMT. Further, the specific causal role of hypogonadism and circulating testosterone in cardiovascular risk needs also to be assessed in studies with higher sample size.

ANEXO 2. Consentimiento informado entregado a los pacientes.



CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA OBTENCIÓN DE MUESTRAS BIOLÓGICAS PARA INVESTIGACIÓN

PERSONAL QUE INFORMA:

.....

NOMBRE Y APELLIDOS DEL DONANTE:

FECHA DE NACIMIENTO:

SERVICIO o CENTRO:

NHC o DNI: (puede pegarse una pegatina)

PROYECTO: Evaluación de marcadores de inflamación, función endotelial y riesgo cardiovascular en pacientes varones con obesidad mórbida sometidos a Cirugía Bariátrica: comparación entre distintas técnicas quirúrgicas

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Dra. Pilar Cobeta Orduña

LUGAR DE REALIZACIÓN: Hospital Universitario Ramón y Cajal

FUENTE DE FINANCIACIÓN: Fondos de Investigación propios del Servicio

Nos dirigimos a usted para informarle sobre el **desarrollo del estudio en el que se le propone participar**. Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación.

Es muy importante para la investigación biomédica poder contar con el máximo posible de muestras, por lo que su colaboración es muy necesaria. **La investigación con muestras biológicas mejora el conocimiento, la prevención, el diagnóstico, pronóstico y / o tratamiento de las enfermedades;** en tal sentido, si bien su participación en el estudio no le supondrá un beneficio directo sobre su salud, es beneficiosa para el conjunto de la sociedad. Otras personas han colaborado antes para que su atención hoy sea mejor.

¿Cuál es la colaboración que se le pide?

Usted ha sido diagnosticado de obesidad susceptible a tratamiento. Se conoce que la Cirugía Bariátrica mejora el perfil inflamatorio, el perfil metabólico y el riesgo cardiovascular en pacientes con obesidad mórbida, pero se desconoce si esta mejoría es uniforme entre las técnicas quirúrgicas utilizadas. Con este estudio pretendemos comparar a corto plazo el grado de mejoría asociado a los distintos tratamientos como son la cirugía de bypass y sleeve gástrico y en aquellos a los que no se realizada ninguna intervención quirúrgica sino que se tratan de forma médica.

Le solicitamos autorizar la **extracción, antes y a los 30, 90 y 180 días después de su intervención, de una muestra de sangre (16 ml)**, así como utilizar los **datos clínicos asociados**, para la realización del Proyecto de investigación arriba indicado.

La toma de muestras de **sangre se hará coincidiendo con otra extracción que se le realice durante su proceso asistencial normal**, sin que le suponga **ninguna molestia añadida** al mismo. No se interferirá en su proceso asistencial que siempre será prioritario.

Dado el **carácter voluntario y libre de la colaboración** que se le solicita, su negación a participar no condiciona la calidad de su asistencia ni alterará la relación con su médico.

Garantías de utilización de las muestras durante la realización del proyecto

Todos los procedimientos del estudio se llevarán a cabo según lo estipulado en la Ley 14/2007 de Investigación biomédica y el RD 1716/2011. El proyecto ha sido aprobado por el comité de ética competente.

Durante la duración del proyecto (18 meses) las muestras y datos clínicos asociados serán almacenados en el Biobanco del Hospital Universitario Ramón y Cajal-IRYCIS hasta el momento de su utilización. Solo se recogerán datos necesarios para el estudio y serán tratados con las medidas de seguridad establecidas en la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de carácter personal. Las muestras serán identificadas con un código, de modo que sólo el Investigador Principal/Investigadores colaboradores, con acceso a sus datos identificativos podrán relacionarlas con usted, siendo responsables de garantizar la confidencialidad. Una vez finalizado el proyecto, si usted consiente, el excedente de las muestras se incluirá en el Biobanco.

Garantías de utilización de las muestras incluidas en el Biobanco

El Biobanco del Hospital Universitario Ramón y Cajal-IRYCIS es una plataforma de apoyo técnico a la investigación biomédica. Acoge en condiciones óptimas colecciones de muestras biológicas de pacientes con diferentes enfermedades. Estas muestras podrán ser cedidas a investigadores para su utilización en futuros proyectos de investigación biomédica de forma gratuita, aunque se podrán repercutir los costes de obtención, conservación y envío, sin ánimo de lucro.

Cumpliendo con la LEY 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica y el RD 1716/2011, las muestras y los datos asociados a su enfermedad se utilizarán únicamente en proyectos científica y éticamente aprobados, incluyendo la posibilidad de estudios genéticos. Además, el Biobanco está adscrito a un comité de ética y a un comité científico que evaluará cada una de las solicitudes de muestras que reciba, siendo necesaria su aprobación para cederlas. Este comité de ética también evaluará el acceso a su Historia Clínica por personal cualificado, en caso de ser necesario para la obtención de datos imprescindibles para la realización de los proyectos para los que se soliciten sus muestras.

En todo momento, se cumplirán los principios de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. Los datos asociados o que se asocien en un futuro a sus muestras serán almacenados en la base de datos del Biobanco con unos niveles altos de seguridad. Una vez finalizado el proyecto inicial, cuyo investigador principal/colaboradores sí conocen su identidad, a cualquier nuevo investigador se le entregarán las muestras codificadas junto con los datos clínicos asociados, sabiendo sólo el personal del Biobanco, con acceso autorizado a la base de datos, a quien corresponde el código. Se garantiza por tanto el mantenimiento de la confidencialidad en todos sus aspectos, incluyendo las posibles publicaciones científicas derivadas del proyecto.

Por motivos de salud, usted o su familia podrán hacer uso de las muestras, mientras estén disponibles.

Derecho de revocación

Podrá ejercer el derecho de oposición, de rectificación y de cancelación de sus datos, así como, el derecho de solicitar la retirada, destrucción o anonimización de las muestras y/o los datos que aún no hayan sido utilizados. Para ello deberá ponerse en contacto con nosotros en el teléfono 913369075 o en la dirección de correo electrónico: biobanco@salud.madrid.org

Más información

Antes de firmar este documento, si desea más información o tiene cualquier duda, no tenga reparo en preguntarnos. En un futuro puede obtener más información sobre los proyectos de investigación en los que se ha utilizado su muestra en los datos de contacto arriba indicados o en la página web www.iryccis.org/biobanco.htm

Si usted consiente, si se obtuviera información derivada y validada de análisis genéticos que pudiera ser relevante para su salud o la de su familia, nos pondríamos en contacto con usted y se le proporcionaría consejo genético. Será responsabilidad suya informar a sus familiares.

El abajo firmante, declara que:

• **HE LEIDO Y ENTENDIDO LA HOJA DE INFORMACIÓN QUE ME HA SIDO ENTREGADA.** Estoy satisfecho con la información recibida y he tenido posibilidad de aclarar todas las dudas sobre el tema.

• **COMPRENDO QUE MI PARTICIPACIÓN ES VOLUNTARIA Y DESINTERESADA.** Renuncio a cualquier derecho de naturaleza económica, patrimonial o potestativa sobre los resultados o potenciales beneficios que puedan derivarse de manera directa o indirecta de las investigaciones que se lleven a cabo con mis muestras cedidas.

• **CONOZCO MI DERECHO A REVOCAR** dicho consentimiento total o para determinados fines en cualquier momento, sin necesidad de tener que explicar las causas. Incluye la posibilidad de destrucción o anonimización de la muestra, sin extender el efecto a los datos resultantes de las investigaciones que ya se hayan llevado a cabo.

• **CONCEDO MI CONSENTIMIENTO PARA:**

- Obtener las muestras para que puedan ser utilizadas junto **con los datos ecográficos**, clínicos y analíticos de mi enfermedad en el proyecto anteriormente indicado.

- Almacenar en el Biobanco por un tiempo indefinido los excedentes, que se generen una vez finalizado el proyecto, de las muestras así como los datos asociados, para que puedan ser utilizados en investigación biomédica, tanto en proyectos nacionales como internacionales: SI NO (destruir excedente)

- Acceder a mi Historia Clínica solo en caso de ser necesario para la obtención de datos imprescindibles para la realización de los proyectos para los que se soliciten mis muestras y previa autorización del Comité de ética del Biobanco.

- Indique si tiene alguna restricción concreta para el uso de las muestras donadas:

NO SI ¿Cuál?.....

Madrid, de de.....

<p>Fdo:..... EL INTERESADO O PADRE/MADRE/TUTOR/RESPONSABLE LEGAL (Tachar lo que no proceda)</p>	<p>Fdo:..... PERSONAL INFORMANTE</p>
---	--

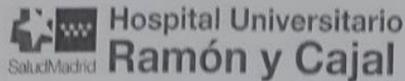
▪ Si en un futuro requiriéramos más muestras de usted o datos para continuar el estudio, ¿aceptaría volver a ser contactado? SI NO

▪ ¿Querría usted recibir información derivada de los datos del estudio que pudiera ser relevante para su salud o la de sus familiares? SI NO

Teléfono:..... Correo electrónico:.....

Muchas gracias por su colaboración

ANEXO 3. Autorización del Comité Ético de Investigación Clínica.



Conformidad de la Dirección del HURyC

La Dirección del Hospital Universitario Ramón y Cajal, visto el informe favorable emitido por el Comité de Ética de la Investigación que ha evaluado el estudio (PI18/00132):

Título del Estudio:

DISMINUCIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR MEDIDO MEDIANTE LA ÍNTIMA-MEDIA CAROTIDEA TRAS CIRUGÍA METABÓLICA EN VARONES OBESOS TRAS LA CIRUGÍA METABÓLICA, E IMPLICACIÓN DEL HIPOGONADISMO.

**Versión octubre de 2018 tras aclaraciones CEI
HIP/CI Versión diciembre de 2018**

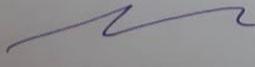
CEI/CEIm evaluador: Hospital Universitario Ramón y Cajal

Investigador Principal en el Hospital Universitario Ramón y Cajal: Dr. José Ignacio Botella Carretero (Endocrinología y Nutrición)

Acepta la realización de dicho estudio en el centro, con estricta sujeción al protocolo aprobado y, cuando su ejecución implique algún ingreso o gasto específico, al contrato que se tendrá que formalizar al efecto a través de la entidad gestora: *Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Universitario Ramón y Cajal.*

Madrid a 26 de Diciembre de 2018

El director gerente



p.d.f. de 7/05/2018
Fdo. Dra M^a Angeles Gálvez Múgica

 Hospital Universitario Ramón y Cajal SaludMadrid	Comité de Ética de la Investigación con medicamentos
--	---

DICTAMEN DEL COMITE DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

DÑA. M^a. Ángel Gálvez Múgica, Vicepresidenta del COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMÓN Y CAJAL

CERTIFICA

Que se ha evaluado la propuesta referida al proyecto de investigación **P118/00132**:

TÍTULO:

DISMINUCIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR MEDIDO MEDIANTE LA ÍNTIMA-MEDIA CAROTIDEA TRAS CIRUGÍA METABÓLICA EN VARONES OBESOS TRAS LA CIRUGÍA METABÓLICA, E IMPLICACIÓN DEL HIPOGONADISMO.

**Versión octubre de 2018 tras aclaraciones CEI
HIP/CI Versión diciembre de 2018**

- El estudio se plantea siguiendo los requisitos legalmente establecidos, y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad del investigador y sus colaboradores, y las instalaciones y medios disponibles, tal y como ha sido informado, son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Este CEIm actuando como comité evaluador, emite dictamen **FAVORABLE** y acepta que dicho estudio sea realizado en los centros siguientes por los investigadores principales que se relacionan a continuación:

Dr. José Ignacio Botella Carretero / Hospital Universitario Ramón y Cajal

Y HACE CONSTAR QUE:

- 1º En la reunión celebrada el día **26/11/2018 ACTA 355** se decidió emitir el informe correspondiente al estudio de referencia.
- 2º En dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente y las normas de funcionamiento interno del comité para que la decisión del citado CEIm sea válida.
- 3º El CEIm, tanto en su composición, como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ ICH/ 135/95)
- 4º La composición actual del CEIm es la siguiente:

PRESIDENTE	Sonsoles Sancho García.	Oncología Radioterápica
VICEPRESIDENTE	M ^a Ángeles Gálvez	Farmacología Clínica
SECRETARIO TECNICO	Itziar de Pablo López de Abechuco	Farmacología Clínica
VOCALES	M ^a Jesús Blanchard Rodríguez	Hematología
	Irene Cabrera Troye	Miembro Lego, ajeno a la investigación biomédica/asistencia clínica
	Yolanda de Blas Fernández	DUE Servicio de Urgencias

*Ctra. Colmenar, km. 9,100 - 28034 MADRID (Planta -2 Dcha)
Tlf^o: 91 336 8322*

E-mail: ceic.hrc@salud.madrid.org

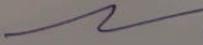
1

 Hospital Universitario Ramón y Cajal SaludMadrid		Comité de Ética de la Investigación con medicamentos	
	Guillermo García Ribas	Neurología	
	Carmen Guillén Ponce	Oncología Médica. Miembro del Comité de ética asistencial.	
	Rosa Ana Hernández Antolín	Cardiología	
	Manuel Luque Ramírez	Endocrinología y Nutrición.	
	María Muñoz García	Farmacia Hospitalaria.	
	Alfonso Muriel García	Bioestadística Clínica	
	Cristina Pueyo López	Farmacia Hospitalaria. Máster en Bioética	
	Carmen Ruiz Ballesteros	Miembro Lego, ajeno a la investigación biomédica/asistencia clínica. Licenciada en Derecho	
	Javier Sánchez Casajús	Miembro Lego, ajeno a la investigación biomédica/asistencia clínica	
	José Luis San Millán López	Genética Molecular	
	Sonia Soto Díaz	Medicina Familiar y Comunitaria.	
	Marta del Álamo Camuñas	Biología-IRYCIS	
	Carmen Herrero Domínguez-Berrueta	Farmacéutica de Primaria	
	Ana Jiménez Gordo	Oncología Médica. Hospital Universitario Infanta Sofía.	
	Javier Martínez González	Gastroenterología.	
	Sergio Serrano Villar	Enfermedades Infecciosas. Miembro de la Comisión de Investigación.	

En el caso de que algún miembro participe en el estudio o declare algún conflicto de interés no habrá participado en la evaluación, ni en el dictamen de la solicitud de autorización del mismo.

Para que conste donde proceda, y a petición del promotor

Madrid a 26 de Diciembre de 2018



Hospital Universitario Ramón y Cajal
 SaludMadrid
COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

Fdo.: Dña. M^a. Ángeles Gálvez Múgica
 Vicepresidenta CEIm

Ctra. Colmenar, km. 9,100 - 28034 MADRID (Planta -2 Deha)
Tlf^o: 91 336 8322

E-mail: ceic.hrc@salud.madrid.org 2

